

Eccesso ponderale, trattamenti e disturbi psicotici dello spettro schizofrenico. Risultati di uno studio naturalistico

Overweight, treatments and schizophrenia-spectrum psychotic disorders. Results from a naturalistic study

B. Carpiniello, E. Corda,
R. Maccioni, F. Pinna

Clinica Psichiatrica,
Azienda Ospedaliero Universitaria
di Cagliari e Dipartimento di Sanità
Pubblica-Sezione di Psichiatria,
Università di Cagliari

Summary

Background

Schizophrenia has been associated to an increased mortality, due to both unnatural and natural causes, in particular cardiovascular diseases. Obesity seems to be associated to this increased risk, given the high rates generally found among people with schizophrenia, which are partly due to psychotropic medications. To examine this possibility the authors compared the distribution of Body Mass Index (BMI) and of Abdominal Obesity among an outpatient sample of schizophrenics submitted to long-term treatment, comparing their data with those of the Italian population as a whole.

Methods

Weight, height, BMI (BMI) and waist circumference (c.a.) were evaluated in 126 schizophrenic spectrum outpatients (75 men, 51 women; mean age 43.7 ± 13.3 yrs) receiving treatment in a university community mental health centre.

Results

Mean BMI of the sample was 26.8 ± 4.9 , with no significant differences between genders (men = 27.4 ± 4.9 ; women =

25.9 ± 4.9). The prevalence of obesity (BMI ≥ 30) in the sample was 26.2%, 2.8 times higher than the Italian mean (9.8%). 46.8% of patients was affected by abdominal obesity measuring waist circumference, a prevalence 1.7 times higher than the Italian mean (31%). Abdominal obesity was significantly more frequent among women ($F = 60.5$; $M = 37.3$, $p < 0.05$) (Fig. 3). Abdominal obesity was found in 53% of patients who were under treatment with atypical antipsychotics, compared to 25% of those who were not under treatment with these drugs ($p > 0.05$) and 71% of those who were receiving an association of typical and atypical antipsychotics, compared to patients who were not treated with such association ($p < 0.05$) (Tables II, III).

Conclusions

In Italy, patients with schizophrenia were found more frequently to be affected by obesity than the corresponding general population. Women with schizophrenia and patients who underwent treatment with atypical antipsychotics, or with associations of both typical and atypical or those who were subjected to polypharmacy were significantly more at risk for abdominal obesity.

Introduzione

L'obesità rappresenta un problema di salute pubblica di crescente rilevanza epidemiologica in tutti i paesi occidentali, Italia compresa, sebbene il nostro paese non abbia raggiunto ancora quei picchi di prevalenza allarmanti registrati negli USA. Infatti secondo i dati ISTAT¹ in Italia è stata riscontrata una prevalenza del sovrappeso pari al 34,2% e dell'obe-

Key words

Obesity abdominal • Obesity • BMI
• Schizophrenia antipsychotics

Corrispondenza

prof. Bernardo Carpiniello, Clinica Psichiatrica, AOU Cagliari/Dipartimento Sanità Pubblica, Università di Cagliari, via Liguria 13, 09127 Cagliari, Italia • E-mail: bcarpini@iol.it

sità al 9,8% della popolazione generale con più di 15 anni, nel complesso abbastanza lontana dal 23% del Regno Unito e dall'oltre il 30% degli Stati Uniti, ma con un trend che sembra comunque in tendenziale incremento. L'aumento dei tassi di obesità desta allarme per la sua correlazione con un aumento del rischio per diabete mellito non insulino-dipendente, patologie cardiovascolari, ipertensione, disturbi respiratori, iperlipidemia, osteoartrosi e alcune patologie di tipo neoplastico a carico di vari organi, quali mammella, prostata, colon, utero². In particolare, da tempo è noto il rapporto fra indice di massa corporea (BMI) elevato e incrementato rischio cardiovascolare e di mortalità sia negli uomini che nelle donne; anzi, un aumentato rischio sembra essere presente già con un BMI > 25 kg/m² nelle donne e 26,5 kg/m² negli uomini³.

Da qualche anno lo studio dei problemi correlati al peso fra le popolazioni psichiatriche è in costante aumento. I pazienti affetti da schizofrenia sembrano affetti da sovrappeso ed obesità (in particolare addominale) in misura particolarmente elevata³⁻⁵. Le cause dell'incremento ponderale nelle persone affette da schizofrenia sono diverse, da stili di vita non salutari, quali la scarsa attività fisica, l'abuso alcolico, il fumo di sigaretta e un'alimentazione non corretta, all'effetto dei trattamenti psicofarmacologici, con particolare riferimento al ruolo degli antipsicotici, sia di prima che di seconda generazione⁶⁻⁸. Il problema dell'obesità nei pazienti psicotici non è limitato soltanto al suo effetto negativo sulla compliance ai trattamenti⁹⁻¹² e al peggioramento della qualità di vita¹³, essendo soprattutto correlato al suo ruolo nell'aumentare il rischio della sindrome metabolica^{14,15}, a sua volta correlata ad un incrementato rischio cardiovascolare¹⁶. Ciò è di particolare rilevanza clinica, poiché la sindrome metabolica sembra avere nei disturbi dello spettro schizofrenico un'incidenza quasi raddoppiata rispetto alla popolazione generale^{5,17-20}. È peraltro dimostrato che le malattie cardiovascolari sembrano per i pazienti schizofrenici la principale fra le cause di morte naturale²¹, costituendone il 34% fra i maschi e il 31% fra le donne²². Nonostante l'evidente importanza dell'obesità, gli studi sino ad oggi effettuati riguardanti la schizofrenia presentano frequentemente diverse limitazioni, quali il riferimento a campioni selezionati in funzione della diagnosi, del genere di appartenenza, del trattamento, oppure di numerosità limitata.

In altri casi si tratta di studi concernenti pazienti nei quali la diagnosi non era controllata mentre altre indagini riguardano popolazioni i cui dati antropometrici erano auto-valutati dai soggetti in studio. Ancora più limitati sono stati gli studi che hanno valutato l'adiposità addominale, che sembra avere una più stretta relazione con la sindrome metabolica e il rischio cardiovascolare²³. Infine, sono particolarmente carenti gli studi riguardanti paesi come l'Italia, dove la prevalenza dell'obesità nella popolazione generale è meno marcata rispetto alle popolazioni nordamericane, in cui sono stati condotti buona parte degli studi riguardanti la prevalenza dell'obesità fra i pazienti psicotici. Tenuto conto di tali premesse, il presente studio ha avuto come obiettivo quello di valutare la prevalenza dell'obesità (valutata in base al valore di BMI) e dell'obesità viscerale (valutata come valore di circonferenza addominale) in rapporto alle principali variabili sociodemografiche, cliniche e terapeutiche in una ampia popolazione non selezionata di pazienti affetti da schizofrenia e sindromi correlate afferenti ad un servizio territoriale universitario.

Materiali e metodi

Campione

Per gli scopi dello studio è stato selezionato nell'arco di sei mesi un campione consecutivo di pazienti afferenti al servizio territoriale della Clinica Psichiatrica dell'Università di Cagliari che soddisfacevano i criteri del DSM IV-TR (APA, 2000) per la diagnosi di disturbo schizofrenico, disturbo schizoaffettivo, disturbo delirante e psicosi NAS, rispettivamente F20, F25, F22.0 e F29, escludendo chi avesse una eventuale comorbidità con un disturbo alimentare in atto o pregresso. Sono stati presi in considerazione i dati anagrafici (età, sesso), i dati socioanagrafici (stato civile, grado d'istruzione, occupazione), i dati clinici (età d'esordio delle prime manifestazioni psicopatologiche, età d'esordio delle manifestazioni psicopatologiche attuali, età prime terapie, terapia psicofarmacologica attuale e sua durata, assunzione di eventuale terapia non psichiatrica) e le misure antropometriche (altezza, peso e circonferenza addominale). Di ogni paziente è stato calcolato il BMI e la presenza di obesità addominale in base ai valori soglia di circonferenza addominale (c.a) (M > 102 cm; F > 88 cm). Il campione era composto da 126 pazienti,

75 di sesso maschile e 51 di sesso femminile, di età compresa tra i 19 e i 77 anni, con un'età media di $43,72 \pm 12,33$ anni ($M = 41,08 \pm 10,80$ anni, $F = 47,61 \pm 13,47$ anni, $p < 0,005$). Le caratteristiche sociodemografiche e cliniche del campione sono riportate in Tabella I. L'età media d'esordio delle prime manifestazioni psicopatologiche era pari a $23,37 \pm 10,62$ anni ($M = 19,87 \pm 7,23$ anni; $F = 28,53 \pm 12,55$ anni; $p < 0,0001$). La quasi totalità dei pazienti (123 su 126) erano sottoposti a trattamento farmacologico. L'età media d'assunzione delle prime terapie risultava pari a $26,66 \pm 12,01$ anni ($M = 23,37 \pm 9,31$ anni; $F = 31,49 \pm 13,87$ anni, $p < 0,005$). La durata media del trattamento farmacologico risultava mediamente di poco superiore ai 12 anni ($147,1 \pm 101$ mesi) senza differenze significative fra maschi ($156,2 \pm 105,0$ mesi) e

femmine ($133,8 \pm 94,6$ mesi); la durata del trattamento, pur risultando superiore fra i pazienti affetti da schizofrenia ($157,9 \pm 96,8$ mesi) rispetto ai pazienti schizoaffettivi ($146,6 \pm 108,6$ mesi), affetti da disturbo delirante ($103,4 \pm 50,2$ mesi) e da psicosi n.a.s. ($112,00 \pm 72,7$), non era comunque significativamente differente fra i diversi gruppi diagnostici.

Risultati

BMI e circonferenza addominale in funzione del genere

Il BMI medio nel campione considerato è risultato pari a $26,8 \pm 4,9$ kg/m² senza differenze statisticamente significative fra i generi (maschi = $27,4 \pm 4,9$ kg/m²; femmine $25,9 \pm 4,9$ kg/m²). La distribu-

TABELLA I.

Caratteristiche sociodemografiche e cliniche del campione. *Sociodemographic and clinical characteristics of the sample.*

	Totale %	Maschi %	Femmine %
Età (anni)*			
19-24	3,2	75,0	25,0
25-44	55,0	72,9	27,1
45-64	34,9	43,2	56,8
55 e oltre	6,3	25,0	75,0
Istruzione			
Elementare	19,8	60,0	40,0
Media	39,7	68,0	32,0
Superiore	36,5	54,3	45,7
Laurea	4,0	20,0	80
Occupazione**			
Occupati	13,5	52,9	47,1
Casalinghe	10,3		10,3
Studenti	6,3	25,0	75,0
Pensionati	40,4	70,6	29,4
Disoccupati	29,4	75,7	24,3
Stato civile**			
Liberi	77,0	67,0	33,0
Coniugati/conviventi	15,1	26,3	73,7
Separati	6,3	50,0	50,0
Vedovi	1,6	50,0	50,0
Diagnosi			
Schizofrenia	34,9	68,2	31,8
Disturbo Schizoaffettivo	54,0	52,9	47,1
Disturbo delirante	7,1	55,6	44,4
Psicosi NAS	4,0	80,0	20,00

* $p < 0,005$; ** $p < 0,0001$

zione del campione in funzione dei valori di BMI in rapporto ai dati ISTAT nazionali relativi al 2005 viene riportata nelle Figure 1 e 2. La prevalenza dell'obesità (BMI ≥ 30) risulta nel nostro campione pari al 26,2% (26,7% nei maschi e 25,5% nelle donne), una prevalenza 2,8 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Il 37,3% del campione di schizofrenici risulta essere soprappeso (BMI compreso fra 25 e 29,9) rispetto al 34,2% della popolazione generale italiana. Viceversa, la prevalenza dei normopeso (BMI compreso fra 18,5 e 24,9) è decisamente inferiore (circa 1,8 volte) nel nostro campione (31% del campione totale) rispetto alla popolazione generale (52,6% del campione totale). Infine, la prevalenza dei sot-

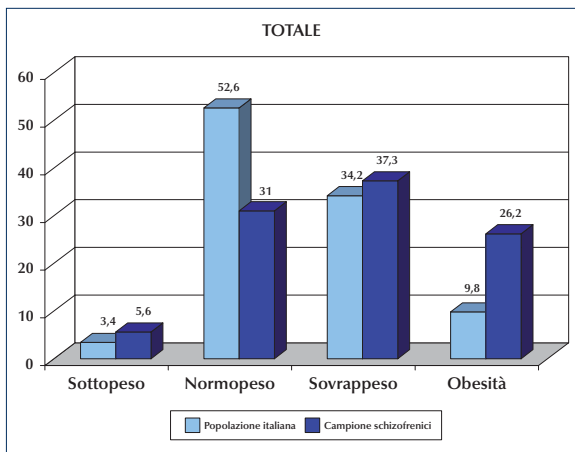


FIGURA 1. Distribuzione in funzione delle classi di BMI. *Distribution according to BMI classes.*

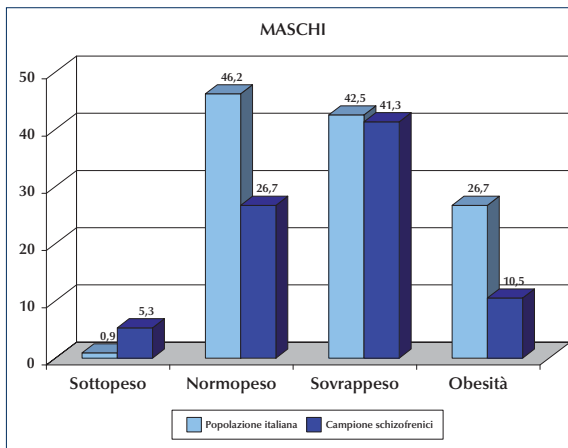


FIGURA 2. Distribuzione in funzione del BMI e del genere. *Distribution according to BMI and gender.*

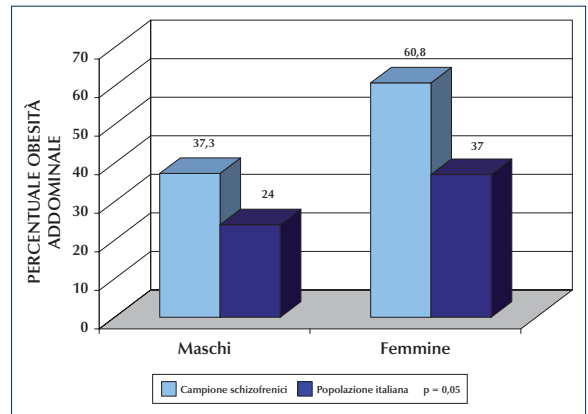
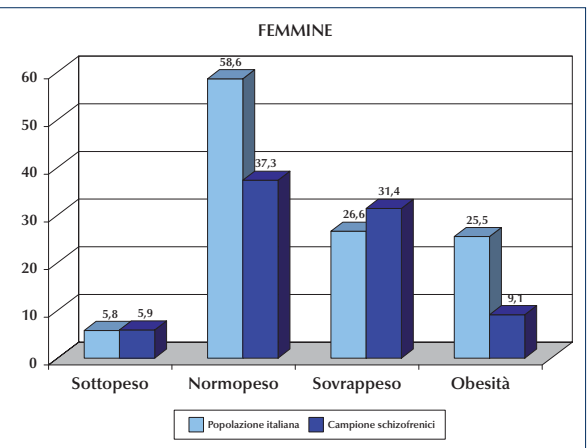


FIGURA 3. Distribuzione in funzione della circonferenza addominale. *Distribution according to waist circumference.*

topeso (BMI < 18,5) (5,6% del campione totale) è nel nostro campione circa 1,7 volte superiore alla media nazionale in generale (3,4% del campione totale). Questa differenza è praticamente dovuta quasi soltanto alla prevalenza di sottopeso molto evidente nel genere maschile (5,8 volte maggiore rispetto alla popolazione generale), ma non nel genere femminile, nel quale non si apprezzano differenze fra la popolazione generale e il campione esaminato.

La circonferenza addominale (c.a.) media del nostro campione è di $97,06 \pm 14,65$ cm, con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,005$) fra i due generi ($M = 100,13 \pm 14,19$ cm; $F = 92,53 \pm 14,29$ cm). Le percentuali relative all'obesità addominale (cut-off c.a.: > 102 cm negli uomini, > 88



cm nelle donne), sono risultate pari al 37,3% nei maschi e a ben il 60,8% delle donne ($p < 0,05$), dati che risultano decisamente superiori a quelli rilevati nella popolazione generale nazionale dall'Osservatorio Cardiovascolare Italiano, secondo il cui studio il 31% degli italiani (24% degli uomini e il 37% delle donne) è affetto da obesità addominale (Fig. 3) ²⁴.

BMI e circonferenza addominale in funzione dell'età

I valori di BMI medio in funzione delle classi di età non pone in luce differenze statisticamente significative. Infatti, nella classe d'età fra i 19-24 anni il BMI medio è pari a $23,52 \pm 5,12 \text{ kg/m}^2$; fra i 25 e i 44 anni è di $26,60 \pm 5,21 \text{ kg/m}^2$; fra i 45 e i 64 anni è di $27,23 \pm 4,70 \text{ kg/m}^2$; fra i soggetti di età maggiore o uguale a 65 anni il BMI medio è pari a $27,76 \pm 2,57 \text{ kg/m}^2$. La distribuzione del

campione in funzione del BMI e delle classi di età comparativamente ai dati nazionali viene riportata nella Figura 4. L'analisi dei dati emersi rivela in generale una più spiccata prevalenza di sottopeso nella fascia di età fra i 18 e i 24 anni, che appare particolarmente evidente nel campione di schizofrenici considerati (2,8 volte superiore che nella popolazione italiana di riferimento), mentre la prevalenza dei normopeso è univocamente maggiore nella popolazione generale italiana rispetto al campione di schizofrenici considerato in tutte le fasce di età, ma in particolare fra i soggetti più giovani (18-24 anni) dove il rapporto è pari a 3:1, e fra i soggetti della fascia compresa fra i 65 anni ed oltre, dove la prevalenza dei normopeso è 3,2 volte maggiore. I soggetti sovrappeso invece prevalgono nel campione di schizofrenici in tutte le fasce d'età, specie fra i più giovani (18-24 anni) dove sono 3,7 volte più rappresentati, con l'ecce-

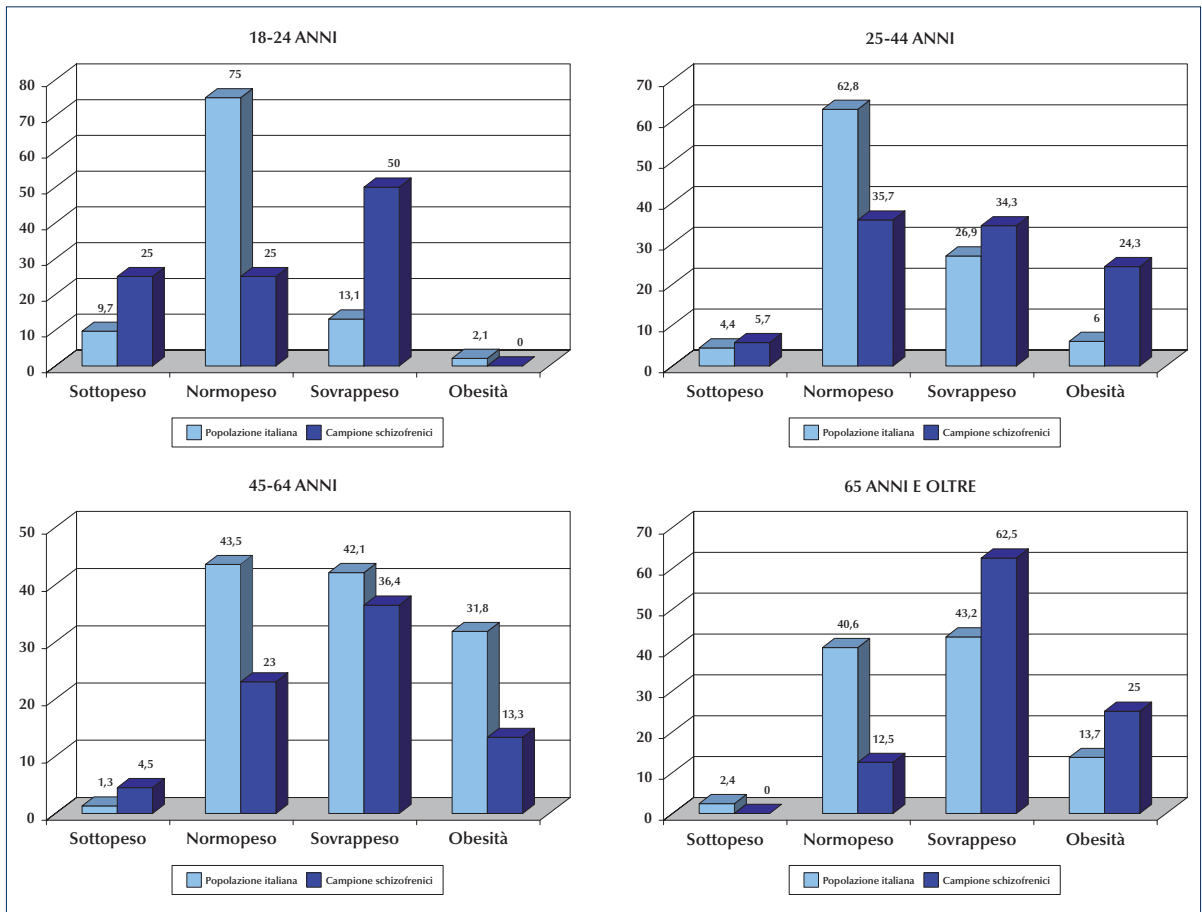


FIGURA 4. Distribuzione in funzione del BMI e delle classi di età. *Distribution according to BMI and age range.*

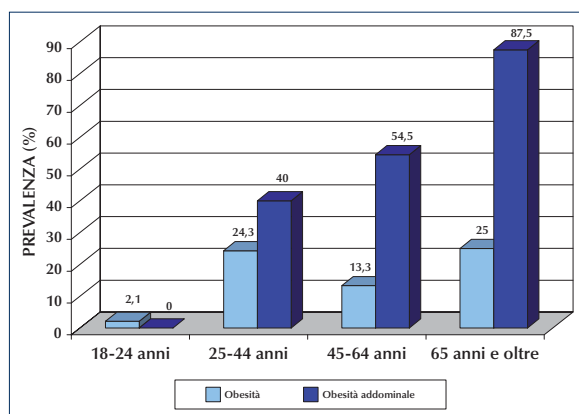


FIGURA 5.

Incremento dell'obesità e dell'obesità addominale in funzione delle classi di età. *Increase in obesity and abdominal obesity according to age range.*

zione della fascia compresa fra i 45 e i 64 anni, dove si osserva una lieve prevalenza di soggetti sovrappeso nella popolazione italiana di riferimento. Infine gli obesi prevalgono nel campione di schizofrenici in tutte le fasce di età, tranne che nella fascia di età fra i 18 e i 24 anni.

Con l'aumentare dell'età aumenta anche la circonferenza addominale: oltre i 65 anni abbiamo una c.a. media pari a $104,81 \pm 5,50$ cm, nella classe d'età fra i 45 e i 64 anni è pari a $97,69 \pm 12,17$ cm, fra i 26 e i 44 è pari a $96,36 \pm 16,65$ cm e fra i 18 e i 24 anni è pari a $86,75 \pm 7,63$ cm.

Analizzando la distribuzione dell'obesità addominale in funzione delle classi d'età, si nota che i soggetti obesi aumentano in modo proporzionale con l'aumentare dell'età: nessun caso nei soggetti fra i 18 e i 24 anni, 40% nella fascia fra i 25 e i 44 anni, 54,5% nella fascia fra i 45 e i 64 anni e ben l'87,5% fra gli ultrasessantacinquenni ($p < 0,05$). Paragonando l'andamento dell'obesità e dell'obesità addominale in funzione delle classi di età, appare evidente come la tendenza all'incremento in funzione dell'età sia particolarmente evidente nel caso dell'obesità addominale (Fig. 5).

BMI e circonferenza addominale in funzione del livello di istruzione

Mettendo in relazione il BMI e il grado di istruzione non sono state rilevate distribuzioni statisticamente differenti nel nostro campione. Andando a paragonare la distribuzione in base a BMI e istruzione nel nostro campione e nel campione di confronto nazionale (Fig. 6) emerge che la prevalenza

dei sottopeso è decisamente maggiore (6 volte) fra gli schizofrenici nei soggetti con scolarità elementare e nei laureati (3,8 maggiore), mentre i normopeso sono decisamente più rappresentati nella popolazione generale di riferimento in tutti i livelli di istruzione, in particolare fra i laureati (3,2 volte in più rispetto agli schizofrenici). Per quanto riguarda il sovrappeso, non si apprezzano rilevanti differenze in funzione del grado di istruzione, mentre gli obesi prevalgono fra i pazienti schizofrenici indipendentemente dal titolo di studio, anche se la loro percentuale appare particolarmente elevata (circa 8,8 superiore che nel campione normativo nazionale) soprattutto fra i laureati.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata nel valore medio di circonferenza addominale in funzione del livello di istruzione. Parimenti anche la distribuzione dei soggetti con obesità addominale non rivela differenze in funzione del livello di istruzione.

BMI e circonferenza addominale in funzione di stato civile e occupazione

La distribuzione del campione di pazienti schizofrenici in base ai valori di BMI e di circonferenza addominale in relazione a stato civile e occupazione non ha fatto apprezzare differenze statisticamente significative.

BMI e circonferenza addominale in funzione della diagnosi

I valori di BMI medio appaiono significativamente differenti in funzione dei sottogruppi diagnostici. Infatti i pazienti con diagnosi di schizofrenia hanno un BMI medio di $26,54 \pm 4,25$ kg/m², i pazienti schizoaffettivi di $27,17 \pm 5,37$ kg/m², i pazienti con disturbo delirante di $26,22 \pm 4,94$ kg/m² e i pazienti con psicosi NAS di $25,16 \pm 4,37$ kg/m² ($p < 0,0001$).

I pazienti schizofrenici hanno una circonferenza addominale media di $98,94 \pm 13,04$ cm, i pazienti schizoaffettivi di $96,45 \pm 15,72$ cm, il gruppo con disturbo delirante $95,56 \pm 15,47$ cm e i pazienti con diagnosi di psicosi NAS $91,40 \pm 14,66$ cm. Queste differenze non raggiungono la significatività statistica. Il 55,6% dei pazienti con disturbo delirante, il 48,5% degli schizoaffettivi, il 45,5% degli schizofrenici e il 20% dei pazienti con psicosi NAS risulta avere un valore di circonferenza addominale indicativo di obesità. Anche tali differenze non appaiono statisticamente significative.

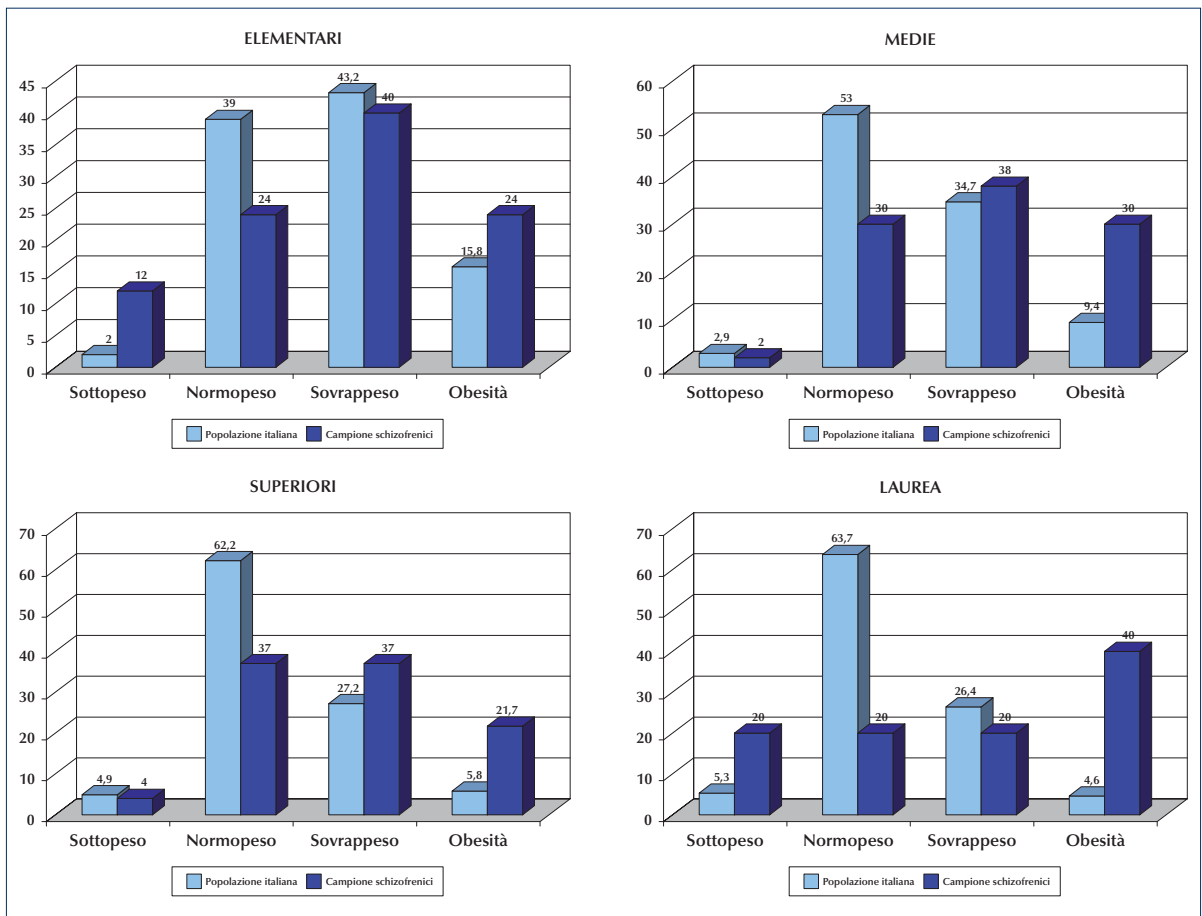


FIGURA 6. Distribuzione in funzione del BMI e delle classi di istruzione. *Distribution according to BMI and educational level.*

BMI e circonferenza addominale in funzione del trattamento

60 pazienti al momento dello studio erano sottoposti ad antipsicotici (47,6%), 29 pazienti (23%) assumevano antipsicotici e stabilizzanti dell'umore, 21 pazienti (16,7%) antipsicotici associati ad antidepressivi, 10 pazienti (7,9%) antipsicotici associati ad antidepressivi e stabilizzanti dell'umore, 2 pazienti antidepressivi associati a stabilizzanti dell'umore (1,6%), 1 paziente assumeva antipsicotici e benzodiazepine (0,8%). Infine solo 3 pazienti non assumevano al momento dello studio nessuna terapia (2,4%). Per quanto riguarda il tipo di antipsicotici assunti, 46 pazienti (36,5%) assumevano antipsicotici tradizionali, 25 (19,8%) assumevano olanzapina, 19 (15,1%) quetiapina, 18 (14,3%) clozapina, 36 risperidone (28,6%), 5 (4%) aripiprazolo. Non sono emerse differenze significative

nelle frequenze di utilizzo dei vari tipi di antipsicotici in funzione del genere di appartenenza.

Il BMI medio più elevato è presente in caso di associazione tra antipsicotici, antidepressivi e stabilizzanti dell'umore ($29,32 \pm 5,28 \text{ kg/m}^2$), seguito dall'associazione di antipsicotici e antidepressivi ($28,10 \pm 3,91 \text{ kg/m}^2$), antipsicotici associati a stabilizzanti dell'umore ($26,62 \pm 4,69 \text{ kg/m}^2$) e dagli antipsicotici da soli e/o con benzodiazepine ($26,43 \pm 5,08 \text{ kg/m}^2$); infine è pari a $18,13 \text{ kg/m}^2$ il BMI di chi assume solo benzodiazepine e $22,41 \pm 5,66 \text{ kg/m}^2$ per chi non pratica alcuna terapia. Tali differenze non sono comunque statisticamente significative.

Mettendo in relazione la circonferenza addominale con il tipo di terapia assunta, si riscontra che l'associazione di antipsicotici con antidepressivi e stabilizzanti dell'umore è correlata ai valori medi più elevati ($104,80 \pm 15,76 \text{ cm}$), seguita dall'asso-

TABELLA II.

Valori medi di BMI e di circonferenza addominale in funzione del trattamento. *Mean BMI values and waist circumference as a function of treatment.*

Farmaco (N)	BMI (media ± d.s.)	p	Circonf. addom. (media ± d.s.)	p
Olanzapina Esposti (25) Non esposti (101)	24,88 ± 4,07 27,27 ± 4,99	0,029	91,04 ± 12,56 98,54 ± 14,80	0,021
Clozapina Esposti (18) Non esposti (108)	28,31 ± 4,20 26,54 ± 4,98	0,158	101,83 ± 15,91 96,26 ± 14,35	0,136
Quetiapina Esposti (19) Non esposti (107)	29,60 ± 4,34 26,30 ± 4,85	0,006	102,63 ± 11,39 96,07 ± 14,98	0,072
Risperidone Esposti (35) Non esposti (90)	26,74 ± 4,15 26,71 ± 5,10	0,975	97,09 ± 13,43 96,80 ± 15,07	0,922
Aripiprazolo Esposti (5) Non esposti (121)	30,57 ± 10,0 26,64 ± 4,59	0,079	105,30 ± 28,07 96,71 ± 13,94	0,201
Antipsicotici Tradizionali Esposti (46) Non esposti (80)	26,64 ± 4,95 26,89 ± 4,90	0,788	97,66 ± 15,01 96,71 ± 14,52	0,726

ciazione di antipsicotici e antidepressivi (101,71 ± 13,70 cm), antipsicotici (96,38 ± 14,87 cm), antipsicotici e stabilizzanti dell'umore (94,48 ± 13,26 cm), e antidepressivi associati a stabilizzanti dell'umore (96 ± 5,66). Anche queste differenze non sono risultate comunque statisticamente significative.

Il 53,1% di chi assume farmaci antipsicotici atipici risulta affetto da obesità addominale rispetto al 25% di chi non li assume ($p < 0,05$), mentre il 50% dei pazienti che assumono antipsicotici tradizionali è affetto da obesità addominale, rispetto al 45% di chi non li assume, una differenza priva di significatività statistica. Infine risulta affetto da obesità addominale il 70,8% di coloro che assumono l'associazione fra un antipsicotico atipico più un antipsicotico tradizionale rispetto al 41,2% di coloro che non sono sottoposti a tale associazione ($p < 0,05$).

Esaminando i valori medi di BMI in funzione del tipo di antipsicotico assunto (Tab. II) si rilevano differenze statisticamente significative solo per quanto concerne l'olanzapina e la quetiapina. Per

quanto concerne la prima i valori medi di BMI e di c.a. appaiono inferiori in chi assume tale farmaco rispetto a chi non l'assume; mentre per la seconda emerge l'opposto, con valori significativamente superiori in chi è sottoposto al trattamento con il farmaco. Analizzando specificamente la distribuzione dei casi di obesità addominale in funzione dell'antipsicotico assunto, emerge che il 32% dei soggetti in trattamento con olanzapina (dosi medie pro die mg 12,0 ± 6,7), l'84,2% di quelli sottoposti a quetiapina (dosi medie pro die 560,5 ± 282,0), il 55,6% dei casi trattati con clozapina (dosi medie pro die mg 297,2 ± 76,4), il 50% dei trattati con risperidone (dosi medie pro die 3,3 ± 1,0 mg), il 60% di coloro che risultavano trattati con aripiprazolo (dosi medie pro die 19,0 ± 10,8) e il 50% dei trattati con antipsicotici tradizionali (dosi medie pro die 252,8 ± 281,8 mg equivalenti di CPZ) erano da considerare affetti da obesità addominale (Tab. III). Paragonando la prevalenza di casi di obesità addominale fra i soggetti trattati e non trattati con ciascun specifico farmaco, si è osservata una differenza statisticamente significativa

TABELLA III.Prevalenza obesità addominale in funzione del trattamento. *Prevalence of abdominal obesity as a function of treatment.*

	Olanzapina		Clozapina		Quetiapina*		Risperidone		Aripiprazolo		Antips. tradiz	
	Esp N (%)	Non Esp N (%)	Esp N (%)	Non Esp N (%)	Esp N (%)	Non Esp N (%)	Esp N (%)	Non Esp N (%)	Esp N (%)	Non Esp N (%)	Esp N (%)	Non Esp N (%)
Non obesi	17 (68)	50 (49,5)	8 (44,4)	59 (54,6)	3 (15,8)	64 (59,8)	18 (50)	49 (54,4)	2 (40)	65 (53,7)	23 (50)	44 (55)
Obesi	8 (32)	51 (50,5)	10 (55,6)	49 (45,4)	16 (84,2)	43 (40,2)	18 (50)	41 (45,6)	3 (60)	56 (46,3)	23 (50)	36 (45)

* p < 0,0001

solo per quanto concerne la quetiapina. La durata media di trattamento per ogni specifico farmaco è risultata significativamente differente, essendo nell'ordine pari a $76,4 \pm 46,8$ mesi per la clozapina, $66,6 \pm 33,8$ mesi per l'olanzapina, $57,9 \pm 43,1$ mesi per il risperidone; $54,3 \pm 60,5$ mesi per gli antipsicotici tradizionali, $37,0 \pm 27,9$ mesi per la quetiapina e $17,4 \pm 12,2$ mesi per l'aripiprazolo ($F = 2,34$, $gl\ 145$, $p = 0,045$).

Discussione

Preliminarmente alla discussione dei dati emersi dal presente studio, ne vanno rilevati una serie di limiti. Innanzitutto, il numero relativamente limitato di soggetti del campione, con la conseguente limitazione della sua potenza statistica. In secondo luogo, il fatto che si tratta di un campione alquanto eterogeneo, essendo costituito da soggetti affetti da psicosi di vario tipo e in diversi stadi evolutivi del disturbo, sebbene in tutti i casi la durata di malattia sia stata di anni. Terzo, si tratta di soggetti nella maggioranza assoluta dei casi sottoposti da tempo a trattamento farmacologico, con un numero molto limitato di soggetti "drug free", per cui il dati dello studio sono sostanzialmente indicativi di quanto accade a soggetti in trattamento. Quarto, non è stata presa in considerazione l'eventuale assunzione di farmaci non psicoattivi capaci di indurre modificazioni del peso. In ogni caso, pur tenendo conto di tali limitazioni, questo studio ha il suo punto di forza nel fatto di riguardare una popolazione non selezionata di soggetti affetti da patologia psicotica appartenenti al "real world", essendo essi espressione di una popolazione di utenti cronici affetti da disturbi dello spettro schizofrenico afferenti al

servizio pubblico e trattati farmacologicamente a lungo o lunghissimo termine. Si tratta infatti di un campione prevalentemente costituito da persone affette da schizofrenia e da disturbo schizoaffettivo (circa l'89% dei casi), maschi ed appartenenti alla classe di età giovane-adulta (circa il 60% risulta entro i 44 anni), singles (circa il 77% del campione), di bassa istruzione (circa il 60% ha la sola istruzione elementare) e privi di occupazione (il 40% circa gode di pensione di invalidità e il 30% circa è disoccupato), con un'età media di esordio tipicamente giovanile (circa 23 anni), di gran lunga antecedente nei maschi (circa 20 anni di età) rispetto alle donne (circa 28 anni), tipicamente ed in conformità con quanto univocamente indicato in letteratura. Analogamente, l'età media di inizio delle prime terapie (circa 26 anni e mezzo) appare ritardata rispetto alle manifestazioni di esordio (nel nostro campione addirittura di circa tre anni), anche in questo caso con una differenza attesa fra i due generi (nei maschi l'assunzione delle prime terapie avviene a circa 23 anni e mezzo, nelle donne a circa 31 anni e mezzo). La quasi totalità del nostro campione, come dicevamo, risulta trattata farmacologicamente da anni (circa il 97%), in particolare con antipsicotici, da soli (47,6% del campione) o associati a diverse altre categorie di farmaci (circa 50% del campione).

Passando ad esaminare la tematica centrale del nostro studio, i nostri dati dimostrano un BMI medio nel campione pari a circa 27, sicuramente indicativo di un eccesso ponderale. Inoltre è chiaramente riscontrabile una maggiore presenza di obesità (26,2% del campione) e di sovrappeso (37,3%) rispetto alla popolazione generale italiana (rispettivamente 9,8 e 34,2%). La prevalenza del-

l'obesità appare dunque di circa 3 volte superiore a quanto osservato nella popolazione generale di riferimento. Anche la percentuale complessiva di soggetti con BMI uguale o superiore a 25 (soprapeso + obesi) è nel nostro campione (63,5%) ben 20 punti percentuali superiore a quanto riscontrato mediamente a livello nazionale (44%).

I nostri dati confermano dunque la particolare prevalenza di eccesso ponderale fra i soggetti schizofrenici riportata in generale in letteratura^{4 17 25 26} ma evidenziano alcuni aspetti di particolare interesse. Innanzitutto, le percentuali di pazienti obesi da noi riscontrate sono certamente meno elevate rispetto a quelle evidenziate negli studi nordamericani, che riportano fra gli schizofrenici tassi di obesità pari al 40-60% negli USA²⁷⁻²⁹ e 42% in Canada²⁶; esse sono però superiori a quanto riportato in un recente studio europeo riguardante una popolazione di pazienti schizofrenici inglesi in terapia con antipsicotici¹⁷ fra i quali il tasso di obesità è risultato pari al 17%. Un secondo aspetto degno di rilievo è costituito dal fatto che il tasso di obesità fra gli schizofrenici del nostro campione è decisamente superiore a quanto osservato nella popolazione generale (circa 2,8 volte maggiore) analogamente a quanto avviene negli USA, dove fra i pazienti schizofrenici il tasso di obesità è circa 2-3 volte superiore rispetto a quello registrato nella rispettiva popolazione generale (20-30%)²⁷⁻²⁹ e in Canada, dove la percentuale di pazienti obesi risulta circa tre volte e mezzo quella riscontrata nella corrispondente popolazione generale nazionale (12%)²⁶. Un altro dato che il nostro studio ha posto in luce sono i valori di circonferenza addominale maggiori nei pazienti psicotici rispetto alla popolazione generale. Infatti nel nostro campione il 46,8% dei soggetti presenta valori di circonferenza indicativi di "obesità addominale" rispetto al 31% della popolazione generale (il 37,3% dei maschi, a fronte del 24% della popolazione italiana di riferimento e ben il 60,8% delle donne, rispetto al 37% della popolazione italiana di riferimento)²⁴. Anche questo dato è conforme con quanto emerge dalla letteratura per i pazienti psichiatrici^{5 17-20}. In particolare appaiono a questo proposito significativi i dati di un grosso studio finlandese del 2007²⁰, riguardante una popolazione di 8028 pazienti con diagnosi di schizofrenia o disturbo psicotico, il quale ha evidenziato la presenza di valori di obesità addominale nel 39,8% del campione e quelli di uno studio spagnolo riguardante 1452 soggetti

schizofrenici, il quale ha dimostrato una percentuale di obesità addominale pari al 42,4%⁵. L'importanza dei dati riguardanti l'elevata prevalenza di obesità addominale fra i pazienti schizofrenici è rilevante, vista l'importante associazione con la sindrome metabolica e il rischio cardiovascolare. In tal senso va ricordato lo studio pilota di Kato e colleghi del 2005²³, i quali hanno dimostrato in un gruppo di pazienti con diagnosi di schizofrenia che l'obesità addominale è associata a dislipidemia, ipertensione e alterati livelli glicemici, mentre il BMI elevato era associato solo a dislipidemia ed ipertensione, concludendo che la obesità addominale è più strettamente correlata del BMI al rischio cardiovascolare.

Pur essendo il BMI medio del nostro campione solo leggermente superiore nei maschi, non è emersa una distribuzione significativamente diversa delle classi di BMI in rapporto al genere di appartenenza, riproducendosi fra gli schizofrenici quanto avviene anche nella popolazione generale. Inoltre la prevalenza di obesità è risultata circa 2,8 volte superiore a quella della popolazione generale di riferimento sia fra i maschi che fra le donne, un dato che non conferma la prevalenza significativamente maggiore di obesità (valutata in base ai valori di BMI) fra le donne schizofreniche posta in luce da studi nordamericani⁴. Più interessanti invece sono i dati emergenti dall'esame della circonferenza addominale che, al contrario del BMI, ha dato più significativi risultati quando correlati ad altre variabili. Infatti pur essendo i valori medi di circonferenza addominale risultati significativamente superiori fra i maschi, in termini percentuali la obesità addominale risulta decisamente superiore fra donne, con una prevalenza del 61% rispetto al 37% circa dei maschi, una differenza non solo altamente significativa ma anche superiore a quella riscontrata nella popolazione di riferimento nazionale, nella quale le percentuali sono rispettivamente 24% per i maschi e 37% per le donne. Il nostro studio pertanto sembra confermare la più spiccata tendenza all'obesità addominale riscontrata nelle donne schizofreniche^{5 30}.

Nel nostro campione non emerge alcuna variabile sociodemografica che abbia una relazione statisticamente significativa con la distribuzione per classi di BMI. Al contrario, ancora una volta qualche interessante indicazione emerge considerando la circonferenza addominale come indi-

catore di obesità. Infatti, come abbiamo dimostrato, emerge una relazione diretta fra aumentare dell'età e dei valori di circonferenza addominale, un dato in linea con la tendenza all'aumento della percentuale di obesi in base ai valori di BMI riscontrata nella popolazione italiana nelle fasce di età adulte e senili secondo i dati dall'ISTAT¹. Pertanto l'aumento del rischio cardiometabolico correlato all'età, anche nei pazienti psichiatrici potrebbe essere mediato, almeno in parte, dalla tendenza all'eccesso ponderale soprattutto in termini di obesità addominale. Per quanto riguarda il livello di istruzione, mentre nella popolazione generale italiana è evidente una riduzione progressiva delle persone sovrappeso e obese col crescere dei livelli di istruzione, appare interessante notare come tale pattern non venga rispettato nel campione di schizofrenici, un dato praticamente sovrapponibile a quanto osservato in uno studio canadese analogo al nostro²⁶.

Analizzando i dati della distribuzione del BMI in funzione delle variabili cliniche e terapeutiche, non abbiamo posto in luce dati significativi. In particolare non è emersa alcuna sostanziale differenza nella distribuzione in classi di BMI in funzione dei sottotipi diagnostici, sebbene siano emerse differenze significative sul piano statistico nei valori medi di BMI, più elevati nei pazienti schizoaffettivi (BMI medio 27,17) subito seguiti dagli schizofrenici (BMI medio 26,5), dal disturbo delirante (BMI medio 26,2) e dalla Psicosi NAS (BMI medio 25,2). Né è stata riscontrata alcuna differenza significativa nel BMI in funzione del tipo di terapia assunta, sebbene il valore di BMI medio in assoluto più elevato sia stato riscontrato nei pazienti in politerapia (antipsicotici+ stabilizzatori dell'umore + antidepressivi). Poiché tale terapia caratterizza maggiormente i casi schizoaffettivi, questo potrebbe in parte spiegare i più elevati valori di BMI medio riscontrati in quest'ultima categoria diagnostica. Sempre in relazione all'uso dei farmaci, va sottolineato che, ancorché senza il raggiungimento di una significatività statistica, alcuni altri dati sembrano clinicamente rilevanti, ed in particolare abbiamo riscontrato una prevalenza di BMI ≥ 25 kg/m² nell'85,7% di chi assume antipsicotici e antidepressivi (il 52,4% di questi ha una c.a. oltre cut-off), nell'80% dei pazienti che fanno una terapia d'associazione con antipsicotici, antidepressivi e stabilizzanti dell'umore (il 60% hanno una c.a. oltre il cut-off), nel 65,5% dei pa-

zienti con antipsicotici e stabilizzanti dell'umore (il 48,3% ha giro-vita sopra limite) e nel 55% di coloro che assumono solamente antipsicotici (il 45% di questi ha una circonferenza addominale indicativa di obesità).

Alcuni elementi di estremo interesse sono emersi analizzando specificamente i dati in funzione del tipo di antipsicotici assunti. Innanzitutto la percentuale di soggetti con valori di circonferenza addominale indicativi di obesità è risultata significativamente più elevata nei soggetti che erano sottoposti a trattamento con antipsicotici atipici (53% vs. 25% dei non sottoposti), ma non nei pazienti sottoposti a trattamento con antipsicotici tradizionali (62% vs. 45% dei non sottoposti) il che conferma ampiamente i dati esistenti in letteratura sul maggior rischio di eccesso ponderale degli atipici come classe, sebbene all'interno della classe stessa non tutti gli atipici siano correlati, come è noto, al rischio di aumento di peso e di sindrome metabolica^{31 32}. Significativamente, peraltro, nel nostro campione sono soprattutto i pazienti sottoposti all'associazione di antipsicotici tipici ed atipici quelli che, come era logico attendersi, sono più frequentemente affetti da obesità addominale (71% vs. il 41% dei non esposti a tale associazione). Nell'insieme questi dati, unitamente a quelli precedentemente esposti, confermano il rischio di maggior eccesso ponderale e di sindrome metabolica nei soggetti esposti a politerapia³³.

Esaminando ancor più analiticamente i dati, emerge che i valori medi di BMI e di circonferenza addominale sono superiori solo per i soggetti sottoposti a quetiapina; viceversa, i valori medi di circonferenza addominale e di BMI dei pazienti trattati con olanzapina, contrariamente alle attese, sono risultati significativamente inferiori rispetto a quelli dei non trattati con questo farmaco; tale dato appare tanto più interessante ove si consideri che la prevalenza media di obesità addominale fra i pazienti trattati con olanzapina (37%) è la più bassa fra tutti, mentre per la quetiapina è la più alta (84% dei casi trattati). Tali dati non sembrano poter essere spiegati con differenze di durata del trattamento, che risulta superiore nel caso dell'olanzapina, nè con diversa una frequenza di associazione con altri farmaci (stabilizzatori dell'umore, antidepressivi), che risulta simile fra i vari antipsicotici, né con sostanziali differenze di dosaggio, perché tutti i farmaci con-

siderati nello studio sono stati assunti dai pazienti non solo per periodi sufficientemente prolungati ma anche dosaggi adeguati a determinare incremento ponderale. D'altra parte, considerata la natura trasversale del dato e mancando sia i dati sull'epoca di esordio dell'incremento ponderale sia i dati sulla successione cronologica dei farmaci assunti nel tempo, non è possibile escludere che almeno una parte dei pazienti trattati con quetiapina fossero stati già trattati a lungo con antipsicotici in grado di determinare un incremento ponderale, ipotesi che appare indirettamente suffragata dalla minore durata media del trattamento riscontrata nel nostro campione proprio per i pazienti trattati con quetiapina e con aripiprazolo. Proprio il riscontro, contrariamente alle attese, di elevati valori medi di BMI e di circonferenza addominale e di percentuali piuttosto alte di obesità addominale fra i 5 pazienti trattati con aripiprazolo, in presenza di una durata tutto sommato molto più breve di trattamento, lascia pensare che l'ipotesi del bias legato a precedenti trattamenti sia valida. Tuttavia sia nel caso dei pazienti trattati con quetiapina che con aripiprazolo la durata del trattamento non è stata comunque breve (sempre superiore mediamente a 1 anno consecutivo) e ciò avvalorava l'ipotesi che non basta eventualmente il semplice shift da un farmaco ad un altro per determinare una riduzione dell'eccesso ponderale. Resta infine da considerare più attentamente il riscontro dei dati di incremento ponderale tutto sommato più contenuti di quanto ci si attendesse per quanto riguarda l'olanzapina, alla quale viene comunemente associato, assieme alla clozapina, il maggior rischio di incremento ponderale³⁴. Una delle possibili spiegazioni dei nostri dati riguardanti i pazienti trattati con l'olanzapina, trattandosi di uno studio naturalistico, potrebbe essere legata al fatto che molti dei pazienti con eccesso ponderale prima trattati con questo farmaco siano stati spostati ad altri trattamenti, "depurando" almeno in parte, per così dire, il campione dei casi con maggior incremento ponderale; in parte va tenuto conto del fatto che non tutti i pazienti trattati con olanzapina sembrano avere un significativo incremento ponderale, che appare dipendere verosimilmente da fattori molto diversi, non tutti chiariti, quali ad esempio l'indice di massa corporea iniziale³⁵, i valori basali di leptina³⁶, i polimorfismi per il gene della leptina^{37 38} o per il gene del recettore 5HT2c³⁵.

Conclusioni

I dati emersi da questo studio confermano che anche in Italia è riscontrabile un eccesso di obesità, ed in particolare di obesità addominale, nei pazienti affetti da schizofrenia. In ogni caso, appare chiaro che il problema dell'eccesso ponderale deve diventare oggetto di maggiore attenzione e consapevolezza fra gli psichiatri, in relazione al ruolo dell'obesità come importantissimo fattore di rischio per altre patologie (soprattutto cardiovascolari) e, dunque, di incremento di mortalità e peggioramento della qualità di vita già così scadente per i pazienti psicotici. I dati raccolti assumono rilevanza ancora maggiore ove si consideri che, a fronte delle raccomandazioni ormai universalmente accettate relative all'importanza di un attento monitoraggio dei parametri fisici nei pazienti schizofrenici³⁹, l'osservanza pratica di tali raccomandazioni sia ancora bassa, come rivela una recente indagine condotta nel Regno Unito la quale dimostra che il monitoraggio costante del peso veniva praticato solo nel 17% dei pazienti afferenti a un vasto campione di servizi territoriali di salute mentale del paese⁴⁰. Infine, i dati da noi confermati sulla relazione esistente fra uso di antipsicotici atipici e aumentato rischio di obesità addominale devono costituire una ulteriore conferma della necessità di adottare strategie per la riduzione del rischio di incremento ponderale nei pazienti psicotici sottoposti a tali farmaci ed orientare la prescrizione verso farmaci antipsicotici associati a minor rischio di incremento di peso laddove possibile.

Bibliografia

- 1 ISTAT. *Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari – anno 2005 – nota per la stampa*. Epub 2 marzo 2007. http://www.istat.it/salastampa/comunicati/non_calendario/20070302_00/
- 2 Kuerzmaski RJ, Flegal KM, Troiano RP. *Varying body mass index cutoff points to describe overweight prevalence among US adults: NHANES III (1988-1994)*. *Obes Res* 1997;5:542-8.
- 3 Wirshing DA. *Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications*. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 18):13-26.
- 4 Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, et al. *The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia*. *J Clin Psychiatry* 1999;60:215-20.

- 5 Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J, et al. *Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study*. *Schizophr Res* 2007;90:162-73.
- 6 Meyer JM. *A retrospective comparison of weight, lipid and glucose changes between risperidone and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1-year*. *J Clin Psychiatry* 2002;63:425-433.
- 7 Wirshing DA, Meyer JM. *Obesity in patients with schizophrenia*. In Meyer JM, Nasrallah H, editors. *Medical Illness and Schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc 2003, pp. 39-58.
- 8 Conley RR, Shim JC, Kelly DL, Feldman S, Yu Y, McMahon RP. *Cardiovascular disease in relation to weight in deceased persons with schizophrenia*. *Compr Psychiatry* 2005;46:460-7.
- 9 Bernstein JG. *Induction of obesity by psychotropic drugs*. *Ann NY Acad Sci* 1987;499:203-15.
- 10 Fakhoury WKH, Wright D, Wallace M. *Prevalence and extent of distress of adverse effects of antipsychotics among callers to a United Kingdom National Mental Health Helpline*. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:153-62.
- 11 Tridente C, Casiello M, Foia G, Petrosino M, Speranza B, Tridente A, et al. *Antipsicotici, variazioni ponderali ed aderenza al trattamento in un campione di pazienti ambulatoriali*. *Gion It Psicopatol* 2005;11:26-33.
- 12 Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. *Obesity as a risk factor for antipsychotic non compliance*. *Schizophr Res* 2004;66:51-7.
- 13 Allison DB, Mackell JA, McDonnell DD. *The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia*. *Psychiatr Serv* 2003;54:565-7.
- 14 Newcomer JW. *Metabolic Disturbances associated with antipsychotic use*. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 27):3-4.
- 15 Newcomer JW. *Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review*. *CNS Drugs* 2005;19(Suppl 1):1-93.
- 16 Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. *The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome*. *Schizophr Res* 2005;80:9-18.
- 17 Barnes TR, Paton C, Cavanagh MR, Hancock E, Taylor DM; UK Prescribing Observatory for Mental Health. *A UK audit of screening for the metabolic side effects of antipsychotics in community patients*. *Schizophr Bull* 2007;33:1397-403.
- 18 Jones LE, Carney CP. *Increased risk for metabolic syndrome in persons seeking care for mental disorders*. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:149-55.
- 19 Basu R, Brar JS, Chengappa KN, John V, Parepally H, Gershon S, et al. *The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder-bipolar subtype*. *Bipolar Disord* 2004;6:314-8.
- 20 Suvisaari JM, Saarni SI, Perälä J, Suvisaari JV, Härkönen T, Lönnqvist J, et al. *Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey*. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1045-55.
- 21 Newcomer JW. *Medical risks in patients with bipolar disorder and schizophrenia*. *J Clin Psychiatry* 2006;(Suppl 9):25-30.
- 22 Brown S. *Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis*. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-508.
- 23 Kato MM, Currier MB, Villaverde O, Gonzalez-Blanco M. *The relation between body fat distribution and cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional pilot study*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:115-8; quiz 119-20.
- 24 Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. *The Italian Cardiovascular Epidemiological Observatory*. *Ital Heart J* 2004;5(Suppl 3):49S-92S.
- 25 Susce MT, Vullanueva N, Diaz FJ, de Leon J. *Obesity and associated complications in patients with severe mental illnesses: a cross-sectional survey*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:167-73.
- 26 Coodin S. *Body mass index in persons with schizophrenia*. *Can J Psychiatry* 2001;46:549-55.
- 27 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. *Prevalence of obesity, diabetes and obesity related health risk factors, 2001*. *JAMA* 2003;289:76-9.
- 28 Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. *Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000*. *JAMA* 2002;288:1723-7.
- 29 Homel P, Casey D, Allison DB. *Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia, 1987-1996*. *Schizophr Res* 2002;55:277-84.
- 30 McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. *Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baselines 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.
- 31 Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. *Novel antipsychotics:*

- comparison of weight gain liabilities.* J Clin Psychiatry 1999;60:358-63.
- ³² Allison DB, Casey DE. *Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature.* J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl 7):22-31.
- ³³ Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. *Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome?* Schizophr Res 2007;89:91-100.
- ³⁴ Wirshing DA. *Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications.* J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 18):13-26.
- ³⁵ Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. *The 5-HT_{2c} receptor and antipsychotic induced weight gain mechanisms and genetics.* J Psychopharmacol 2006;20(Suppl 49):15-8.
- ³⁶ Wang HC, Chen PS, Lee IH, Yang YK, Yeh TL, Lu RB. *Rapid leptin elevation after initiation of olanzapine.* Neuropsychobiology 2006;54:182-5.
- ³⁷ Kang SG, Lee HJ, Park YM, Choi JE, Han C, Kim YK, et al. *Possible association between the -2548A/4 polymorphism of the leptin gene and olanzapine weight gain.* Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32:160-3.
- ³⁸ Ellingrod VL, Bishop JR, Moline J, Lin YC, Miller del D. *Leptin and leptin receptor gene polymorphism and increase in Body Mass Index from olanzapine treatment in persons with schizophrenia.* Psychopharmacol Bull 2007;40:57-62.
- ³⁹ American Diabetes Association and American Psychiatric Association. *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes.* Diabetes Care 2004;27:596-601.
- ⁴⁰ Barnes TR, Paton C, Cavanagh MR, Hancock E, Taylor DM; UK Prescribing Observatory for Mental Health. *A UK audit of screening for the metabolic side effects of antipsychotics in community patients.* Schizophrenia Bull 2007;33:1397-403.