CONSENSUS CONFERENCE
DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PSICOPATOLOGIA

Sindrome metabolica e patologie correlate nella schizofrenia

Linee guida per il monitoraggio medico

Roma, 11-12 novembre 2005

MEMBRI DELLA CONSENSUS CONFERENCE

Amato Amati	*Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Catanzaro "Magna Graecia"*
Massimo Biondi	*Professore Ordinario di Psichiatria, Università "La Sapienza" di Roma*
Filippo Bogetto	*Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Torino*
Massimo Casacchia	*Professore Ordinario di Psichiatria, Università de L'Aquila*
Paolo Castrogiovanni	*Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Siena*
Francesco Giorgino	*Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Bari*
Giovanni Muscettola	*Professore Ordinario di Psichiatria, Università "Federico II" di Napoli*
Gian Franco Placidi	*Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Pisa*
Alessandro Rossi	*Professore Ordinario di Psichiatria, Università de L'Aquila*
Luigi Ravizza	*Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Torino*

COORDINATORE

Paolo Pancheri	*Professore Ordinario di Psichiatria, Università "La Sapienza" di Roma*

Introduzione

La prevalenza nel corso della vita di schizofrenia è dell'1% e le persone affette sono esposte non solo ad un aumentato rischio di suicidio, comportamenti violenti, abuso di sostanze, ma anche di malattie mediche con un aumento del tasso di mortalità fino a 2-3 volte rispetto alla popolazione generale [1-3] e molte di queste malattie mediche non sono adeguatamente diagnosticate e trattate (Tabb. I-II). Ad esempio l'attesa di vita di un paziente di 30 anni è ridotta di 8 anni e quella di una paziente della stessa età è ridotta di 10 rispetto a quella della popolazione generale [4].

L'aumento ponderale e l'obesità costituiscono un problema clinico frequentemente associato a condizioni mediche come l'ipertensione, il diabete mellito, la dislipidemia e le coronaropatie [5]. Nonostante l'obesità riconosca un elevato rischio genetico, il suo rapido incremento negli ultimi 20 anni sottolinea la rilevanza eziologica di cause non genetiche come stili di vita non salutari [6]. Studi clinici ed epidemiologici suggeriscono che le persone affette da schizofrenia mostrano una percentuale più elevata di aumento ponderale, obesità e diabete rispetto ad appropriate popolazioni di controllo [7]. Alcuni antipsicotici inoltre sono associati ad un elevato rischio di aumento ponderale ed ad un'alterazione del controllo glicemico [8]. Scopo di queste linee guida è di valutare le implicazioni cliniche di tali associazioni in relazione al trattamento con farmaci antipsicotici e di indicare un razionale intervento di gestione clinica. L'elaborazione

Tab. I. Schizofrenia: cause di morte (da Osby U, et al. [3], mod.).

Aumento delle percentuali di morte rispetto alla popolazione generale	
Diabete	2,7×
Malattie cardiovascolari	2,3×
Malattie respiratorie	3,2×
Malattie infettive	3,4×

Tab. II. Fattori di rischio cardiovascolari e schizofrenia.

Le patologie cardiovascolari sono la principale causa di morte tra i pazienti schizofrenici [1 3].

Il tasso di mortalità per patologia cardiovascolare può raddoppiare rispetto alla popolazione generale [3].

I soggetti schizofrenici evidenziano un aumento della prevalenza di fattori di rischio modificabili per la patologia cardiovascolare rispetto alla popolazione generale, per es.:

- Obesità: 45-55% (1,5-2× popolazione generale)
- Fumo: 50-80% (2-3× popolazione generale)
- Diabete: 10-14% (2× popolazione generale)

delle linee guida si basa sull'esperienza clinica degli autori e sull'esame della letteratura sull'argomento ed in particolare delle principali linee guida pubblicate nella letteratura internazionale [9-11].

La sindrome metabolica

Obesità addominale, dislipidemia, ipertensione ed alterazioni della glicemia incluso il diabete mellito costituiscono i criteri diagnostici per la sindrome metabolica [12] (Tab. III). I pazienti affetti da schizofrenia sono particolarmente suscettibili allo sviluppo di tale sindrome [7 13-16]. È stato stimato che il 35-40% dei pazienti ne sarebbe colpito con una più elevata prevalenza nel sesso femminile (50% *vs.* 35%) [17]. Per tale motivo lo psichiatra deve porre particolare attenzione ad identificare i fattori di rischio per lo sviluppo della sindrome e trattarne le manifestazioni iniziali nonché i trattamenti antipsicotici (AP) che possono favorire la comparsa della sindrome [18].
Se il raggiungimento di uno stile di vita sano può essere più difficile per persone con schizofrenia, i potenziali benefici giustificano interventi volti al raggiungimento di questo obiettivo da parte dei pazienti e di chi presta le cure. Inoltre, per molti pazienti, il coinvolgimento in programmi giornalieri strutturati può offrire un'opportunità per modificare stili di vita o abitudini disfunzionali.

Tab. III. La sindrome metabolica.

Almeno tre delle condizioni cliniche soddisfano la presenza di sindrome [12].

1) Obesità addominale
   Circonferenza vita > 88 cm nella donna
   Circonferenza vita > 102 cm negli uomini
2) Trigliceridi ≥ 150 mg/dL
3) HDL colesterolo ≤ 40 mg/dL nel maschio
   ≤ 50 mg/dL nella donna
4) Ipertensione ≥ 130 mmHg/85 mmHg
5) Glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dL

L'obesità

L'incremento ponderale provoca un aumento del rischio di diabete mellito, malattie cardiovascolari, cancro e malattie respiratorie. L'obesità, inoltre, può comportare modificazioni ormonali nella donna, associate ad alterazioni del ciclo mestruale, menopausa precoce ed infertilità. È inoltre causa di peggiore qualità della vita, ridotta autostima, ridotta aderenza ai trattamenti e maggiore utilizzo di strutture medico-sanitarie.
La misura più utilizzata per la valutazione dell'obesità è l'indice di massa corporea [BMI = peso (kg)/altezza $(m)^2$]. È stato valutato che oltre il 20% della popolazione americana è obesa (BMI > 30) ed oltre 50% è in sovrappeso (BMI > 25) [19]. Allison et al. [8] hanno confrontato il BMI di persone affette da schizofrenia e gruppi di controllo riportando un più elevato aumento ponderale nelle donne affette (Fig. 1). La stessa autrice, in una revisione della letteratura sull'effetto del trattamento con antipsicotici, tipici ed atipici, sull'aumento ponderale, conclude che le 2 classi di farmaci sono entrambe associate ad aumento ponderale. Tra gli atipici clozapina ed olanzapina erano associate ad un più elevato aumento ponderale, risperidone e quetiapina ad un aumento di peso intermedio, aripiprazolo e ziprasidone ad un aumento di peso relativamente modesto o nullo [20 21]. Tra gli AP tipici le fenotiazine a bassa potenza sono associate ad un più elevato aumento ponderale rispetto all'aloperidolo (Fig. 2).

Fig. 1. Distribuzione del BMI nella popolazione generale e nei pazienti schizofrenici (da Allison DB, et al. [8], mod.).

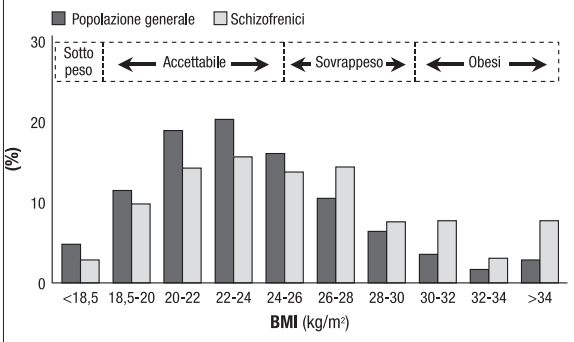
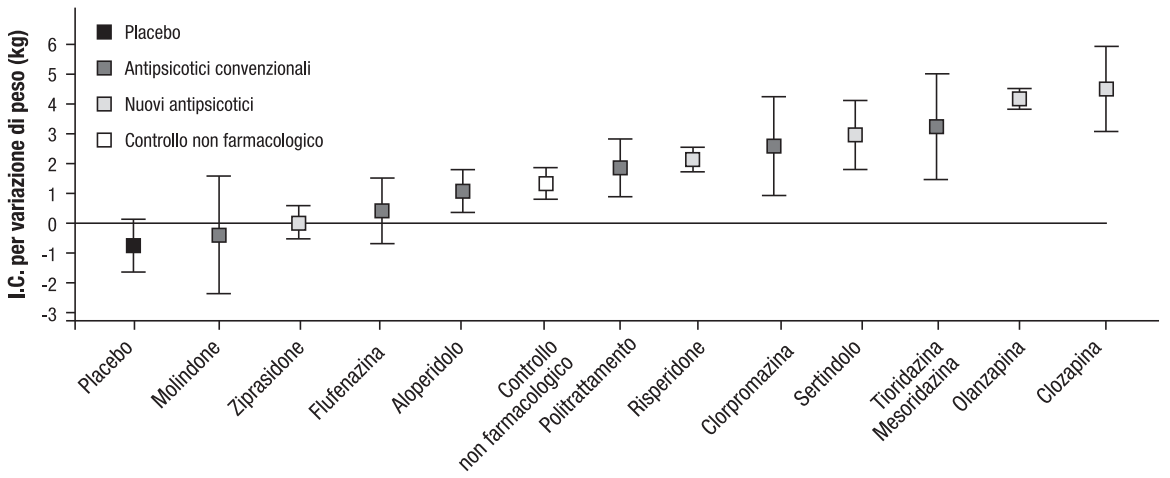


Fig. 2. Variazione ponderale stimata a 10 settimane di terapia con antipsicotica dosaggio standard (da Allison DB, et al. [20], mod.).



Se il BMI fornisce indicazioni sulla quantità di adiposità generale, non è però un buon indicatore della distribuzione regionale del grasso corporeo. Un aspetto correlato all'aumento ponderale è quello della distribuzione dell'adiposità in quanto è stato dimostrato che l'adiposità viscerale, più dell'obesità generale, rappresenta un fattore di rischio indipendente per morbilità e mortalità [22]. Il rapporto vita-fianchi (cioè il rapporto tra la circonferenza vita misurata a livello dell'ombelico e la massima circonferenza misurata a livello della cresta iliaca) è la misura antropometrica più utilizzata per distinguere tra adiposità centrale e periferica. Valori superiori a 0,9 per gli uomini e 0,8 per le donne indicano valori patologici. Un'altra misura anche più utilizzata è quella della circonferenza vita: valori > 102 cm per i maschi e > 88 cm per le donne sono considerati indicativi di rischio cardiovascolare e metabolico. In pazienti al primo episodio, sia risperidone che clorpromazina aumentano l'adiposità addominale [23]. La valutazione dell'obesità addominale effettuata con tomografia computerizzata in pazienti al primo episodio, non differisce tra risperidone ed olanzapina [24].

Il BMI non differisce tra i 2 gruppi ma i pazienti mostravano un aumento dell'adiposità addominale di 3 volte rispetto ai controlli.

Per quanto riguarda l'andamento nel tempo e la correlazione con la dose di farmaco, clozapina ha mostrato un aumento di peso in media di 14 kg, che ha raggiunto un plateau dopo 4 anni [25]. Olanzapina, ha mostrato un aumento di peso in media approssimativamente compreso tra 6-7 kg, che sembra stabilizzarsi entro un anno di trattamento, non chiaramente dose correlato, e clinicamente significativo in oltre il 40% dei pazienti [26]. Recentemente in un ampio studio che confrontava l'efficacia nella pratica clinica degli AP atipici e perfenazina (CATIE), olanzapina era associata ad un maggiore aumento di peso, lipidi, closterolo, trigliceridi ed emoglobina glicosilata mentre ziprasidone era l'unico farmaco a ridurre tali parametri [27]. McQuade et al. [28] confrontando aripiprazolo con olanzapina in uno studio a 6 mesi riportavano un minore rischio metabolico in termini di aumento ponderale e profilo lipidico per ariprazolo. L'aumento ponderale medio era di circa 4 kg per olanzapina a fronte di una diminuzione di circa 1,5 kg per aripiprazolo. Attualmente non vi sono fattori clinici o di laboratorio che consentano di predire il rischio di obesità prima di iniziare un trattamento.

Interventi per il controllo del peso

La gestione del sovrappeso e dell'obesità costituisce un processo complesso che prevede una valutazione ed un trattamento adeguati (vedi www.adieta.com).

La misurazione del BMI, della circonferenza vita, della dieta condotta, di altri possibili fattori di rischio e la valutazione della motivazione sono aspetti fondamentali.

Linee guida internazionali consigliano un programma dietetico finalizzato al calo ponderale ai maschi con una circonferenza vita di > 102 cm ed alle donne con una circonferenza vita di > 88 cm e con almeno due fattori di rischio per il disturbo cardiovascolare, indipendentemente dal loro BMI. Infatti l'adiposità addominale è un predittore più specifico di rischio cardiovascolare rispetto al BMI. Vista la difficoltà delle persone non affette da disturbi mentali nel se-

guire programmi finalizzati alla perdita di peso, non sorprende la difficoltà delle persone affette da schizofrenia a seguire tali indicazioni. In generale l'apporto calorico dovrebbe essere minore del consumo energetico con un'attesa realistica di perdita di peso di 2 kg al mese. Le restrizioni dietetiche necessitano di cambiamenti dello stile di vita: in particolare l'aumento dell'attività fisica è essenziale nella gestione dell'aumento ponderale con ulteriori vantaggi su riduzione della pressione arteriosa, controllo glicemico, dislipidemie ed altri fattori di rischio cardiovascolare.
Come il diabete o l'ipertensione, l'obesità è una condizione cronica che richiede un monitoraggio continuo ed un intervento a lungo termine. La relativa efficacia dei programmi psicoeducazionali focalizzati sul calo ponderale in questa popolazione richiede ulteriori studi, sebbene uno studio preliminare di Wirshing et al. [29] mostri risultati incoraggianti.
Numerosi sono gli approcci farmacologici proposti per il controllo dell'obesità nella schizofrenia. In generale questi vanno utilizzati con estrema cautela per il rischio di interazioni farmacologiche con gli antipsicotici – in particolare per farmaci dopamino stimolanti – e comunque sono indicati solo nel breve termine. Gli effetti tendono ad essere transitori ed alcune combinazioni possono addirittura accentuare l'aumento ponderale [30].

Indicazioni pratiche

Lo psichiatra dovrebbe monitorare il BMI e, possibilmente, la circonferenza vita di ogni paziente affetto da schizofrenia, indipendentemente dall'antipsicotico prescritto, in modo da seguirne l'andamento nel tempo. Nei primi sei mesi dall'inizio o dalla modifica della terapia il peso corporeo dovrebbe essere monitorato più attentamente. Il rischio relativo di aumento di peso per i differenti antipsicotici dovrebbe essere tenuto in considerazione nella scelta e/o nel cambiamento del farmaco per i pazienti che hanno un BMI > 25. Un più stretto monitoraggio del peso, l' introduzione di un programma per il cambiamento dello stile di vita ovvero aumento dell'attività fisica e riduzione dell'apporto calorico, o il cambiamento dell'antipsicotico possono rivelarsi utili nel ridurre l'aumento ponderale. Se il paziente sta assumendo un farmaco associato con un più alto rischio di aumento di peso, lo psichiatra dovrebbe prendere in considerazione farmaci con minor rischio di aumento ponderale, se la situazione clinica lo consente.
Il rischio di aumento del peso a seguito di trattamento con antipsicotici andrebbe comunicato al paziente e ai familiari al momento della prescrizione. Va inoltre attentamente valutato il possibile ruolo di altri farmaci associati nel favorire l'aumento ponderale. Contestualmente, andrebbe concordato un programma di alimentazione controllata tenuto conto delle condizioni psicopatologiche del paziente. In questo contesto va sottolineato il ruolo essenziale del nucleo familiare o di chi assiste il paziente.

Il diabete mellito

La prevalenza di diabete mellito nella popolazione mondiale è in drammatico aumento. È stato calcolato che nei prossimi 10 anni la prevalenza potrebbe raddoppiare. Nel 1997, 124 milioni di persone nel modo erano affette da diabete, che nel 97% era di tipo 2.
Le ragioni dell'aumento di questa patologia nella popolazione generale sono complesse ma vanno riferite all'aumento dell'obesità adulta e giovanile, a diete non sane, a stili di vita sedentari e all'invecchiamento della popolazione.
Nella forma ad insorgenza nella fanciullezza – o di tipo 1 – è caratterizzato da carenza di secrezione di insulina ed associato al rischio fatale di chetoacidosi. L'incidenza del diabete mellito di tipo 2 – che compare nell'adulto – aumenta con l'età, l'obesità e con una storia familiare di diabete. Anche l'iperlipidemia, l'ipertensione, ed una storia di diabete gestazionale sono fattori di rischio di diabete. Il diabete mellito tipo 2 generalmente si presenta in età adulta e si associa alla resistenza all'insulina ed all'obesità. Il diabete aumenta il rischio di patologia cardiaca ischemica, di disturbo vascolare periferico, della retinopatia, della nefropatia, e della neuropatia. Si ritiene che nella popolazione adulta il diabete abbia una prevalenza del 5%; approssimativamente il 35% dei casi rimangono non diagnosticati e la diagnosi spesso è ritardata dopo che le complicanze si sono sviluppate [31].
Negli individui normali la glicemia a digiuno oscilla tra 80 e 110 mg/dL. Il diabete mellito viene diagnosticato in presenza di valori glicemici a digiuno ≥ 125 mg/dL. Valori intermedi necessitano di attenta rivalutazione. Un test di screening positivo dovrebbe essere sempre confermato da una ripetizione della glicemia a digiuno o da un carico orale di glucosio. Il dosaggio dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) riflette il livello medio di zucchero nel sangue nel corso dei 2-3 mesi precedenti ed è utile per monitorare il controllo a lungo termine della glicemia, ma non è consigliato come test diagnostico di screening per il diabete.
Nonostante un aumento delle percentuali di diabete mellito di tipo 2 in pazienti schizofrenici rispetto alla popolazione generale sia stato riportato prima dell'introduzione di antipsicotici atipici ed in popolazioni al primo episodio [32 33], più recentemente l'impiego di antipsicotici atipici, in particolare la clozapina e l'olanzapina ed in minor misura il risperidone, è stato associato alla comparsa di diabete mellito di tipo 2 [34-39]. Questa osservazione è stata confermata dalla recente Consensus Conference di ADA/APA [9] (Tab. IV).

Tab. IV. Consensus Conference su farmaci antipsicotici e obesità e diabete (da ADA/APA/AACE [9], mod.).

Farmaco	Aumento ponderale	Rischio di diabete	Peggioramento del profilo lipidico
Olanzapina	+++	+	+
Clozapina	+++	+	+
Risperidone	++	D	D
Quetiapina	++	D	D
Ziprasidone*	+/–	–	–
Aripiprazolo*	+/–	–	–

*Nuovi farmaci con limitati dati a lungo termine; +: aumento; –: nessun effetto; D = risultati discrepanti.

In questa popolazione l'aumento di peso potrebbe non essere una condizione necessaria per lo sviluppo del diabete mellito 2. Numerose osservazioni cliniche riportano che il diabete si sviluppa anche in assenza di aumento di peso e che si risolve dopo la sospensione degli antipsicotici [34 35].
Numerosi studi hanno esplorato la relazione tra diabete e terapia antipsicotica [38 40-45] ma molti erano viziati dal disegno retrospettivo [46].
Un meccanismo che può spiegare l'iperglicemia è quello dell'insulino-resistenza indotta da farmaci. Questo fenomeno può svilupparsi a causa dell'aumento ponderale, del cambiamento nella distribuzione dell'adiposità o per un effetto diretto sui bersagli tissutali dell'insulina. Attualmente non ci sono evidenze relative a possibili effetti degli AP sulle cellule beta-pancreatiche.

Gli interventi per il controllo della glicemia

Recentemente, ADA/APA/AACE [9] hanno raccomandato, in concomitanza con la prescrizione di qualsiasi antipsicotico atipico, il monitoraggio del peso ogni 4 settimane per 3 mesi, quindi con cadenza trimestrale, e la misurazione della glicemia a digiuno (GD) all'inizio della terapia, alla dodicesima settimana ed annualmente (Tab. V). Particolare rilevanza viene data all'informazione dei pazienti e familiari sul diabete.
L'uso di un antipsicotico atipico e di alcuni antipsicotici tipici a bassa potenza può ulteriormente aumentare il rischio di diabete.
Dieta ed esercizio fisico sono interventi iniziali per il controllo glicemico in pazienti con il diabete mellito di tipo 2, o con un'alterata glicemia a digiuno. Gli obiettivi per il controllo glicemico prevedono il mantenimento dei livelli di glicemia a digiuno tra 90 e 130 mg/dL e post-prandiali inferiori a 180 mg/dL e di emoglobina glicosilata inferiori al 7%. Se dieta ed esercizio fisico non raggiungono questo obiettivo entro 3 mesi, deve essere considerata l'aggiunta di ipoglicemizzanti orali o di insulina. La prevenzione delle conseguenze cardiovascolari del diabete richiede il controllo della pressione arteriosa e dei lipidi, la possibilità di utilizzare antiaggreganti (salvo controindicazioni), l'astinenza dal fumo di sigaretta. Le persone con diabete dovrebbero effettuare annualmente un esame del *fundus oculi* e delle urine per ricercare la eventuale presenza di microalbuminuria, un altro fattore di rischio cardiovascolare.

Indicazioni pratiche

Lo psichiatra deve essere consapevole dell'elevato rischio di diabete in tutti i pazienti con schizofrenia. Una misurazione iniziale di GD dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti, prima di somministrare un nuovo antipsicotico. Un esame alterato (es. glicemia a digiuno ≥ 125 mg/dL, rilevazione casuale – non a digiuno – della glicemia > 200 mg/dL) suggerisce la presenza del diabete e dovrebbe portare ad una consulenza diabetologica. Livelli di glicemia a digiuno compresi tra 100 e 125 mg/dL dovrebbero indurre a valutazioni più ravvicinate attraverso l'esecuzione di un test di tolleranza al glucosio. Le famiglie dei pazienti dovrebbero essere informate su queste procedure e sull'importanza della loro collaborazione. Il risultato di parametri glicemici alterati deve essere comunicato allo psichiatra e/o al Medico di Medicina Generale (MMG) per un'eventuale conferma con

Tab. V. Raccomandazioni della Consensus Conference ADA/APA per il monitoraggio metabolico di pazienti trattati con antipsicotici atipici (da ADA/APA/AACE [9], mod.).

	Basale	4 settimane	8 settimane	12 settimane	Trimestrale	Annuale	Ogni 5 anni
Storia personale/familiare	X					X	
Peso (BMI)	X	X	X	X	X		
Circonferenza addominale	X					X	
Pressione sanguigna	X			X		X	
Glicemia a digiuno	X			X		X	X
Profilo lipidico a digiuno	X			X			

esami di laboratorio. Pazienti con significativi fattori di rischio per diabete (esempio: storia familiare, BMI > 25, circonferenza vita > 88 cm nelle donne, > 102 cm negli uomini) dovrebbero essere sottoposti a rilevazione di GD più frequentemente, per esempio ogni quattro mesi.
Lo psichiatra dovrebbe valutare la possibile comparsa di sintomi di diabete – calo ponderale, polidipsia e poliuria – e dovrebbe monitorare tali sintomi ad intervalli regolari, informare i pazienti sui sintomi del diabete e chiedere loro di rivolgersi all'internista/endocrinologo o al MMG qualora tali sintomi si manifestino, assicurarsi che pazienti con diagnosi di diabete siano seguiti da specialisti. In tali casi va valutata l'opportunità che il paziente ed i familiari acquisiscano la semplice pratica della determinazione rapida della glicemia a digiuno con la strumentazione reperibile in ogni farmacia. Inoltre psichiatra e MMG dovrebbero collaborare soprattutto quando si renda necessario un trattamento che possa interferire con il controllo glicemico.

Dislipidemia

La rilevanza clinica dell'aumento del colesterolo totale e dei livelli di trigliceridi è stata ampiamente dimostrata nella popolazione generale e fortemente associata al rischio di eventi cardiovascolari [12]. Sono considerati accettabili livelli di colesterolo < 200 mg/dL, trigliceridi < 150 mg/dL, HDL colesterolo > 40 mg /dL, LDL colesterolo < 130 mg dL (vedi www.paginemediche.it; http://scientifico.cardionet.it).
In una recente ampia revisione della letteratura [47] gli autori riportano che sia le fenotiazine che gli antipsicotici atipici quetiapina, olanzapina e clozapina sono associati al rischio di iperlipidemia. Aloperidolo, ziprasidone, aripiprazolo e risperidone avrebbero un rischio minimo di iperlipidemia.
Lo sviluppo di dislipidemia correlato ai trattamenti farmacologici è ampiamente riportato nella letteratura medica. Diuretici, progestinici, beta-bloccanti, farmaci immunosoppressori ed anticonvulsivanti possono aumentare i lipidi con meccanismi non chiari come nel caso degli antipsicotici. L'aumento ponderale associato a modificazioni dell'alimentazione o alterazioni del metabolismo glucidico sono tra le possibili spiegazioni della dislipidemia associata al trattamento con antipsicotici.
Poiché la dislipidemia è una caratteristica della sindrome metabolica, resta la possibilità che l'associazione tra dislipidemia e schizofrenia possa essere indipendente dal trattamento con antipsicotici [18 48]. Poiché la maggior parte dei pazienti può essere asintomatica, è necessario uno screening di questi parametri.

Gli interventi per il controllo delle dislipidemie

Una dieta che preveda la sostituzione di grassi saturi (grassi animali, latte, carni grasse) con grassi mono e poli-insaturi (verdure e pesce), aumento dell'assunzione di fibre e acidi grassi omega-3 associata ad esercizio fisico aerobico può consentire una riduzione di colesterolo e trigliceridi oltre che del peso corporeo.
Tutti i pazienti dovrebbero sapere che il valore di LDL colesterolo dovrebbe essere al di sotto di 130 mg/dL e inferiore a 100 mg/dL come obiettivo ottimale (vedi www.adieta.com.; www.paginemediche.it; http://scientifico.cardionet.it).
Pazienti con diabete o altri importanti fattori di rischio cardiovascolare (per es. precedente accidente cardiovascolare) dovrebbero essere trattati con la farmacoterapia per raggiungere un LDL <100 mg/dL. Un obiettivo di 130 mg/dL è raccomandato per pazienti senza diabete o disturbo cardiovascolare, ma con 1 o 2 altri fattori di rischio (per es. il fumo, basso colesterolo HLD). È inoltre consigliato che l'ipertrigliceridemia e il basso colesterolo HDL vengano trattati in pazienti ad alto rischio.
La scelta del farmaco da impiegare è complessa e dipende dal tipo di dislipidemia. Le statine si sono dimostrate i farmaci più efficaci per abbassare il colesterolo LDL e ridurre soprattutto le percentuali di mortalità, sebbene esse abbiano soltanto un effetto modesto sul colesterolo HDL e sui trigliceridi. Le più impiegate sono l'atorvastatina, la rosuvastatina, la pravastatina e la simvastatina. Le statine sono particolarmente indicate in presenza di diabete. I fibrati sono molto efficaci per ridurre i trigliceridi e il rischio di malattia coronarica e l'infarto. I fibrati aumentano il colesterolo HDL, ed i fenofibrati abbassano lievemente il colesterolo LDL. Le resine (es. colestiramina) si usano nelle gravi dislipidemie ma sono spesso viziate da effetti collaterali. Gli omega 3 (acidi grassi polinsaturi) riducono i trigliceridi.

Indicazioni pratiche

Come parte integrante degli accertamenti routinari deve essere prevista una valutazione del colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi. Poiché i pazienti schizofrenici dovrebbero essere considerati ad elevato rischio di malattia cardiovascolare, la valutazione del quadro lipidico dovrebbe essere effettuata almeno una volta ogni due anni se i livelli di LDL risultano nella norma, ed una volta ogni sei mesi se LDL > 130 mg/dL. In questo caso sarebbe necessario l'invio presso l'internista o presso il MMG e comunque bisognerebbe informare il paziente della necessità di ridurre l'assunzione di grassi, modificare lo stile di vita con aumento dell'attività fisica ed eventuale perdita di peso e sospensione dell'eventuale fumo di si-

garetta. Se dopo un intervento non farmacologico della durata di 3-6 mesi le LDL non dovessero rientrare nella normalità, bisognerà iniziare una terapia con farmaci che riducano il colesterolo. Ove le condizioni psicopatologiche lo consentano, andrà preso in considerazione il cambiamento del trattamento con AP se si sospetta che l'antipsicotico utilizzato possa avere favorito la dislipidemia. Si dovrebbero comunque identificare i pazienti che soddisfano i criteri diagnostici di sindrome metabolica ed inviarli all'internista/endocrinologo o al MMG.

Conclusioni

L'argomento relativo alle modificazioni metaboliche in pazienti affetti da disturbo schizofrenico durante il trattamento con farmaci antipsicotici costituisce un aspetto di estrema rilevanza clinica. Le evidenze che i farmaci antipsicotici atipici sono associati ad un maggior rischio di sviluppare disturbi metabolici devono allertare lo psichiatra nell'identificare fattori di rischio che possono interagire con i trattamenti antipsicotici nel favorire la comparsa di disturbi metabolici.

Il clinico dovrà quindi essere consapevole di tali aspetti e valutare con attenzione le differenze tra i farmaci antipsicotici per poter procedere a scelte mirate che devono innanzitutto prevenire ed, eventualmente, ridurre i disturbi metabolici. Se la maggior parte delle linee guida americane suggeriscono il monitoraggio per i pazienti in trattamento con antipsicotici atipici visto l'uso ridotto dei classici, in Italia il monitoraggio andrebbe esteso anche ai pazienti in trattamento con antipsicotici classici, che costituiscono una percentuale non insignificante dei pazienti in trattamento.

La sindrome metabolica, come le altre patologie internistiche rilevanti per il paziente schizofrenico, non è al momento ascrivibile in maggiore o minor parte ad uno piuttosto che ad un altro dei seguenti fattori:

a) fattori intrinsecamente legati alla schizofrenia;
b) stili di vita inadeguati, sovente propri del paziente schizofrenico;
c) effetti collaterali della psicofarmacoterapia;
d) le cure mediche inadeguate cui il paziente schizofrenico è sottoposto.

Per tali motivi lo psichiatra dovrà valutare tutti questi aspetti fornendo le possibili soluzioni terapeutiche.

Siti consigliati

www.adieta.com

www.paginemediche.it

http://scientifico.cardionet.it

Bibliografia

1. Brown S. *Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis*. Br J Psychiatry 1997;171:502-8.
2. Hansen V, Jacobsen BK, Arnesen E. *Cause-specific mortality in psychiatric patients after deinstitutionalisation*. Br J Psychiatry 2001;179:438-43.
3. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekbom A, Sparen P. *Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden*. Schizophr Research 2000;45:21-28.
4. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Jarvelin MR, Lauren LH, et al. *A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the northern Finland 1966 Birth Cohort Study*. J Clin Psychiatry 2005;66:559-63.
5. Yanovski SZ, Yanovski JA. *Obesity*. N Engl J Med 2002;346:591-602.
6. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS, et al. *Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related healthy risk factors*. JAMA 2003;289:76-9.
7. Henderson DC. *Schizophrenia and comorbid metabolic disorders*. J Clin Psychiatry 2005;66(Suppl 6):11-20.
8. 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.
9. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the study of Obesity. *Consensus development conference on antipsychotic drugs and oesity and diabetes*. Diabetes Care 2004;27:596-601.
10. Goff DC, Cather C, Evins E, Henderson DC, Freudenreich O, Copeland PM, et al. *Medical morbidity and mortalità in Schizophrenia: guidelines for psychiatrists*. J Clin Psychiatry 2005;66:183-94.
11. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. *Physical health monitoring of patients with schizophrenia*. Am J Psychiatry 2004;161:1334-49.
12. Expert Panel. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001:16;285:2486-97.
13. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikainen R, Saarinen PI, Hintikka J. *Metabolic syndrome in patients with schizophrenia*. Journal of Clinical Psychiatry 2003;64;575-9.
14. Jin H, Meyer MJ, Jeste DV. *Atypical atipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review*. Schizophrenia Research 2004:71;195-212.
15. Thakore JH. *Metabolic syndrome and schizophrenia*. Br J Psychiatry 2005;186:455-6.
16. Meyer J, Koro CE, L'Italien GJ. *The metabolic syndrome and schizophrenia: a review*. Int Rev Psychiatry 2005;17:173-80.

[17] McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. *Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the CATIE Schizophrenia trial and comparison*. Schizophr Research 2005;80:19-32.

[18] Ryan MCM, Thakore JH. *Physical consequences of schizophrenia and its treatment. The metabolic syndrome*. Life Sciences 2002;71:239-57.

[19] Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. *Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000*. JAMA 2002;288:1723-7.

[20] Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis*. Am J Psychiatry 1999;156:1686-96.

[21] Haddad P. *Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia*. Journal of Psychophamacol 2005;19(Suppl 6):16-27.

[22] Lean ME, Han TS, Morrison CE. *Waist circumference as a measure for indicating need for weight management*. BMJ 1995;311:158-61.

[23] Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, Fang Q, Reynolds GP. *Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia*. Br J Psychiatry 2004;184:58-62.

[24] Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH. *The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naive patients with schizophrenia*. Life Sci 2004;74:1999-2008.

[25] Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. *Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study*. Am J Psychiatry 2000;157:975-81.

[26] Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. *Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia*. J Clin Psychiatry 2001;62:92-100.

[27] Lieberman JA, Scott Stroup T, Mc Evoy JP and CATIE investigators. *Effectiveness of antipsychotics drugs in patients with chronic schizophrenia*. N Engl J Med 2005;353:1209-23.

[28] McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, et al. *A comparison of weight change during tratment with olanzapine or aripiprazole: results of a randomized, double blind study*. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 18):47-56.

[29] 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.

[30] McIntyre RS, Konarski JZ. *Managing overweight/obesity and diabetes mellitus in schizophrenia*. Current Psychiatry 2005;Suppl:12-22.

[31] Bergman RN, Ader M. *Atypical antipsychotics and glucose homeostasis*. J Clin Psychiatry 2005;66:504-14.

[32] Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, et al. *Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples*. Schizophr Bull 2000;26:903-12.

[33] Ryan MC, Collins P, Thakore JH. *Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia*. Am J Psychiatry 2003;160:284-9.

[34] Jin H, Meyer JM, Jeste DV. *Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases*. Ann Clin Psychiatry 2002;14:59-64.

[35] Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. *Clozapine-associated diabetes*. Am J Med 2001;111:716-23.

[36] Koller EA, Doraiswamy PM. *Olanzapine-associated diabetes mellitus*. Pharmacotherapy 2002;22:841-52.

[37] Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. *Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study*. Pharmacotherapy 2003;23:735-44.

[38] Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O. *Glucose intolerance with atypical antipsychotics*. Drug Saf 2002;25:1107-16.

[39] Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, et al. *Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 2002;59:337-45.

[40] Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. *Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach*. Arch Gen Psychiatry 2001;58:1172-6.

[41] Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Jovanovic L. *A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States*. J Clin Epidemiol 2003;56:164-70.

[42] Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang RH, Nasrallah HA. *Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database*. J Clin Psychiatry. 2002;63:920-30.

[43] Gianfrancesco F, White R, Wang RH, Nasrallah HA. *Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database*. J Clin Psychopharmacol 2003;23:328-35.

[44] Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. *Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study*. BMJ 2002;325:243.

[45] Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. *Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia*. Am J Psychiatry 2002;159:561-6.

[46] Bushe C, Leonard B. *Association between atypical antipsychotic agents and type 2 diabetes: review of prospective clinical data*. Br J Psychiatry 2004;184(Suppl.)87-93.

[47] Meyer J, Koro CE. *The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review*. Schizophr Research 2005;70:1-17.

[48] Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. *An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients*. Arch Gen Psychiatry 2002;59:1021-6.