Fattori di rischio associati ad alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico. Una revisione sistematica della letteratura

Risk factors associated with metabolic abnormalities in first-episode psychotic patients. A systematic review

PAOLA SANTO, ANTONIO LASALVIA
E-mail: antonio.lasalvia@univr.it

Sezione di Psichiatria, Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Università di Verona

RIASSUNTO. Introduzione. L'incremento ponderale e le anomalie metaboliche complicano frequentemente la gestione del paziente psicotico sin dall'esordio. Le revisioni della letteratura relative alle alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico sinora pubblicate sono numericamente esigue e presentano una serie di limiti. Allo scopo di colmare tale lacuna è stata condotta la presente revisione sistematica. **Metodi.** Sono stati individuati tutti gli studi che si sono occupati dei fattori di rischio associati ad alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico. La ricerca si è focalizzata sugli studi che hanno valutato il coinvolgimento di fattori biologici, psicologici e ambientali nella genesi e nel mantenimento di alterazioni del metabolismo glico-lipidico nei soggetti che presentano per la prima volta un episodio psicotico. La selezione degli articoli è stata condotta consultando la banca dati Medline, incrociando una serie di parole chiave e selezionando infine tutti gli articoli pubblicati sull'argomento sino all'ottobre 2011. **Risultati.** Sono stati inclusi 37 articoli, dai quali emerge che i soggetti all'esordio psicotico rappresentano una popolazione particolarmente a rischio di sviluppare incremento ponderale e alterazioni del profilo glico-lipidico. I principali fattori di rischio per dismetabolismi comprendono: le alterazioni del peso corporeo e dell'indice di massa corporea; le alterazioni dei parametri di laboratorio; la conduzione di uno stile di vita errato; l'assunzione di terapia neurolettica; la predisposizione genetica. **Conclusioni.** Sono auspicabili sia l'implementazione di forme di assistenza integrate in cui le cure di tipo psichiatrico siano strettamente connesse alle cure di tipo medico, sia la messa a punto di programmi di intervento precoce focalizzati sugli stili di vita da attuare nei pazienti all'esordio psicotico nel momento in cui intraprendono una terapia a base di neurolettici.

PAROLE CHIAVE: primo episodio psicotico, aumento ponderale, stili di vita, alterazioni metaboliche, farmaci antipsicotici.

SUMMARY. Background. Weight gain and metabolic abnormalities are frequent complications in first-episode psychosis (FEP) patients. Literature reviews on metabolic profile disturbances in FEP patients are however sparse and show several limitations. This review aims to fill this gap. **Methods.** We identified all studies exploring risk factors for metabolic profile disturbances in FEP patients. Research focused on studies assessing the involvement of biologic, psychologic and environmental factors in the pathogenesis and maintenance of changes in glycolipid metabolism in FEP patients. Study selection was performed by searches on Medline, matching a set of key words and selecting all papers published up to October 2011. **Results.** 37 studies were included. Literature analysis shows that FEP patients are particularly at risk for weight gain and changes in glycolipid metabolism. Major risk factors for metabolic disturbances include: increase in body weight and body mass index; abnormalities in laboratory findings; wrong lifestyle; use of antipsychotic drugs; genetic background. **Conclusions.** Clinical practice should be implemented with integrated care, in which psychiatric care should be strictly linked to medical care, and with early intervention programs on lifestyle habits for patients with FEP at the beginning of their psychopharmacological treatment.

KEY WORDS: first-episode psychosis, weight gain, lifestyle habits, metabolic disturbances, antipsychotic agents.

INTRODUZIONE

I pazienti psicotici presentano livelli di salute fisica significativamente inferiori rispetto alla popolazione generale (1,2), manifestano un maggiore rischio di comorbidità per patologie fisiche e un'augmentata mortalità per patologie cardiovascolari (3-5). I soggetti con schizofrenia, in particolare, presentano un rischio di mortalità da 2 a 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale a 20-25 anni dall'esordio (6,7). L'aspettativa di vita media nei pazienti schizofrenici è infatti del 20% inferiore rispetto alla popolazione generale, con 59 e 61 anni di aspettativa di vita rispettivamente per uomini e donne (8), rispetto a 77 e 83 anni per i soggetti sani (9). L'augmentata mortalità è imputabile soprattutto a patologie croniche, quali il diabete mellito, patologie cardiovascolari e respiratorie (7,10-15).

Le comorbidità di tipo organico sono sostenute anche dall'uso dei neurolettici, soprattutto atipici (1,16-20). L'aumento di peso, a sua volta, contribuisce allo sviluppo di altre patologie organiche (21), quali l'insorgenza di intolleranza glicidica, diabete mellito (22,23), sindrome metabolica (24), apnee notturne (21) e patologie cardiovascolari (25). Tali comorbidità e fattori di rischio correlati spiegano circa il 60% delle morti premature non dovute a suicidio (26,27). Oltre che dal trattamento con antipsicotici, il rischio di sviluppare patologie dismetaboliche e a carico del sistema cardiovascolare è anche influenzato dall'adozione da parte dei pazienti psicotici di stili di vita poco salutari (scarsa attività fisica, dieta poco equilibrata, tabagismo) e dall'uso di cannabis che si associa ad aumento dell'appetito (1,11,28,29).

Negli ultimi anni è emerso, inoltre, un differente pattern di alterazioni metaboliche nei pazienti psicotici cronici rispetto ai pazienti psicotici all'esordio. Per quanto riguarda, per esempio, l'incremento ponderale nei pazienti con lunga durata di malattia sembra venga raggiunto un *plateau* dopo il primo anno di trattamento con antipsicotici, mentre nei pazienti all'esordio sembra che il peso continui a crescere anche dopo il primo anno di trattamento (30,31).

Nonostante sia ormai opinione diffusa che i pazienti all'esordio psicotico meritino un'attenzione particolare e un trattamento specifico rispetto ai pazienti con psicosi stabilizzata da tempo, l'interesse della letteratura al riguardo è piuttosto recente e la gamma di studi realizzati ancora decisamente esigua, in particolare se si prendono in considerazione aspetti particolari del disturbo, quali appunto i fattori coinvolti nell'aumento di rischio per patologie organiche.

L'incremento ponderale e le anomalie metaboliche complicano frequentemente la gestione della psicosi

sin dall'esordio (30-32). I pazienti all'esordio psicotico, infatti, se da un lato mostrano percentuali più elevate di risposta al trattamento e di remissione dei sintomi rispetto ai pazienti cronici (33), dall'altro appaiono maggiormente suscettibili agli effetti collaterali degli antipsicotici, sia tipici che atipici (34-36), presentando in particolare un elevato rischio di marcato incremento ponderale (2,16-18,37).

L'aumento di peso varia considerevolmente da paziente a paziente e tali differenze sembrano risultare da una combinazione di influenze genetiche e ambientali (38,39). Notoriamente, infatti, i pazienti con schizofrenia e altri disturbi psicotici conducono uno stile di vita che predispone al sovrappeso o all'obesità (vita sedentaria, dieta squilibrata) (28,40).

In letteratura sono apparse sinora quattro revisioni sulle alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico. Tarricone et al. (41) hanno condotto una revisione sistematica sull'incremento ponderale indotto da neurolettici in pazienti drug-naïve al primo episodio psicotico, con successiva metanalisi degli aumenti di indice di massa corporea (BMI) e peso corporeo medi. Lo studio ha evidenziato l'esistenza di una relazione causa-effetto tra incremento ponderale (già nei primi 3 mesi di trattamento) e terapia con neurolettici. Alvarez-Jiménez et al. (30) hanno passato in rassegna sia studi effettuati su pazienti psicotici cronici che su pazienti al primo episodio. In questo lavoro sono stati inclusi solo trial clinici randomizzati controllati (RCT) che mettevano a confronto olanzapina, risperidone o aloperidolo con placebo o altri neurolettici, in pazienti adulti con età compresa tra 16 e 65 anni, ospedalizzati o seguiti ambulatoriamente. Negli RCT condotti su pazienti all'esordio è emerso che i giovani pazienti al primo episodio psicotico e con una esposizione ad antipsicotici seppur limitata presentano un incremento ponderale dalle 3 alle 4 volte superiore rispetto ai pazienti cronici, sia sul breve che sul lungo periodo. Thakore (42) ha realizzato una revisione narrativa mirata a determinare la possibile associazione tra schizofrenia e insorgenza di alterazioni metaboliche, indipendentemente dal trattamento farmacologico, e a valutare se tali alterazioni fossero sostenute da una possibile disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Secondo quanto riportato dall'autore, i pazienti drug-naïve al primo episodio psicotico manifestano spesso importanti alterazioni di tipo metabolico, incluse obesità di tipo centrale e intolleranza glicidica, probabilmente attribuibili ad alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Pramyothin e Khaodhiar (43), infine, hanno realizzato una revisione narrativa sulle evidenze relative ai rischi metabolici indotti da antipsicotici di seconda generazione, con una rassegna aggiunti-

Fattori di rischio associati ad alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico

va sulle raccomandazioni delle principali linee-guida e sui possibili trattamenti.

Le revisioni finora pubblicate presentano alcuni limiti. Quelle di Tarricone et al. (41) e Alvarez-Jiménez et al. (30) hanno preso in considerazione unicamente studi riguardanti alterazioni indotte da psicofarmaci e, tra le varie alterazioni metaboliche possibili, si sono concentrate sugli studi che valutano soltanto l'incremento ponderale (tramite valutazione di peso corporeo e BMI). Inoltre, la revisione di Álvarez-Jiménez et al. (30) ha passato in rassegna solo RCT, tralasciando un'ampia fascia di letteratura (problema questo non trascurabile dal momento che sul tema sono stati condotti soprattutto studi di tipo naturalistico). Le revisioni di Thakore (42) e Pramyothin e Khaodhiar (43) hanno invece il limite di non essere revisioni di tipo sistematico. Il lavoro di Pramyothin e Khaodhiar (43), peraltro, si è concentrato solo su studi che hanno preso in considerazione gli effetti degli antipsicotici di seconda generazione.

Sulla base di tali considerazioni abbiamo ritenuto necessario realizzare una nuova revisione sull'argomento. Obiettivo di questo lavoro è fornire un quadro quanto più possibile completo su tutti gli aspetti implicati nell'insorgenza di alterazioni metaboliche, sia quelle indotte dai neurolettici sia quelle indipendenti da questi, nei pazienti all'esordio psicotico.

MATERIALI E METODI

Criteria di inclusione ed esclusione degli studi

Sono stati inclusi nella ricerca tutti gli studi che si sono occupati di valutare i fattori di rischio associati ad alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico. In particolare, la ricerca si è focalizzata sugli studi che hanno valutato il coinvolgimento di fattori biologici, psicologici e ambientali nella genesi e nel mantenimento di alterazioni del metabolismo glico-lipidico nei soggetti che presentano per la prima volta un episodio psicotico. Sono stati, inoltre, presi in considerazione gli studi che hanno indagato possibili alterazioni genetiche alla base di una suscettibilità all'insorgenza di alterazioni del metabolismo glicidico e lipidico.

Per circoscrivere l'indagine, sono stati esclusi gli studi che si sono occupati di confrontare l'efficacia e la tollerabilità di due o più farmaci, menzionando possibili alterazioni metaboliche esclusivamente nel confronto dei profili di tollerabilità dei singoli farmaci. Sono stati, inoltre, esclusi gli studi in cui il trattamento con antipsicotici è stato associato ad altri farmaci appositamente adoperati per ridurre il potenziale incremento ponderale indotto dagli antipsicotici stessi.

Strategie di ricerca

La selezione degli articoli è stata condotta consultando la banca dati elettronica PubMed selezionando tutti gli articoli pubblicati sull'argomento sino all'ottobre 2011. La ricerca è stata effettuata incrociando le seguenti parole chiave: "first episode psychosis" [All Fields] AND "weight gain" [MeSH] OR "body mass index" [MeSH] OR "metabolic syndrome X" [MeSH] OR "overweight" [MeSH] OR "waist circumference" [MeSH] OR "blood glucose" [MeSH] OR "cardiovascular disease" [MeSH] OR "cholesterol" [MeSH] OR "dyslipidemia" [MeSH] OR "obesity" [MeSH] OR "diet" [MeSH] OR "exercise" [MeSH] OR "anthropometry" [MeSH] OR "diabetes mellitus, type 2" [MeSH] OR "blood lipid" [MeSH] OR "glucose intolerance" [MeSH] OR "insulin" [MeSH] OR "insulin resistance" [MeSH] OR "lipid metabolism" [MeSH] OR "triglycerides" [MeSH].

Sono stati attivati dei filtri riguardanti la lingua, includendo esclusivamente articoli in lingua inglese e italiana, e l'età, includendo esclusivamente articoli condotti su una popolazione di età >16 anni.

Per recuperare eventuali lavori oggetto di interesse, ma non emersi dalla ricerca elettronica con le parole chiave, sono stati consultati manualmente i riferimenti bibliografici degli studi selezionati. Sono stati, infine, consultati manualmente gli indici delle principali riviste psichiatriche pubblicate in lingua italiana e non censite su PubMed (*Rivista Sperimentale di Freniatria, Psichiatria di Comunità, Giornale Italiano di Psicopatologia, Psichiatria Generale e dell'Età Evolutiva, Nòos, Quaderni Italiani di Psichiatria*).

RISULTATI

Dal processo di selezione sono stati individuati 61 articoli. L'applicazione dei criteri di inclusione e di esclusione ha permesso di circoscrivere la selezione a 37 lavori, dei quali 33 articoli originali, 2 revisioni sistematiche/metanalisi e 2 revisioni narrative. Gli articoli originali sono costituiti da 23 studi naturalistici e 10 studi sperimentali (trial clinici randomizzati); tra gli studi naturalistici, 15 sono prospettici, 1 retrospettivo e 7 trasversali; tra i trial clinici, 6 studi sono a doppio cieco e 4 sono open-label; 15 studi presentano un gruppo di controllo costituito da soggetti sani e 1 studio prende anche in considerazione controlli costituiti dai parenti di primo grado.

Gli articoli selezionati sono stati poi classificati, sulla base del disegno adottato, in studi naturalistici e studi sperimentali. Gli studi naturalistici sono stati a loro volta suddivisi in studi trasversali e studi longitudinali (**Tabelle 1-3**) (19,31,32,37,44-72).

Santo P, Lasalvia A

Tabella 1. Studi naturalistici di tipo trasversale relativi ai pazienti al primo episodio psicotico					
Autore e anno (nazione), sponsor	Obiettivi	Disegno	Popolazione	Valutazioni	Risultati e conclusioni
Ryan et al., 2003 (UK e Irlanda) (46) Finanziato da: Eli Lilly	Valutare presenza di maggiore frequenza di IG o DM tipo II in pz drug-naïve	Studio naturalistico, cross-sectional, controllato	Partecipanti: n=26 Età media: 33,6 aa Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve CNT: n=26, età media 34,4 aa, matched	Antropometriche (peso, BMI, CV, V/F) Di laboratorio (GLIC, insulina, COL, LDL, HDL, TG, cortisolo) Psicometriche (BPRS, SANS, AIMS) Sullo stile di vita (DINE, Leisure Time Questionnaire)	IG >15% nei pz rispetto a 0% nei controlli. Nei pz maggiori livelli di GLIC, cortisolo plasmatico e IRI. SZ sembra essere associata a vari aspetti della MetS.
Arranz et al., 2004 (Spagna) (47) Finanziato da: Fundació La Marató de TV3; Eli Lilly	Valutare profilo glicidico in pz non in trattamento (AP-free) e pz drug-naïve (AP-naïve) per determinare se sia presente preesistente alterazione metabolismo glicidico in pz mai trattati	Studio naturalistico, cross-sectional, controllato	Partecipanti: AP-free = 50, AP-naïve = 50 Età media: AP-free: 35,4 aa, AP-naïve: 25,2 aa Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero e ambulatoriale Trattamento: AP-free: età media inizio trattamento 26,2 aa, durata media trattamento 10,1 aa, tipi e dosaggi di AP non disponibili; AP-naïve: mai trattati CNT: n=50, età media 29,8 aa, non matched	Di laboratorio (GLIC, insulina, C-peptide, leptina)	In pz AP-free livelli aumentati di insulina, C-peptide, IRI e leptina, confrontati con pz AP-naïve e controlli sani. Si evidenzia effetto di precedente trattamento con AP su profilo glicidico; si esclude preesistente alterazione profilo glicidico in pz AP-naïve.
Sengupta et al., 2007 (Canada) (48) Indipendente	Valutare profilo glicolipidico in pz drug-naïve	Studio naturalistico, cross-sectional, controllato	Partecipanti: n=38 Età media: 25,4 aa Diagnosi: SZS Setting: programma Emergency Psychiatric Service and FEP programs Trattamento: pz drug-naïve o trattati con AP per ≤10 giorni cumulativi CNT: n=36, età media 25,1 aa, matched	Antropometriche (peso, BMI, CV, V/F) Di laboratorio (GLIC, insulina, HbA1C, OGTT, COL, LDL, HDL, TG)	Alterazioni profilo glicolipidico in pz maggiori rispetto a controlli. Pz con SZF al FEP non sembrano avere maggiore prevalenza di DM o fattori di rischio per insorgenza di DM prima di iniziare trattamento con AP.
Spelman et al., 2007 (Irlanda) (49) Finanziato da: Eli Lilly	Valutare esistenza di possibile associazione tra DM tipo 2 e pz drug-naïve	Studio naturalistico, cross-sectional, controllato	Partecipanti: n=38 (caucasici, non obesi) Età media: 25,2 aa Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve CNT: n=38, età media 25,2 aa, matched; parenti di primo grado n=44, età media 33,7 aa	Antropometriche (peso, BMI, CV) Di laboratorio (GLIC, insulina, HbA1C, OGTT, COL, LDL, HDL, TG, cortisolo, leptina) Sullo stile di vita (DINE, Leisure Time Questionnaire) Psicometriche (SCID, BPRS, SANS e AIMS)	IG in 10,5% dei pz, 18,2% dei parenti di primo grado e 0% dei controlli. Si ipotizza predisposizione ambientale e genetica a IG.
Fernández-Egea et al., 2009 (Spagna) (50) Finanziato da: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, NARSAD; Young Investigator Award; Ministero Spagnolo della Sanità; Instituto de Salud Carlos III	Valutare fattori associati a insorgenza DM in pz drug-naïve	Studio naturalistico, cross-sectional, controllato	Partecipanti: n=50 Età media: 29,4 aa Diagnosi: NBP Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve o trattati con AP per <1 settimana e nessun utilizzo di AP nei 30 giorni precedenti a BL; CNT: n=50, età media 28,8 aa, matched	Antropometriche (peso, BMI, CV, V/F) Di laboratorio (GLIC, insulina, HbA1C, cortisolo, IL-6, PCR, adiponectina) Altro (OGTT)	Incremento in OGTT e livelli di IL-6 in pz rispetto a controlli. Prevalenza maggiore di IG (16 vs 0%) in pz rispetto a controlli. No differenza in livelli adiponectina e PCR. Pz sembrano manifestare aumentata prevalenza di IG e alterazione molecole infiammatorie già prima di essere trattati con AP.

(segue)

Fattori di rischio associati ad alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico

(segue) **Tabella 1. Studi naturalistici di tipo trasversale relativi ai pazienti al primo episodio psicotico**

Autore e anno (nazione), sponsor	Obiettivi	Disegno	Popolazione	Valutazioni	Risultati e conclusioni
Verma et al., 2009 (Singapore) (51) Finanziato da: National Healthcare Group Small Innovative Grant, Singapore	Valutare prevalenza di alcuni fattori di rischio per MCV in pz drug-naïve	Studio naturalistico, cross-sectional, controllato	Partecipanti: n=160 Età media: 30 aa Diagnosi: SZ Setting: progetto EPIP Trattamento: pz drug-naïve o trattati con AP per <72 ore CNT: n=200, età media 30,2 aa, matched	Antropometriche (peso, BMI) Di laboratorio (GLIC, COL, LDL, HDL)	Valori maggiori di BMI, peso medio e alterazioni profilo glico-lipidico in controlli rispetto a pz, in particolare in controlli probabilità maggiore di presentare BMI alto (>23 kg/m ²) e alti livelli di LDL (>3,4 mmol/L). Nonostante questo pz manifestano maggiore probabilità di sviluppare DM. Legame tra DM e psicosi sembra implicare possibile associazione su base genetica tra SZ e anomalie profilo glicidico. Bassa prevalenza di obesità e alterazioni profilo lipidico in pz suggeriscono che aumento di tali alterazioni possa essere un effetto di terapia con AP.
Curtis et al., 2011 (Australia) (19) Non dichiarato	Valutare alterazioni metaboliche rilevate in pz in un periodo di tempo >18 mesi	Studio naturalistico, cross-sectional	Partecipanti: n=85 Età media: 22,2 aa Diagnosi: SZS, BP Setting: programma EPP; Trattamento: 88% dei pz trattati con uno o più SGA; 10% con FGA; 2% non assume AP	Antropometriche (peso, BMI, CV) Di laboratorio (GLIC, HDL, TG) Cardiovascolari (PA)	55% maschi e 42% femmine sovrappeso o obesi a 8 mesi da inizio trattamento. BMI direttamente proporzionale a durata trattamento. >40% campione totale con CV elevata. 8 (12,5%) pz rispondevano a criteri per MetS e 21 (32,8%) presentavano aumentata CV e un parametro metabolico alterato o CV normale e 2 parametri metabolici alterati per MetS.

aa: anni; AD: antidepressivi; AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; AP: antipsicotico/i; BP: psicosi bipolare; BL: basale; BMI: indice di massa corporea; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CNT: gruppo di controllo; COL: colesterolo; CV: circonferenza vita; DINE: Dietary Instrument for Nutrition Education questionnaire; DM: diabete mellito; EPIP: early psychosis intervention programme; EPP: early psychosis program; EPS: early psychosis service; FEP: primo episodio psicotico; FGA: antipsicotico/i di prima generazione; GLIC: glicemia; HbA1C: emoglobina glicata; HDL: lipoproteine ad alta densità; IG: intolleranza glicidica; IL-6: interleuchina-6; IRI: indice di resistenza insulinica; LDL: lipoproteine a bassa densità; MCV: malattie cardiovascolari; MetS: sindrome metabolica; NBP: psicosi non bipolare; OGTT: test da carico orale del glucosio; PA: pressione arteriosa; PCR: proteina C-reattiva; pz: paziente/i; SANS: Schedule for Assessment of Negative Symptoms; SCID: Structural Clinical Interview DSM-IV; SGA: antipsicotico/i di seconda generazione; SZ: schizofrenia; SZF: disturbo schizofreniforme; SZS: disturbi dello spettro schizofrenico; TG: trigliceridi; V/F: rapporto vita/fianchi.

In linea generale, la letteratura appare divisa tra chi sostiene che le alterazioni del profilo metabolico nei pazienti psicotici all'esordio siano antecedenti all'inizio del trattamento neurolettico (e quindi connesse a una condizione legata al disturbo psichico di base) e coloro che ritengono invece che i pazienti psicotici abbiano lo stesso profilo metabolico della popolazione generale e solo successivamente all'inizio della terapia neurolettica sviluppino alterazioni metaboliche tali da favorire l'insorgenza di altre patologie organiche spesso gravi.

Nello studio di Ryan et al. (46) il 15% dei pazienti (vs 0% dei controlli sani) manifestava intolleranza glicidica già prima di iniziare il trattamento farmacologico. Lo stesso gruppo in uno studio successivo (54) ha dimostrato che i pazienti drug-naïve presentano una quota maggiore di grasso intra-addominale rispetto alla popolazione generale, aspetto verso il quale la terapia farmacologica non sembra incidere significativamente dal momento che il successivo inizio della terapia non aveva portato a variazioni del dato.

Santo P, Lasalvia A

Tabella 2. Studi naturalistici di tipo longitudinale relativi ai pazienti al primo episodio psicotico					
Autore e anno (nazione), sponsor	Obiettivi	Disegno	Popolazione	Valutazioni	Risultati e conclusioni
Luty et al., 2002 (UK) (52) Non dichiarato	Valutare relazione tra tabagismo, BMI e rischio MCV in pz drug-naïve da 24 a 36 mesi dopo l'esordio	Studio naturalistico, prospettico, controllato FU: 30 mesi	Partecipanti: n=21 Età media: 31 aa Diagnosi: SZ, SZF Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve trattati con FGA (n=6), SGA (n=11) o entrambi (n=1) o nessun farmaco (n=3), secondo libera scelta del terapeuta CNT: n=25, età media 30 aa, matched	Antropometriche (peso, BMI) Di laboratorio (GLIC, COL, HDL) Cardiovascolari (ECG, PA, valutazioni Framingham) Sullo stile di vita (questionario sul fumo, questionario sull'attività fisica)	BL: maggior parte dei pz fumatrice, abitudine rimasta stabile nel corso dei mesi. FU: BMI aumentato nei pz, ma non nei controlli; la maggior parte dei pz sovrappeso o obesa. Il rischio MCV nei pz è più che raddoppiato rispetto ai controlli.
Addington et al., 2003 (Canada) (37) Non dichiarato	Valutare presenza di incremento ponderale nei primi 12 mesi di trattamento	Studio naturalistico, prospettico FU: 6 e 12 mesi	Partecipanti: n=114: Età media: 25,3 aa Diagnosi: SZ Setting: programma EPP Trattamento: pz drug-naïve o trattati con AP per <3 mesi, poi trattati con SGA secondo libera scelta del terapeuta	Antropometriche (peso, BMI)	BL: BMI medio 24,47 kg/m2. Durante i primi 12 mesi di trattamento con AP osservato incremento ponderale del 12% (acquisito soprattutto nei primi 6 mesi).
Reynolds et al., 2003 (UK e Cina) (53) Non dichiarato	Valutare presenza di possibile associazione tra incremento ponderale indotto da CLZ e polimorfismo sequenza promotrice gene per il recettore 5-HT2C	Studio naturalistico, prospettico FU: 6 settimane	Partecipanti: n=32 (cinesi Han) Età media: non dichiarata Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: 6 settimane di trattamento con CLZ	Antropometriche (peso, BMI) Genetiche (estrazione del DNA, genotipizzazione del polimorfismo -759C/T)	I pz con variante allelica -759T manifestano minore incremento ponderale rispetto ai pz sprovvisti di tale variante (effetto particolarmente evidente nei pz maschi).
Ryan et al., 2004 (UK e Irlanda) (54) Finanziato da: Pfizer	Valutare distribuzione grasso corporeo in pz drug-naïve con incremento ponderale indotto da AP	Studio naturalistico, prospettico, controllato FU: 6 mesi	Partecipanti: n=19 Età media: 31 aa Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve trattati con OLZ (n=7) o RSP (n=12) secondo libera scelta del pz CNT: n = 19, età media 32,6 aa, matched	Antropometriche (peso, BMI, CV, V/F, IAF, SCF, TBF) Di laboratorio (GLIC, COL, LDL, HDL, TG, cortisolo) Psicometriche (BPRS, AIMS) Sullo stile di vita (DINE, Leisure Time Questionnaire) Strumentali (TAC)	BL: quote maggiori di IAF e livelli aumentati di cortisolo nei pz rispetto ai controlli. FU: trattamento con AP non ha inciso sulla quota di IAF, ma ha determinato riduzione dei livelli di cortisolo.
Graham et al., 2005 (USA) (44) Finanziato da: Università del North Carolina; Centro Silvio O. Conte per le Neuroscienze; Fondazione Hope of Raleigh North Carolina; Eli Lilly	Valutare effetto OLZ su peso corporeo, BMI, metabolismo BL e ossidazione di substrati quali leptina, insulina, glucosio e lipidi in pz drug-naïve	Studio naturalistico, prospettico FU: 7 e 12 settimane	Partecipanti: n=9 Età media: 21,5 aa Diagnosi: SZ, SZF, BP, SZA Setting: ambulatoriale Trattamento: pz drug-naïve trattati con OLZ	Antropometriche (peso, BMI, CV, V/F, massa magra del corpo) Di laboratorio (GLIC, insulina, COL, LDL, HDL, TG, C-peptide, leptina, prolattina, TSH) Altro (metabolismo BL, quoziente respiratorio)	FU: incremento ponderale medio di 4,7 kg (>7,3% del peso iniziale). Grasso corporeo aumentato con localizzazione prevalentemente centrale. Quoziente respiratorio aumentato, con massimi livelli nei pz con incremento ponderale >5% del peso iniziale. Livelli di insulina a digiuno, C-peptide e TG aumentati.

(segue)

Fattori di rischio associati ad alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico

(segue) **Tabella 2. Studi naturalistici di tipo longitudinale relativi ai pazienti al primo episodio psicotico**

Autore e anno (nazione), sponsor	Obiettivi	Disegno	Popolazione	Valutazioni	Risultati e conclusioni
Sengupta et al., 2005 (Canada) (55) Non dichiarato	Valutare effetto OLZ su peso corporeo e profilo metabolico in pz drug-naïve	Studio naturalistico, prospettico, controllato FU: 2, 3 e 4 mesi	Partecipanti: n=12 Età media: 24,5 aa Diagnosi: SZS Setting: non dichiarato Trattamento: pz drug-naïve o trattati con AP per <9 giorni cumulativi, poi trattati con OLZ CNT: n=4, età media non specificata, sottoposti a 7 giorni di trattamento con OLZ	Antropometriche (peso, BMI) Di laboratorio (GLIC, insulina, HbA1C, COL, LDL, HDL, TG) Psicometriche (BPRS)	FU: dopo trattamento con OLZ incremento ponderale sia nei pz che nei controlli. Nello specifico, dopo 4 mesi di trattamento incremento ponderale di 8,8 kg, aumento di BMI, di COL e LDL nei pz.
Templeman et al., 2005 (UK e Spagna) (56) Finanziato da: Fundació La Marató de TV3 (Barcellona, Spagna)	Valutare presenza di possibile associazione a lungo termine tra polimorfismi 5HT2C-759C/T e leptina-2548A/G e incremento ponderale indotto da AP nella popolazione caucasica; valutare presenza di possibili interazioni tra incremento ponderale indotto da AP e sistema della leptina	Studio naturalistico, prospettico FU: 3 e 9 mesi	Partecipanti: n=73 (spagnoli caucasici) Età media: 25,2 aa Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve trattati con ALO (n=10), RSP (n=26), OLZ (n=19), QTP (n=11), ZIP (n=6) e AMI (n=1), secondo libera scelta del terapeuta	Antropometriche (peso, BMI) Di laboratorio (leptina) Genetiche (estrazione DNA, genotipizzazione per polimorfismi recettore 5-HT2C - 759C/T e leptina-2548A/G)	I pz con variante allelica -759T hanno manifestato incremento ponderale ridotto rispetto ai pz sprovvisti di tale allele. Il polimorfismo leptina-2548A/G è associato a incremento ponderale a lungo termine (9 mesi). Il genotipo 5-HT2C -759 è associato con i livelli di leptina pre-trattamento. La leptina sembra avere un ruolo in incremento ponderale mediato da recettore HT.
Addington et al., 2006 (Canada) (57) Non dichiarato	Valutare presenza di incremento ponderale nei primi 36 mesi di trattamento con AP	Studio naturalistico, prospettico FU: 3, 6, 12, 24 e 36 mesi	Partecipanti: n=189 Età media: 24,7 aa Diagnosi: SZ Setting: programma EPP Trattamento: pz drug-naïve trattati con OLZ (57%), RSP (32%) e altri SGA (11%)	Antropometriche (peso, BMI)	BL: BMI medio di 24,47 kg/m ² ; BMI basso o nella norma nel 66% dei pz. FU: a 3, 6, 12, 24 e 36 mesi valore di BMI rispettivamente 25,76, 26,50, 27,49, 28,14 e 28,75 kg/m ² . A 36 mesi BMI basso o nella norma nel 34% dei pz; aumento di BMI del 17,5% rispetto a BL. Incremento ponderale maggiore nei primi 3 mesi di trattamento.
Attux et al., 2007 (Brasile) (58) Indipendente	Valutare peso e parametri metabolici in pz ambulatoriali	Studio naturalistico, prospettico FU: 6 mesi	Partecipanti: n=57 Età media: 26,3 aa Diagnosi: SZ Setting: programma FEP Trattamento: al BL 26 pz (59,1%) assumevano SGA, soprattutto RSP (n=22, 50%), a 6 mesi 34 pz (81,8%) assumevano bassi dosaggi di SGA	Antropometriche (peso, BMI, CV) Di laboratorio (GLIC, COL, LDL, HDL, TG)	FU: peso e BMI aumentati considerevolmente (incremento ponderale medio del 10,1% rispetto a peso iniziale). Incrementi della CV nelle femmine (aumento medio di 10 cm). Livelli di COL e TG aumentati, livello di HDL diminuito. Un pz ha sviluppato DM, un pz IG, 12 pz almeno 2 parametri alterati per MetS e 3 pz MetS conclamata.

(segue)

Santo P, Lasalvia A

(segue) **Tabella 2. Studi naturalistici di tipo longitudinale relativi ai pazienti al primo episodio psicotico**

Autore e anno (nazione), sponsor	Obiettivi	Disegno	Popolazione	Valutazioni	Risultati e conclusioni
Strassnig et al., 2007 (USA) (59) Finanziato da: NIH/NCRR/GCRC grant	Valutare predisposizione all'incremento ponderale indotta da FGA e SGA in pz drug-naïve durante primi 12 mesi di trattamento; determinare quali AP inducono un incremento ponderale >7%	Studio naturalistico, retrospettivo, controllato FU: 12 mesi	Partecipanti: n=98 Età media: 27,2 aa Diagnosi: SZS, BP Setting: programma FEP Trattamento: pz trattati con ALO (n=24), RSP (n=43), OLZ (n=11), PPZ (n=13) o nessun farmaco (n=7), secondo libera scelta del terapeuta CNT: n=30, età media 21,3 aa, non matched	Antropometriche (peso, BMI)	FU: incremento ponderale maggiore nei pz rispetto ai controlli. OLZ ha determinato incremento ponderale di 37.3 lb (incremento ponderale >7% del peso iniziale in 91% dei pz), seguita da RSP (16,6 lb, 51%), ALO (9 lb, 47%) e PPZ (3,4 lb, 10%). Età inferiore, prevalenza di sintomi negativi e co-prescrizione a base di AD si associano positivamente a incremento ponderale.
De Hert et al., 2008 (Belgio) (60) Indipendente	Valutare incidenza di MetS in 2 gruppi di pz trattati rispettivamente con FGA (gruppo 1) e SGA (gruppo 2)	Studio naturalistico, prospettico, di coorte FU: 36 mesi	Partecipanti: gruppo 1 = 148, gruppo 2 = 148 Età media: gruppo 1: 22,3 aa, gruppo 2: 22,1 aa Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: gruppo 1: trattato con FGA, gruppo 2: trattato con SGA	Antropometriche (peso, BMI, CV) Di laboratorio (GLIC, COL, LDL, HDL, TG) Cardiovascolari (PA)	BL: no differenza in incidenza di MetS nei 2 gruppi. FU: incidenza di MetS aumentata in entrambi i gruppi (pz trattati con SGA aumento 3 volte superiore). Incremento medio di peso e BMI 2 volte superiore nei pz trattati con SGA.
Graham et al., 2008 (USA) (61) Finanziato da: Eli Lilly; Istituto Nazionale della Sanità presso Università del North Carolina	Valutare modifiche nel tempo di fattori di rischio per MCV e DM tipo 2 in pz trattati con AP	Studio naturalistico, prospettico, controllato FU: 6 mesi	Partecipanti: n=45 Età media: 23,33 aa Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: 15 pz drug-naïve, 12 pz trattati con AP per <2 settimane, 8 pz tra 2 e 4 settimane, 10 pz tra 4 e 16 settimane. Dei pz trattati, 18 assumevano RSP, 8 OLZ, 1 QTP, 1 combinazione di OLZ e QTP CNT: n=45, età media 24,25 aa, non matched	Antropometriche (peso, BMI) Di laboratorio (GLIC, COL, LDL, HDL, TG, adiponectina, leptina, IL-6, VCAM-1, E-selectina)	BL: fattori di rischio per MCV e DM tipo 2 simile in pz e controlli. Anche % di soggetti sovrappeso/obesi e con alterazioni profilo glicolipidico era simile. FU: a 6 mesi aumento di BMI, GLIC, insulina, COL, leptina e E-selectina e decremento di adiponectina nei pz.
Verma et al., 2009 (Singapore) (62) Finanziato da: National Health-Care Group (NHG), Singapore	Valutare effetti di AP su peso corporeo e profilo glico-lipidico	Studio naturalistico, prospettico FU: 6 mesi	Partecipanti: n=56 Età media: 29,79 aa Diagnosi: SZS, BP Setting: progetto EPIP Trattamento: secondo libera scelta del terapeuta	Antropometriche (peso, BMI) Di laboratorio (GLIC, insulina, COL, LDL, HDL, TG)	FU: incremento in BMI e livelli di TG, COL e LDL. Incremento ponderale ≥7% del peso iniziale (incremento ponderale medio: 6,2 kg) in 65% dei pz. Basso BMI BL, genere femminile ed età inferiore sono predittori di incremento ponderale.
Başoğlu et al., 2010 (Turchia) (63) Indipendente	Valutare possibili alterazioni in BMI, CV, profilo lipidico, leptina, grelina, orexina, visfatina e CCK in pz maschi non obesi, drug-naïve durante 6 settimane di trattamento con OLZ	Studio naturalistico, prospettico, controllato FU: 6 settimane	Partecipanti: n=20 (con BMI <30 kg/m2 e GLIC nei limiti) Età media: 21,2 aa Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve trattati con OLZ CNT: n=22, età media 21,7 aa, non matched	Antropometriche (peso, BMI, CV) Di laboratorio (GLIC, COL, LDL, HDL, TG, leptina, grelina, orexina, visfatina, CCK) Psicometriche (PANSS, BPRS)	FU: trattamento con AP associato a incremento di BMI, CV, TG e LDL. In particolare trattamento con OLZ ha determinato incremento di BMI e livelli di leptina e decremento livelli di grelina e orexina.

(segue)

Fattori di rischio associati ad alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico

(segue) **Tabella 2. Studi naturalistici di tipo longitudinale relativi ai pazienti al primo episodio psicotico**

Autore e anno (nazione), sponsor	Obiettivi	Disegno	Popolazione	Valutazioni	Risultati e conclusioni
Baçoğlu et al., 2010 (Turchia) (64) Indipendente	Valutare associazione tra miglioramento sintomi e variazioni in BMI, profilo lipidico, leptina, grelina, CCK durante 6 settimane di trattamento con OLZ in pz drug-naïve, non obesi, maschi	Studio naturalistico, prospettico FU: 6 settimane	Partecipanti: n=20 (con BMI <30 kg/m ² e GLIC nei limiti) Età media: non specificata Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve trattati con OLZ	Antropometriche (peso, BMI) Di laboratorio (LDL, TG, leptina, grelina, CCK) Psicometriche (PANSS)	BL: peso medio 66,9 kg. FU: punteggio PANSS diminuito (soprattutto punteggio sintomatologia negativa). Peso medio 70,9 kg a 2 settimane e 74,0 kg a 6 settimane. BMI, LDL, TG e leptina aumentati durante trattamento. Variazioni in peso e livelli di lipidi e neuropeptidi sono predittori di miglioramento sintomi negativi, non dei sintomi positivi.
Pérez-Iglesias et al., 2010 (Spagna) (65) Finanziato da: Instituto de Salud Carlos III; SENY Foundation Research; Fundación Marqués de Valdecilla	Valutare se massa grassa e variante gene associato all'obesità FTO rs9939609 influenzano incremento ponderale durante primi 12 mesi di trattamento con AP; valutare varianti genetiche in altri 3 geni candidati coinvolti in sistema leptina (leptina, recettore perleptina, Src homology 2)	Studio naturalistico, prospettico FU: 12 mesi	Partecipanti: n=239 Età media: 28,4 aa Diagnosi: SZS Setting: programma PAFIP Trattamento: pz drug-naïve trattati con ALO, OLZ, RSP, ZIP, ARI e QTP (in numero non specificato) secondo libera scelta del terapeuta	Antropometriche (peso, BMI) Genetiche (estrazione DNA, genotipizzazione FTO rs9939609, SH2B1 rs7498665, LEP rs7799039 e LEPR rs1137101)	BL: maggiore BMI BL (in media 24,2 kg/m ²) in pz omozigoti per allele A di FTO rs9939609 rispetto a gruppo AT/TT (in media 22,82 kg/m ²). FU: incremento ponderale simile nei 3 genotipi definiti da variante rs9939609. Intervento farmacologico, accompagnato a variazioni introito e spesa energetica sembra sopprimere suscettibilità genetica conferita da genotipo FTO.

aa: anni; AD: antidepressivi; AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; ALO: aloperidolo; AMI: amisulpride; AP: antipsicotico/i; ARI: aripiprazolo; BL: basale; BMI: indice di massa corporea; BP: psicosi bipolare; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CCK: colecistochinina; CLZ: clozapina; CNT: gruppo di controllo; COL: colesterolo; CV: circonferenza vita; DINE: Dietary Instrument for Nutrition Education questionnaire; DM: diabete mellito; EPIP: early psychosis intervention programme; EPP: early psychosis program; FEP: primo episodio psicotico; FGA: antipsicotico/i di prima generazione; FU: follow-up; GLIC: glicemia; HbA1C: emoglobina glicata; HDL: lipoproteine ad alta densità; IAF: grasso intra-addominale; IG: intolleranza glicidica; IL-6: interleuchina-6; lb: libbra (equivalente a 0,45 kg); LDL: lipoproteine a bassa densità; MCV: malattie cardiovascolari; MetS: sindrome metabolica; OLZ: olanzapina; PA: pressione arteriosa; PAFIP: first-episode psychosis program of Cantabria; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PPZ: perfenazina; pz: paziente/i; QTP: quetiapina; RSP: risperidone; SCF: grasso subcutaneo; SGA: antipsicotico/i di seconda generazione; SZ: schizofrenia; SZA: disturbo schizoaffettivo; SZF: disturbo schizofreniforme; SZS: disturbi dello spettro schizofrenico; TAC: tomografia assiale computerizzata; TBF: grasso corporeo totale; TG: trigliceridi; TSH: ormone stimolante la tiroide; VCAM-1: molecola di adesione intercellulare vascolare; V/F: rapporto vita/fianchi; ZIP: ziprasidone.

Nel trial effettuato da Saddichha et al. (71) è stata rilevata una differenza significativa tra pazienti drug-naïve e controlli sani relativamente ai valori di glicemia post-prandiale. Questo dato è stato confermato da Fernández-Egea et al. (50), i quali, oltre ad aver rilevato un'aumentata prevalenza di intolleranza glicidica, hanno anche rilevato un'alterazione delle molecole infiammatorie (interleuchina-6) nei pazienti prima dell'inizio del trattamento. Anche Patel et al. (45) hanno trovato che in una popolazione di 400 pazienti psicotici drug-naïve il 31% era sovrappeso, il 18% francamente obeso e il 4,3% aveva sindrome metabolica.

Ben più numerosa è la letteratura a sostegno dell'ipotesi che le alterazioni metaboliche siano farmaco-

indotte. In uno studio condotto su 38 pazienti drug-naïve all'esordio psicotico, Sengupta et al. (48) non hanno rilevato maggiori alterazioni del profilo glico-lipidico nei pazienti rispetto ai controlli, a supporto della tesi secondo la quale i pazienti al primo episodio psicotico non trattati farmacologicamente manifesterebbero la stessa prevalenza di diabete o di fattori di rischio per diabete rispetto alla popolazione generale. I problemi dismetabolici sembrerebbero insorgere dopo l'inizio del trattamento. In particolare, è ampiamente documentato in questi pazienti un aumento del peso corporeo e, quindi, del BMI, sia a breve che a lungo termine, anche se la maggior parte dell'incremento ponderale si verifica nei primi mesi di trattamento.

Santo P, Lasalvia A

Tabella 3. Studi sperimentali relativi ai pazienti al primo episodio psicotico					
Autore e anno (nazione), sponsor	Obiettivi	Disegno	Popolazione	Valutazioni	Risultati e conclusioni
Zipursky et al., 2005 (USA e Europa) (66) Finanziato da: Eli Lilly	Valutare presenza di incremento ponderale in pz trattati con OLZ o ALO	Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco FU: 3, 6, 12, 18 e 24 mesi	Partecipanti: n=263 Età media: 23,75 aa Diagnosi: SZ, SZF, SZA Setting: ospedaliero e ambulatoriale Trattamento: pz drug-naïve o trattati con AP per ≤4 mesi cumulativi, poi randomizzati a OLZ (n=131) o ALO (n=132)	Antropometriche (peso, BMI) Di laboratorio (GLIC, COL) Psicometriche (PANSS)	A 12 mesi BMI >30 kg/m ² in 36,7% di pz trattati con OLZ e 20,5% di pz trattati con ALO. A 24 mesi incremento ponderale medio di 15,4 kg per OLZ e 7,5 kg per ALO. Correlazione positiva tra variazioni di BMI e variazioni livelli COL, nessuna correlazione con variazioni livelli GLIC.
Wu et al., 2006 (Cina) (67) Finanziato da: National Key Technologies R&D Program; Ministero delle Scienze e della Tecnologia della Repubblica Cinese	Valutare profilo glicolipidico in pz trattati con CLZ, OLZ, RSP e AMI	Studio randomizzato, open-label FU: 2 mesi	Partecipanti: n=112 Età media: 33,2 aa Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve randomizzati a CLZ (n=30), OLZ (n=24), RSP (n=29) e AMI (n=29)	Antropometriche (peso, BMI, CV, V/F) Di laboratorio (GLIC, insulina, COL, TG, C-peptide)	Dopo trattamento con AP livelli aumentati di insulina, C-peptide e IRI in tutti e 4 i gruppi: livelli maggiori in pz trattati con OLZ o CLZ. Livelli aumentati di COL e TG in pz trattati con CLZ e OLZ. Incremento BMI da maggiore a minore rispettivamente in pz trattati con CLZ, OLZ, AMI e RSP.
Pérez-Iglesias et al., 2007 (Spagna) (68) Finanziato da: Instituto de Salud Carlos III; SENY Foundation Research; Fundación Marqués de Valdecilla	Valutare principali effetti collaterali metabolici indotti da AP in pz drug-naïve	Studio randomizzato, open-label FU: 3 mesi	Partecipanti: n=145 Età media: 28,1 aa Diagnosi: BPD, SZF, SZ, SZA Setting: progetto PAFIP Trattamento: pz drug-naïve randomizzati a ALO (n=48), OLZ (n=43) e RSP (n=54)	Antropometriche (peso, BMI) Di laboratorio (GLIC, insulina, COL, LDL, HDL, TG)	Incremento ponderale significativo con i 3 AP: ALO=3,8 kg, OLZ=7,5 kg e RSP=5,6 kg. Peggioramento profilo metabolico (aumento livelli COL e LDL). Trattamento con OLZ ha portato a innalzamento livelli TG. Nessuna alterazione profilo glicidico.
Saddichha et al., 2007 (India) (69) Indipendente	Valutare effetto di OLZ, RSP e ALO su peso, BMI e sviluppo di obesità in pz drug-naïve	Studio randomizzato, controllato, in doppio cieco FU: 2, 4, 6 settimane	Partecipanti: n=66 Età media: 26,7 aa Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve randomizzati a OLZ (n=29), RSP (n=22) e ALO (n=15) CNT: n=51, età media 27,5 aa, matched	Antropometriche (peso, BMI, CV, V/F)	A 6 settimane presenza di sovrappeso e obesità rispettivamente in 22,4% e 31,8% di pz. Sovrappeso più di 30 volte superiore in pz rispetto a controlli. Incremento ponderale maggiore in pz trattati con OLZ (5,1 kg), seguiti da pz trattati con RSP (4,1 kg) e ALO (2,8 kg).
Wu et al., 2007 (Cina) (70) Non dichiarato	Valutare possibile relazione tra differenza di genere in pz ed effetti di CLZ, OLZ, RSP e AMI sul profilo glicolipidico	Studio randomizzato, open-label FU: 2 mesi	Partecipanti: n=112 Età media: 33,2 aa Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve randomizzati a CLZ (n=30), OLZ (n=24), RSP (n=29) e AMI (n=29)	Antropometriche (peso, BMI, CV, V/F) Di laboratorio (GLIC, insulina, COL, TG, C-peptide)	V/F, livello di TG e IRI aumentati maggiormente in uomini rispetto a donne in gruppi trattati con CLZ e OLZ. BMI, livelli di TG, insulina e IRI aumentati maggiormente in donne rispetto a uomini in gruppo trattato con AMI. Livelli di insulina, C-peptide e IRI aumentati in tutti e 4 i gruppi. Livelli di COL, TG, insulina, C-peptide e IRI aumentati in gruppi trattati con CLZ e OLZ.

(segue)

Fattori di rischio associati ad alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico

(segue) **Tabella 3. Studi sperimentali relativi ai pazienti al primo episodio psicotico**

Autore e anno (nazione), sponsor	Obiettivi	Disegno	Popolazione	Valutazioni	Risultati e conclusioni
Pérez-Iglesias et al., 2008 (Spagna) (31) Finanziato da: Istituto de Salud Carlos III; SENY Foundation Research; Fundación Marqués de Valdecilla	Valutare incremento ponderale indotto da FGA (ALO) e SGA (OLZ e RSP) in pz drug-naïve dopo 12 mesi di trattamento	Studio randomizzato, in doppio cieco FU: 3 e 12 mesi	Partecipanti: n=164 Età media: 27 aa Diagnosi: BPD, SZ, SZF, SZ AFF Setting: progetto PAFIP Trattamento: pz drug-naïve randomizzati a ALO (n=52), OLZ (n=54) e RSP (n=58)	Antropometriche (peso, BMI)	A 3 mesi differenze significative nel peso: incremento ponderale di 3,8 kg in pz trattati con ALO, 5,9 kg in pz trattati con RSP e 8,4 kg in pz trattati con OLZ. A 12 mesi differenza non più presente: 9,7 kg in pz trattati con ALO, 8,9 kg in pz trattati con RSP e 10,9 kg in pz trattati con OLZ.
Saddichha et al., 2008 (India) (32) Non dichiarato	Valutare fattori predittivi di incremento ponderale indotto da AP in pz drug-naïve trattati con OLZ, RSP o ALO	Studio randomizzato, a doppio cieco, controllato FU: 6 settimane	Partecipanti: n=99 Età media: 26,06 aa Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve randomizzati a ricevere OLZ (n=35), RSP (n=33) o ALO (n=31) CNT: n=51, età media 27,5 aa, matched	Antropometriche (peso, BMI, CV, V/F)	CV e peso al BL, in aggiunta a caratteristiche intrinseche patologia e trattamento con AP, sono associati a incremento considerevole di peso e di CV a 6 settimane. Pz trattati con OLZ (77%) presentavano incremento ponderale maggiore rispetto a pz trattati con RSP (63%) e ALO (22%). Basso BMI BL e diagnosi di SZ indifferenziata fattori predittivi di incremento ponderale indotto da AP.
Saddichha et al., 2008 (India) (71) Non dichiarato	Valutare effetto di AP (OLZ, RSP, ALO) su GLIC a digiuno e post-prandiale (2 ore dopo pasto) e insorgenza di DM in pz drug-naïve	Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato FU: 6 settimane	Partecipanti: n=99 Età media: 26,06 aa Diagnosi: SZ Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve randomizzati a OLZ (n=35), RSP (n=33) e ALO (n=31) CNT: n=51, età media 27,5 aa, matched	Antropometriche (peso) Di laboratorio (GLIC) Altro (OGTT)	BL: differenza significativa tra pz e controlli relativamente a valori di GLIC post-prandiale. FU: differenza progressivamente aumentata relativamente a peso, GLIC a digiuno e post-prandiale. Incidenza significativa di DM (10,1%) tra pz reclutati.
Patel et al., 2009 (USA) (45) Finanziato da: AstraZeneca	Valutare profilo metabolico in pz drug-naïve durante trattamento con SGA	Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco FU: 3 e 12 mesi	Partecipanti: n=400 Età media: 24,5 aa Diagnosi: SZ, SZF, SZ AFF Setting: progetto CAFE Trattamento: pz drug-naïve o con storia di assunzione di AP <4 mesi cumulativi, poi randomizzati a OLZ (n=133), RSP (n=133) e QTP (n=134)	Antropometriche (peso, BMI, CV) Di laboratorio (GLIC, HbA1C, COL, LDL, HDL, TG) Cardiovascolari (PA)	BL: 31% pz sovrappeso, 18% obeso e 4,3% presentava MetS. FU: a 3 e 12 mesi di trattamento incremento ponderale ≥7% rispetto a peso iniziale rispettivamente in 29,2% e 50% di pz trattati con QTP, 59,8% e 80% di pz trattati con OLZ e in 32,5% e 57,6% di pz trattati con RSP. A 12 mesi incremento di BMI (≥1 unità) in pz trattati con OLZ. A 12 mesi insorgenza di MetS in 51 pz (13,4%), di cui 22 trattati con OLZ, 18 con QTP e 11 con RSP. Pz trattati con RSP minore innalzamento livelli TG e COL.

(segue)

Santo P, Lasalvia A

(segue) **Tabella 3. Studi sperimentali relativi ai pazienti al primo episodio psicotico**

Autore e anno (nazione), sponsor	Obiettivi	Disegno	Popolazione	Valutazioni	Risultati e conclusioni
Pérez-Iglesias et al., 2009 (Spagna) (72) Finanziato da: Istituto de Salud Carlos III; SENY Foundation Research; Fundación Marqués de Valdecilla	Valutare principali alterazioni metaboliche indotte da AP in pz drug-naïve dopo 12 mesi di trattamento	Studio randomizzato, open-label FU: 12 mesi	Partecipanti: n=164 Età media: 27,0 aa Diagnosi: BPD, SZ, SZF, SZ AFF Setting: ospedaliero Trattamento: pz drug-naïve randomizzati a ALO (n=52), OLZ (n=54) e RSP (n=58)	Antropometriche (peso, BMI) Di laboratorio (GLIC, insulina, COL, LDL, HDL, TG)	Incremento livelli insulina, COL, LDL e TG. Non alterazioni GLIC né al BL né dopo 12 mesi di trattamento. Correlazione positiva incremento ponderale e alterazioni livelli insulina e TG. Differenti AP non hanno inciso. Livelli GLIC e insulina BL non supportano ipotesi di una sottostante alterazione profilo glicidico nella SZ. Alterazioni livelli insulina e lipidi dopo 12 mesi di trattamento sembrano correlati a incremento ponderale.

aa: anni; ALO: aloperidolo; AMI: amisulpride; AP: antipsicotico/i; BL: basale; BMI: indice di massa corporea; BPD: disturbo psicotico breve; CAFE: Comparison of Atypicals for First Episode; CLZ: clozapina; CNT: gruppo di controllo; COL: colesterolo; CV: circonferenza vita; DM: diabete mellito; FGA: antipsicotico/i di prima generazione; FU: follow-up; GLIC: glicemia; HbA1C: emoglobina glicata; HDL: lipoproteine ad alta densità; IRI: indice di resistenza insulinica; LDL: lipoproteine a bassa densità; MetS: sindrome metabolica; OGTT: test da carico orale del glucosio; OLZ: olanzapina; PA: pressione arteriosa; PAFIP: first-episode psychosis program of Cantabria; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; pz: paziente/i; QTP: quetiapina; RSP: risperidone; SGA: antipsicotico/i di seconda generazione; SZ: schizofrenia; SZA: disturbo schizoaffettivo; SZF: disturbo schizofreniforme; TG: trigliceridi; V/F: rapporto vita/fianchi.

Al riguardo è molto interessante lo studio di Arranz et al. (47), nel quale sono stati messi a confronto pazienti drug-naïve all'esordio psicotico con pazienti che al momento dell'inclusione nello studio non assumevano terapia neurolettica ma che l'avevano assunta in passato (*drug-free*). È emerso che i pazienti drug-free manifestavano un aumento dei livelli di insulina, C-peptide e insulino-resistenza maggiore sia rispetto ai pazienti drug-naïve sia rispetto ai controlli sani, evidenziando pertanto l'effetto di un precedente trattamento con antipsicotici sul profilo glicidico ed escludendo invece una preesistente alterazione del profilo metabolico nei pazienti drug-naïve. A conferma di ciò, nello studio canadese di Addington et al. (37) i 114 pazienti all'esordio psicotico reclutati per lo studio presentavano al basale un BMI medio di 24,47 kg/m² (quindi ai limiti superiori del range di normopeso); dopo 12 mesi di trattamento è stato osservato un incremento ponderale del 12% rispetto al peso iniziale, acquisito soprattutto nei primi 6 mesi di trattamento. Nello studio condotto da Attux et al. (58) dopo 6 mesi di trattamento è stato rilevato un incremento ponderale del 10% rispetto al peso iniziale, unitamente a livelli aumentati di colesterolo e trigliceridi. Inoltre, durante il periodo di osservazione, 1 paziente ha sviluppato intolleranza glicidica, 1 diabete mellito, 12 hanno sviluppato due parametri alterati per sindrome metabolica e 3 una sindrome metabolica conclamata.

All'interno della categoria dei neurolettici l'attenzione della letteratura si è concentrata soprattutto su aloperidolo, olanzapina e clozapina. In particolare, l'olanzapina sembra essere associata alla percentuale maggiore di incremento ponderale e alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio, come dimostrato da numerosi studi (44,55,59,63,66,68,69). A questo proposito non può passare inosservato il fatto che tra gli studi sostenuti economicamente da aziende farmaceutiche il 75% è finanziato da Eli Lilly, il cui neurolettico di punta è rappresentato proprio da olanzapina. Da ciò discende l'ipotesi che sussista una non disinteressata attenzione da parte della azienda produttrice nel tenere sotto controllo l'informazione circolante sul farmaco. Rispetto agli antipsicotici di prima generazione, quelli di seconda sembrano causare maggiori effetti collaterali a livello cardiovascolare, endocrino e metabolico (16,73-76). Tuttavia, vi è una certa difficoltà nel valutare le differenze tra antipsicotici di seconda generazione, come indirettamente testimoniato dalle divergenze tra le opinioni delle tre Consensus Conference internazionali. I position statement europei (77) e quelli australiani (78) enfatizzano la carenza di prove disponibili, che vengono giudicate insufficienti a sostenere differenze tra gli antipsicotici di seconda generazione, considerati quindi come classe nel complesso omogenea ai fini dei rischi metabolici. Al contrario i position statement americani (39) enfatizzano le differenze tra antipsicotici di secon-

Fattori di rischio associati ad alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico

da generazione giungendo a suddividerli in: a) prodotti con chiare evidenze negative, come la clozapina e l'olanzapina; b) prodotti di dubbio rischio, come il risperidone e la quetiapina. Wu et al. (67) hanno confrontato gli effetti causati dal trattamento con clozapina, olanzapina, risperidone e amisulpride su un campione di 112 pazienti al primo episodio psicotico, rilevando un innalzamento dei livelli di insulina, C-peptide e insulino-resistenza con ciascuno dei quattro farmaci. In particolare clozapina e olanzapina hanno determinato anche un innalzamento dei livelli di colesterolo e trigliceridi e un incremento maggiore di BMI rispetto a risperidone e amisulpride. Saddichha et al. (69) hanno realizzato un trial clinico randomizzando 66 pazienti drug-naïve all'esordio psicotico a ricevere olanzapina (29 pazienti), risperidone (22 pazienti) e aloperidolo (15 pazienti). Dopo 6 settimane di trattamento è stata rilevata la presenza di sovrappeso e obesità rispettivamente nel 22,4% e nel 31,8% dei casi (30 volte superiore rispetto ai controlli sani). L'incremento ponderale maggiore si è avuto nei pazienti trattati con olanzapina. In uno studio retrospettivo condotto da Strassnig et al. (59) sono stati individuati alcuni fattori predittivi di incremento ponderale, quali un'età inferiore, la prevalenza di sintomi negativi al basale e un numero maggiore di coprescrizioni a base di antidepressivi. Oltre all'età, Verma et al. (62) hanno individuato tra i possibili fattori predittivi il genere femminile e un basso BMI basale. Il fatto che l'associazione tra neurolettici e altre sostanze psicotrope aumenti il rischio di insorgenza di dismetabolismi è un dato da non sottovalutare dal momento che una quota crescente di pazienti seguiti dai servizi psichiatrici è sottoposta a polifarmacoterapie, e la probabilità di assumere più di un farmaco è direttamente proporzionale alla durata della presa in carico psichiatrica (79).

Le strette correlazioni tra metabolismo glicidico, lipidico ed equilibrio ponderale sono note e la letteratura endocrinologica riunisce tali alterazioni, insieme all'ipertensione arteriosa, nella sindrome metabolica, che ha sempre più elevata frequenza e che costituisce una delle più importanti cause di mortalità cardiovascolare. De Hert et al. (60) si sono concentrati appunto sull'incidenza di sindrome metabolica, prendendo in considerazione due gruppi di pazienti all'esordio trattati rispettivamente con antipsicotici di prima e di seconda generazione. Al basale non è stata rilevata alcuna differenza significativa nell'incidenza di sindrome metabolica all'interno dei due gruppi; nel corso dei 36 mesi di follow-up l'incidenza è andata progressivamente aumentando in entrambi i gruppi, ma i pazienti trattati con neurolettici di seconda generazione hanno manifestato un aumento 3 volte superiore. Anche Gra-

ham et al. (61) supportano la tesi secondo cui gli antipsicotici di nuova generazione causerebbero molteplici alterazioni del profilo metabolico, determinando un'esacerbazione di eventuali fattori di rischio preesistenti al trattamento e la comparsa di nuovi per patologie cardiovascolari e diabete. Secondo altri studi, invece, come per esempio quello realizzato da Pérez-Iglesias et al. (31), la differenza tra neurolettici di prima e seconda generazione sarebbe rilevabile solo sul breve periodo (con un incremento ponderale più rapido nel secondo caso); sul lungo periodo l'ammontare complessivo del peso acquisito sembrerebbe essere all'incirca equivalente in entrambi i casi. In ogni caso, da uno studio recente (19) è emerso che la durata del trattamento con neurolettici è associata positivamente sia al BMI sia alle alterazioni dei parametri metabolici.

Decisamente singolari appaiono i risultati di uno studio effettuato a Singapore (51), in cui sono stati riportati livelli maggiori di peso corporeo, BMI e alterazioni del profilo glico-lipidico nei controlli sani rispetto ai pazienti. Tuttavia questi ultimi presentavano paradossalmente una maggiore probabilità di sviluppare diabete. Gli autori hanno pertanto concluso che alla base del legame tra anomalie del profilo glicidico e psicosi ci sia una possibile associazione su base genetica; in ogni caso, la bassa prevalenza di obesità e alterazioni del profilo glico-lipidico nei pazienti al primo episodio psicotico sembrano suggerire che l'aumento di tali alterazioni sia un effetto della terapia con antipsicotici. Interessante al riguardo lo studio di Spelman et al. (49), condotto su di un gruppo di soggetti psicotici drug-naïve, un gruppo di controlli sani e un gruppo di parenti di primo grado (con assenza di patologie psichiatriche in anamnesi). Dal confronto emerge che la frequenza di intolleranza glicidica è del 10,5% nei pazienti, del 18,2% nei parenti di primo grado e dello 0% nei controlli sani.

L'alta prevalenza di intolleranza glicidica nei pazienti drug-naïve e nei parenti di primo grado supporta l'idea di una predisposizione ambientale e genetica all'intolleranza glicidica. L'ipotesi della presenza di una predisposizione genetica per lo sviluppo di alterazioni metaboliche nei pazienti al primo episodio psicotico è affascinante e piuttosto recente, come dimostra l'esigua letteratura disponibile al riguardo. Attraverso la nostra revisione abbiamo individuato tre studi che hanno valutato la presenza di una possibile associazione tra determinati polimorfismi e incremento ponderale indotto da neurolettici. Le sostanziali differenze inter-individuali e inter-razziali nell'aumento di peso indotto da neurolettici suggeriscono l'importanza che alcuni fattori genetici potrebbero rivestire in questo processo. Finora l'attenzione della letteratura si è concentrata so-

Santo P, Lasalvia A

prattutto sulla serotonina (80). L'azione che gli antipsicotici di seconda generazione svolgono sui recettori per la serotonina inevitabilmente porta a ipotizzare un coinvolgimento di questo neurotrasmettitore nel processo di incremento ponderale farmaco-indotto. Il recettore 5-HT_{2C} è particolarmente interessato in questo processo, come dimostrano lo sviluppo di obesità e l'aumentato senso della fame nei topi 5-HT_{2C}-knockout (81). Inoltre agonisti del recettore 5-HT_{2C}, come la fenfluramina, hanno dimostrato una riduzione sia dell'incremento ponderale sia dell'introito di cibo (82-84). Il gene per il recettore 5-HT_{2C} presenta molteplici polimorfismi e la sostituzione C-T in posizione -759 della regione promoter potrebbe alterare l'espressione del gene (85). Yuan et al. (86) hanno identificato un'associazione tra il polimorfismo -759C/T, l'obesità e il diabete di tipo II. Reynolds et al. (53) hanno studiato l'associazione tra incremento ponderale farmaco-indotto (dalla clozapina) e il polimorfismo della sequenza promoter del gene per il recettore 5-HT_{2C}, prendendo in esame un gruppo di 32 pazienti all'esordio psicotico di razza cinese Han. È stato rilevato che la presenza della variante allelica -759T comportava un incremento ponderale minore rispetto a quello dei pazienti sprovvisti di tale variante. L'effetto era particolarmente evidente nei soggetti maschi. Anche nello studio realizzato da Templeman et al. (56) su una popolazione caucasica di pazienti drug-naïve all'esordio psicotico è stato dimostrato che la variante allelica -759T è associata a un incremento ponderale minore. È stato inoltre dimostrato che il polimorfismo leptina-2548A/G è associato a un incremento ponderale sul lungo termine (trattamento con neurolettici >9 mesi) e che il genotipo 5-HT_{2C} -759 è significativamente associato con i livelli di leptina pretrattamento. Nello studio di Pérez-Iglesias et al. (65) viene esaminato il gene associato all'obesità FTO, nello specifico se la variante rs9939609 di tale gene influenzi l'incremento ponderale durante i primi 12 mesi di trattamento con antipsicotici. Dalle analisi effettuate è stato rilevato che prima del trattamento con antipsicotici i pazienti omozigoti per l'allele A di FTO rs9939609 presentavano un maggiore BMI al basale rispetto al gruppo AT/TT. Dopo 12 mesi di trattamento con antipsicotici, l'incremento ponderale è stato simile nei tre genotipi definiti dalla variante rs9939609, portando a concludere che l'intervento farmacologico, accompagnato a variazioni nell'introito alimentare e nella spesa energetica, potrebbe sopprimere la suscettibilità genetica conferita dal genotipo FTO.

Alcuni studi si sono occupati di indagare anche fattori di tipo ambientale, quali le abitudini alimentari, l'attività fisica e il tabagismo. Luty et al. (52) hanno osservato che la maggior parte dei pazienti al primo epi-

sodio psicotico era fumatrice. Il rischio di malattie cardiovascolari era più che raddoppiato nei pazienti rispetto ai controlli; è stato stimato che smettere di fumare avrebbe ridotto tale rischio della metà. Per indagare la dieta e l'esercizio fisico sono stati utilizzati rispettivamente il questionario DINE (87) e il Leisure Time Questionnaire (88), analizzando l'introito di grassi saturi, insaturi e fibre e lo svolgimento di un'attività fisica lieve, moderata o intensa. Ryan et al. (54) hanno rilevato una differenza significativa tra pazienti e controlli sani per quanto riguarda il consumo di grassi saturi e fibre e lo svolgimento di attività fisica intensa. Per quanto riguarda il primo punto, i pazienti pre e post-trattamento consumavano maggiori quantitativi di cibo contenente grassi saturi rispetto ai controlli sani, nonostante il consumo in pazienti trattati con successo fosse inferiore rispetto a quello della fase pretrattamento. Per quanto riguarda il consumo di fibre, è emerso che i pazienti al primo episodio psicotico consumavano meno fibre rispetto ai controlli. Relativamente all'esercizio fisico, i controlli praticavano maggiore attività fisica intensa rispetto ai pazienti pre e post-trattamento, nonostante l'esercizio fisico in pazienti trattati con successo fosse superiore rispetto a quello della fase pretrattamento. Nel già citato studio di Spelman et al. (49) si giunge alle medesime conclusioni per quanto riguarda la dieta e l'attività fisica. A differenza dello studio precedente, però, vengono presi in esame pazienti drug-naïve (quindi unicamente nella fase pretrattamento) messi a confronto sia con un gruppo di controlli sani sia con un gruppo di parenti di primo grado.

DISCUSSIONE

I risultati di questa revisione confermano in maniera molto chiara che i soggetti all'esordio psicotico rappresentano una popolazione particolarmente a rischio di sviluppare incremento ponderale o alterazioni del profilo glico-lipidico che predispongono all'insorgenza di patologie di tipo metabolico e/o cardiovascolare, quali, per esempio, intolleranza glicidica, diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica, ipertensione arteriosa, infarto miocardico. La letteratura fornisce, tuttavia, indicazioni meno univoche sui fattori implicati nello sviluppo di tali alterazioni. Tra i principali fattori di rischio emersi dagli studi passati in rassegna citiamo: le alterazioni del peso corporeo e, quindi, del BMI; le alterazioni dei parametri di laboratorio (glicemia a digiuno, insulinemia, emoglobina glicata, colesterolo, LDL, HDL, trigliceridi, cortisolo); la conduzione di uno stile di vita errato (vita sedentaria, dieta sregola-

Fattori di rischio associati ad alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico

ta, tabagismo); l'assunzione di terapia neurolettica; la predisposizione genetica (la presenza di alcuni polimorfismi come fattori predisponenti o protettivi).

Sembra, inoltre, emergere che le problematiche di tipo metabolico connesse all'esordio psicotico, benché di grande rilevanza clinica, siano ancora poco considerate nella pratica quotidiana. Si veda al riguardo lo studio di Batscha et al. (89), che ha valutato la probabilità che un paziente al primo episodio psicotico in trattamento farmacologico riceva un monitoraggio adeguato del profilo metabolico. Gli autori hanno preso in considerazione una popolazione di 40 soggetti reclutati all'interno di un programma specifico per gli esordi psicotici (costituito da una unità psichiatrica ospedaliera, ambulatori e una sezione specializzata in disturbi del metabolismo). È stato valutato in maniera retrospettiva se i pazienti erano stati sottoposti a monitoraggio di pressione arteriosa, peso, circonferenza vita, glicemia e lipidi nel mese successivo all'inizio del trattamento farmacologico. Lo studio ha trovato che il monitoraggio dei fattori di rischio per dismetabolismi varia a seconda del contesto di cura in cui i pazienti sono stati trattati. Il reparto ospedaliero è risultato essere il contesto in cui il monitoraggio del profilo metabolico dei pazienti è avvenuto in maniera più attenta e sistematica dal momento che determinate valutazioni rientravano nella prassi (pressione arteriosa, peso, esami ematochimici di controllo). Tuttavia, l'ospedalizzazione è percepita spesso come traumatica dai soggetti al primo episodio psicotico (90) e inoltre costituisce il contesto più costoso dove curare tali pazienti. È pertanto auspicabile che i soggetti all'esordio psicotico vengano curati sul territorio nei casi in cui questo è fattibile (91). Il problema è che in un contesto territoriale diventa facile per gli psichiatri lasciarsi assorbire totalmente dalle problematiche di tipo strettamente psichiatrico, tralasciando il monitoraggio di altri aspetti, quali appunto quelli metabolici. D'altra parte, gli ambulatori adibiti ai colloqui psichiatrici non sono sempre "attrezzati" per una visita medica (molti contesti territoriali, per esempio, sono sprovvisti sin anche di sfigmomanometro e bilancia), non permettendo agli psichiatri di inserire il monitoraggio dei parametri metabolici nel trattamento di routine dei pazienti all'esordio. Batscha et al. (89) affermano la necessità di promuovere sistemi di cura che riducano le barriere allo screening metabolico attraverso due modelli: a) la creazione di servizi di assistenza psichiatrica integrati, in cui le cure di tipo psichiatrico siano strettamente connesse alle cure di tipo fisico attraverso protocolli di collaborazione standardizzati; b) la creazione di un'apposita sezione adibita allo screening metabo-

lico all'interno dei servizi psichiatrici. Álvarez-Jiménez et al. (92) hanno proposto un programma di intervento comportamentale precoce (early behavioral intervention, EBI) da applicare ai pazienti all'esordio psicotico nel momento in cui intraprendono una terapia a base di neurolettici. L'intervento, appositamente concepito per insegnare strategie di controllo dei fattori di rischio associati a incremento ponderale farmaco-indotto, consiste in moduli molteplici e flessibili che prevedono una valutazione iniziale, una psicoeducazione, un counseling specializzato sulla dieta, un programma di esercizio fisico e una terapia comportamentale. Randomizzando un primo gruppo di pazienti a EBI e un secondo gruppo all'intervento di routine, è stato dimostrato che il gruppo sottoposto a trattamento sperimentale ha manifestato un incremento di peso e di BMI significativamente inferiore rispetto al gruppo di controllo. L'EBI sembra quindi efficace e ben accettata dai pazienti che hanno dimostrato una buona aderenza a questo tipo di intervento precoce. Dalla letteratura emerge inoltre che proprio la suscettibilità genetica all'obesità indotta dalla variante del gene FTO possa essere attenuata, almeno in parte, dall'attività fisica (93).

Nell'Expert Consensus Meeting tenuto a Dublino nel 2005 (94) è stato sottolineato come i pazienti drug-naïve al primo episodio psicotico siano particolarmente soggetti ad alterazioni dei livelli di glicemia, anomalie nelle piastrine e deposizione di grasso viscerale. È stato quindi proposto un approccio di tipo "olistico", costituito dal trattamento dei disturbi psichiatrici, dal monitoraggio e cura della salute fisica e dall'educazione a uno stile di vita corretto. Spesso le difficoltà di integrazione tra salute mentale e salute fisica sono il risultato di una poco chiara suddivisione dei ruoli e delle responsabilità tra assistenza di primo livello (medici di famiglia) e assistenza di secondo livello (medici specializzati). Laddove, si è tentato di mettere in atto programmi di assistenza integrata (95), i benefici in termini di miglioramento dello stile di vita dei pazienti non sono mancati.

CONCLUSIONI

Ai fini della pratica clinica sembra emergere la necessità di un monitoraggio sistematico degli eventi metabolici che possono verificarsi nei pazienti all'esordio psicotico. Le attuali linee-guida non sembrano fornire indicazioni esaustive in tal senso (96-101) e non sembrano, almeno rispetto a questo specifico problema, assumere una visione olistica e centrata sul paziente come le più recenti evidenze suggeriscono (102,103).

Santo P, Lasalvia A

La maggior parte delle linee-guida si limita a raccomandare una valutazione iniziale delle condizioni fisiche del paziente e, successivamente, il regolare monitoraggio del quadro organico. Tali raccomandazioni sono rivolte, tuttavia, al paziente schizofrenico in generale, mentre solo in pochi casi viene indicato un percorso specifico da seguire anche per i pazienti all'esordio psicotico che, in quanto particolarmente suscettibili alle alterazioni di tipo metabolico, necessitano di indicazioni specifiche. Per esempio nelle linee-guida NICE (96) si afferma che i pazienti schizofrenici necessitano di un controllo delle proprie condizioni fisiche almeno una volta l'anno da parte del proprio medico di famiglia; tuttavia, quando si affronta nello specifico il trattamento dei pazienti al primo episodio psicotico si fornisce come unica indicazione l'erogazione di un intervento di tipo farmacologico, psicologico, sociale, occupazionale ed educativo, non essendo previsto un programma di intervento integrato che preveda, tra gli altri, anche un programma di monitoraggio delle condizioni fisiche. Sarebbe quindi necessario riflettere sulla possibilità di procedere a una revisione e a un ampliamento delle linee-guida esistenti rispetto a tale argomento sulla base delle più recenti evidenze. Queste ultime, tuttavia, seppure in espansione, sono ancora limitate. È auspicabile che in futuro vengano condotti ulteriori e più approfonditi studi.

BIBLIOGRAFIA

1. Phelan M, Stradins L, Morrison S. Physical health in people with severe mental illness. *BMJ* 2001; 322: 443-4.
2. Russell JM, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 537-51.
3. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Mortensen PB. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 899-907.
4. Osborne D, Levy G, Nazareth I, King M. Suicide and severe mental illnesses. Cohort study within the UK general practice research database. *Schizophr Res* 2007; 99: 134-8.
5. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1123-31.
6. Nasrallah H, Tandon R, Keshavan M. Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2011; 20: 317-27.
7. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 116-21.
8. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150: 1115-21.
9. ISTAT. La mortalità per causa nelle regioni italiane: anni 1998 e 2000. Roma: ISTAT, 2002. http://www3.istat.it/dati/catalogo/20030114_00 [ultimo accesso 6 dicembre 2012].
10. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 502-8.
11. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 212-7.
12. Kurzthaler I, Fleischhacker WW. The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 32-7.
13. Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 21): 7-10.
14. Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (suppl 4): 4-7.
15. Arvidsson H. Recovered or dead? A Swedish study of 321 persons surveyed as severely mentally ill in 1995/96 but not so ten years later. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2011; 20: 55-63.
16. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-96.
17. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-23.
18. Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacy of atypical vs typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 434-9.
19. Curtis J, Henry C, Watkins A, Newall H, Samaras K, Ward PB. Metabolic abnormalities in an early psychosis service: a retrospective, naturalistic cross-sectional study. *Early Interv Psychiatry* 2011; 5: 108-14.
20. Foley DL, Morley KI. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 609-16.
21. Wirshing DA, Pierre JM, Wirshing WC. Sleep apnea associated with antipsychotic-induced obesity. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 369-70.
22. Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf* 2002; 25: 1107-16.
23. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007; 33: 169-75.
24. 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.
25. Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM. Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31: 705-22.
26. Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22: 413-30.
27. Lambert TJ, Velakoulis D, Pantelis C. Medical comorbidity in schizophrenia. *Med J Aust* 2003; 178 (suppl): S67-S70.
28. Kelly DL, Conley RR, Carpenter WT. First-episode schizophrenia: a focus on pharmacological treatment and safety considerations. *Drugs* 2005; 65: 1113-38.
29. Compton MT, Daumit GL, Druss BG. Cigarette smoking and overweight/obesity among individuals with serious mental illnesses: a preventive perspective. *Harv Rev Psychiatry* 2006; 14: 212-22.
30. Álvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Crespo-Facorro B. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008; 22: 547-62.
31. Pérez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Martínez-García O. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naive population. *Schizophr Res* 2008; 99: 13-22.
32. Saddichha S, Ameen S, Akhtar S. Predictors of antipsychotic-in-

Fattori di rischio associati ad alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico

- duced weight gain in first-episode psychosis: conclusions from a randomized, double-blind, controlled prospective study of olanzapine, risperidone, and haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 27-31.
33. Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, et al. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1099-117.
 34. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 739-45.
 35. Lebovitz HE. Metabolic consequences of atypical antipsychotic drugs. *Psychiatr Q* 2003; 74: 277-90.
 36. Ferraioli A, Shirley KL, David P. The role of atypical antipsychotics in glucose/insulin dysregulation and the evolving role of the psychiatrist in a new era of drug treatment options. *CNS Spectr* 2004; 11: 849-61.
 37. Addington J, Mansley C, Addington D. Weight gain in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 272-6.
 38. Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 23): 45-66.
 39. 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 obesity and diabetes. *Obes Res* 2004; 12: 362-8.
 40. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 1999; 29: 697-701.
 41. Tarricone I, Ferrari Gozzi B, Serretti A, Grieco D, Berardi D. Weight gain in antipsychotic-naïve patients: a review and meta-analysis. *Psychol Med* 2010; 40: 187-200.
 42. Thakore JH. Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 184 (suppl 47): 76-9.
 43. Pramyothin P, Khaodhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 460-6.
 44. Graham KA, Perkins DO, Edwards LJ, Barrier RC, Lieberman JA, Harp JB. Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 118-23.
 45. Patel JK, Buckley PF, Woolson S, et al; CAFE Investigators. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophr Res* 2009; 111: 9-16.
 46. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 284-9.
 47. Arranz B, Rosel P, Ramirez N, et al. Insulin Resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1335-42.
 48. Sengupta S, Parrilla-Escobar MA, Klink R, et al. Are metabolic indices different between drug-naïve first-episode psychosis patients and healthy controls? *Schizophr Res* 2007; 102: 329-36.
 49. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med* 2007; 24: 481-5.
 50. Fernández-Egea E, Bernardo M, Donner T, et al. Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 434-8.
 51. Verma S, Subramaniam M, Liew A, Poon LY. Metabolic risk factors in drug-naïve patients with first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 997-100.
 52. Luty J, Kelly C, McCreddie RG. Smoking habits, body mass index and risk of heart disease: prospective 2 1/2-year follow-up of first episode schizophrenic patients. *J Subst Use* 2007; 7: 15-8.
 53. Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 677-9.
 54. Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sci* 2004; 74: 1999-2008.
 55. Sengupta S, Klink R, Stip E, Baptista T, Malla A, Joober R. Weight gain and lipid metabolic abnormalities induced by olanzapine in first-episode, drug-naïve patients with psychotic disorders. *Schizophr Res* 2005; 80: 131-3.
 56. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT_{2C} receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 195-200.
 57. Addington J. Weight gain in first-episode psychosis over three years. *Schizophr Res* 2006; 86: 335-6.
 58. Attux C, Quintana MI, Chaves AC. Weight gain, dyslipidemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after six-month follow-up. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29: 346-9.
 59. Strassnig M, Miewald J, Keshavan M, Ganguli R. Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparisons: one-year analysis. *Schizophr Res* 2007; 93: 90-8.
 60. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008; 101: 295-303.
 61. Graham KA, Cho H, Brownley KA, Harp JB. Early treatment-related changes in diabetes and cardiovascular disease risk markers in first episode psychosis subjects. *Schizophr Res* 2008; 101: 287-94.
 62. Verma S, Liew A, Subramaniam M, Poon LY. Effect of treatment on weight gain and metabolic abnormalities in patients with first-episode psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43: 812-7.
 63. Başoğlu C, Oner O, Ates AM, et al. Association between symptom improvement and change of body mass index, lipid profile, and leptin, ghrelin, and cholecystokinin levels during 6-week olanzapine treatment in patients with first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 636-8.
 64. Başoğlu C, Oner O, Gunes C, et al. Plasma orexin A, ghrelin, cholecystokinin, visfatin, leptin and agouti-related protein levels during 6-week olanzapine treatment in first-episode male patients with psychosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 5: 165-71.
 65. Pérez-Iglesias R, Mata I, Amado JA, et al. Effect of FTO, SH2B1, LEP, and LEPR polymorphisms on weight gain associated with antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 661-6.
 66. Zipursky RB, Gu H, Green AI, et al. Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 537-43.
 67. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, et al. Effect of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology* 2006; 186: 572-8.
 68. Pérez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Amado JA, et al. A 12-week randomized clinical trial to evaluate metabolic changes in drug-naïve, first-episode psychosis patients treated with haloperidol, olanzapine, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1733-40.
 69. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Effect of olanzapine, risperidone, and haloperidol treatment on weight and body mass index in first-episode schizophrenia patients in India: a randomized, double-blind, controlled, prospective study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1793-8.

70. Wu RR, Zhao JP, Zhai JG, Guo XF, Guo WB. Sex difference in effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 374-9.
71. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Diabetes and schizophrenia: effect of disease or drug? Results from a randomized, double-blind, controlled prospective study in first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 342-7.
72. Pérez-Iglesias R, Mata I, Pelayo-Teran JM, et al. Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naïve population. *Schizophr Res* 2009; 107: 115-21.
73. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatr Res* 2001; 101: 277-88.
74. 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.
75. 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.
76. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prime Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 684: 152-8.
77. Expert Group. "Schizophrenia and Diabetes 2003" Expert Consensus Meeting, Dublin, 3-4 October 2003: consensus summary. *Br J Psychiatry* 2004; 47: S112-4.
78. Lambert T J, Chapman LH; Consensus Working Group. Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement. *Med J Aust* 2004; 181: 544-8.
79. Ghio L, Natta W, Gotelli S, Ferrannini L; Research Group. Antipsychotic utilisation and polypharmacy in Italian residential facilities: a survey. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2011; 20: 171-9.
80. Blundell JE. Is there a role for serotonin (5-hydroxytryptamine) in feeding? *Int J Obes* 1997; 1: 15-42.
81. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 1995; 374: 542-6.
82. Luo SQ, Li ET. Effects of repeated administration of serotonergic agonists on diet selection and body weight in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 38: 495-500.
83. Sargent PA, Sharpley AL, Williams C, Goodall EM, Cowen PJ. 5-HT_{2c} receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects. *Psychopharmacology* 1997; 133: 309-12.
84. Vickers SP, Easton N, Webster LJ, et al. Oral administration of the 5-HT_{2c} receptor agonist, mCPP, reduces body weight gain in rats over 28 days as a result of maintained hypophagia. *Psychopharmacology* 2003; 167: 274-80.
85. Xie E, Zhu L, Zhao L, Chang LS. The human serotonin 5-HT_{2c} receptor: complete cDNA, genomic structure, and alternatively spliced variant. *Genomics* 1996; 35: 551-61.
86. Yuan X, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Koyama W, Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT_{2c} receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 373-6.
87. Roe L, Strong C, Whiteside C, Neil A, Mant D. Dietary intervention in primary care: validity of the DINE method of assessment. *Fam Pract* 1994; 11: 375-81.
88. Godin G, Shephard RJ. A simple method to assess behaviour in the community. *Can J Applied Sports Sci* 1985; 10: 141-6.
89. Batscha C, Schneiderhan ME, Kataria Y, Rosen C, Marvin RW. Treatment settings and metabolic monitoring for people experiencing first-episode psychosis. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2010; 48: 44-9.
90. Birchwood M. Pathways to emotional dysfunction in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 373-5.
91. Haupt DW, Rosenblatt LC, Kim E, Baker RA, Whitehead R, Newcomer JW. Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 345-53.
92. Álvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Vázquez-Barquero JL, et al. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naïve first-episode psychosis patients: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1253-60.
93. Vimalaswaran KS, Li S, Zhao JH, et al. Physical activity attenuates the body mass index-increasing influence of genetic variation in the FTO gene. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 425-8.
94. Expert Group. "Metabolic and lifestyle issues and severe mental illness - new connections to well-being?" Expert Consensus Meeting, Dublin, 14-15 April 2005: consensus summary. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 118-22.
95. Ohlsen RI, Peacock G, Smith S. Developing a service to monitor and improve physical health in people with serious mental illness. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2005; 12: 614-9.
96. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Schizophrenia: core interventions in the treatment of schizophrenia in adults in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline #82. March 25, 2009. <http://guidance.nice.org.uk/CG82/NICEGuidance/pdf/English> [accessed December 6, 2012].
97. Sistema Nazionale per le Linee-Guida (SNLG). Gli interventi precoci nella schizofrenia. Documento 14, ottobre 2007. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_714_allegato.pdf [ultimo accesso 6 dicembre 2012]
98. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Moller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6: 132-91.
99. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al.; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (2 suppl): 1-56.
100. McGorry P, Killackey E, Elkins K, Lambert M, Lambert T. Summary Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia. *Australasian Psychiatry* 2003; 11: 136-147.
101. Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull* 2004; 30: 193-207.
102. Ruggeri M, Tansella M. People centred mental health care. The interplay between the individual perspective and the broader health care context. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2012; 21:125-29.
103. Thornicroft G. No time to lose: onset and treatment delay for mental disorders. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2012; 21: 59-61.