ARTÍCULO DE REVISIÓN

Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica

Paula Rojas G¹, Catalina Poblete A^{2,3}, Ximena Orellana G^{4a}, Karen Rouliez A^{5b}, Claudio Liberman G¹.

Atypical antipsychotic induced weight gain and metabolic disorders

The advent of new antipsychotic drugs has improved the treatment of schizophrenic patients as well as those suffering from other severe psychiatric disorders. Its widespread use, however, has been associated to the development of obesity and metabolic disturbances such as diabetes mellitus, dyslipidemia and increased coronary risk. This has caused a serious concern, due to the high cardiovascular mortality that prematurely affects these patients. The etiology of these abnormalities is still a matter of debate, although it is generally believed that the new antipsychotic drugs have a control stimulating effect on appetite, and their use is associated to an increased level of cortisol and to an insulin-resistance state. In addition, there is an increase in inflammatory mediator and cytokine production, induced by the pathophysiology of the schizophrenic process itself, and also caused by the direct action of the antipsychotic drugs. In spite of the mounting evidence, the metabolic management of these patients is still deficient. A close follow-up in the initial stages of the antipsychotic treatment is recommended, as well as giving advice about diet and physical exercise. Finally, when obesity or other conditions associated to metabolic syndrome appear, the recommendation is to switch to drugs with less secondary effects or to add adjuvant medications to improve the overall evolution of these patients (Rev Méd Chile 2009; 137: 106-14).

(Key words: Antipsychotic agents; Insulin resistance; Metabolic cardiovascular syndrome)

Recibido el 19 de noviembre, 2007. Aceptado el 20 de marzo, 2008.

Esta publicación se presenta como parte del proyecto "Prevención del incremento de IMC en adolescentes que inician antipsicóticos". Financiado por OAIC (Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica. Hospital Clínico de la Universidad de Chile) proyecto N°199/06.

¹Sección Endocrinología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. ²Servicio de Psiquiatría, Servicio de Salud Mental Golden Cross, Santiago de Chile. ³Centro Comunitario Salud Mental, Municipalidad de Recoleta. ⁴Departamento de Nutrición, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. ⁵Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

^aNutricionista

^bKinesióloga

Correspondencia a: Dra. Paula Rojas Goñi. San Carlos de Apoquindo 746. Las Condes, Santiago de Chile. Telefonos: 2145149/0-94354522. Fax: 7776891.
E mail: projas@redclinicauchile.cl

El manejo de los pacientes esquizofrénicos constituye hoy un desafío tanto para el psiquiatra como para los otros especialistas involucrados en su evaluación. Los avances en el tratamiento de esta patología han permitido a muchos de estos pacientes reinserirse en la sociedad y tener una expectativa de desarrollo psicosocial antes impensado¹. Esta evolución positiva confiere especial relevancia a la atención por otros aspectos de salud que afecten su calidad de vida y pronóstico general.

En la literatura se describe una prevalencia de esquizofrenia y otros trastornos afines cercana a 1%²⁻⁴. Su importancia global radica en la tendencia a evolucionar en forma crónica⁵, generando distintos grados de discapacidad y pérdida de funcionamiento psicosocial¹.

A principios del siglo XX existía una visión de avance hacia la cronicidad de los pacientes con esquizofrenia, arraigado en la concepción de Kraepelin⁶. Actualmente existe literatura que apoya la importancia de la detección y manejo temprano, con una mejoría global en su evolución^{7,8}. En este sentido, el desarrollo de la psiquiatría se ha visto impulsado por la aparición de nuevos fármacos: los antipsicóticos atípicos o

de segunda generación. Estos medicamentos han demostrado ser una importante herramienta terapéutica, con efectos significativos en la disminución de los síntomas negativos de la esquizofrenia y menor incidencia de efectos extrapiramidales⁹. Los más utilizados en Chile son la clozapina, olanzapina (a los que se les atribuye mayor potencia antipsicótica), risperidona, quetiapina, aripiprazole y ziprasidona (Tabla 1). Los beneficios de este grupo farmacológico ha extendido su uso en el manejo de otras patologías psiquiátricas, de alta incidencia en adultos, pero también en niños y adolescentes, como son el trastorno bipolar, el trastorno generalizado del desarrollo, el trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos de conducta, los tic y los trastornos de la alimentación, donde junto con disminuir la sintomatología juegan un rol en la neuroprotección¹⁰. Dado los avances descritos, el desafío que ahora introduce el uso de los fármacos antipsicóticos tiene que ver con las condiciones de morbilidad de estos pacientes y las alteraciones metabólicas que los psicofármacos pueden generar. En el caso de la esquizofrenia, se ha descrito una expectativa de vida reducida en 20% comparado con la población general. En esta mayor mortalidad destaca la

Tabla 1. Nuevos antipsicóticos (atípicos) disponibles en Chile

Fármaco	Nombre comercial	Laboratorio farmacéutico	Potencia antipsicótica
Clozapina	Dicomex	Drugtech	++++++
	Leponex	Novartis	
Olanzapina	Olivin	Royal Pharma	++++
	Zyprexa	Elli Lilly	
Quetiapina	Asicot	Chile-Lab	+++
	Quetidín	Andrómaco	
	Norsic	Drugtech	
Risperidona	Seroquel	AztraZeneca	+++++
	Dagotil	Royal Pharma	
	Goval	Pharma Inv.	
	Radigen	Medipharma	
	Risperdal	Janssen-Cilag	
Aripiprazol	Spiron	Andrómaco	++
	Abilif	BMS	
	Azymol	Drugtech	
	Ilimit	Pharma Inv.	
	Viza	Royal Pharma	
Ziprasidona	Zedox	Pfizer	+

evidencia de que 2/3 de la población que presenta esquizofrenia fallece por enfermedad coronaria, esto último asociado a un aumento de la prevalencia de patologías como obesidad, diabetes mellitus (DM) y dislipidemia^{11,12}.

El objetivo de esta publicación es presentar los antecedentes existentes en cuanto a los trastornos metabólicos vinculados al tratamiento de la esquizofrenia y otras patologías relacionadas, su posible etiología y mecanismos fisiopatológicos y las recomendaciones actuales en el enfoque de prevención y manejo precoz de estas alteraciones.

ALTERACIONES METABÓLICAS EN PSICOSIS

Obesidad. La prevalencia de sobrepeso y obesidad ha experimentado un alarmante aumento a nivel mundial. El incremento de la adiposidad abdominal (obesidad centripeta) es considerado un factor de riesgo de otras patologías como DM, hipertensión arterial, esteato hepatitis no alcohólica, apnea del sueño y enfermedad coronaria¹³.

El desarrollo de obesidad en pacientes psiquiátricos es un hallazgo frecuente. En la población norteamericana, se describe 40% a 60% de obesidad en pacientes esquizofrénicos, el doble de la población general¹⁴.

Es sabido que las patologías psiquiátricas severas condicionan un estilo de vida menos saludable, con despreocupación por la imagen corporal, sedentarismo y menores recursos económicos para acceder a una alimentación balanceada y apoyo de los sistemas de salud. Por otro lado, el efecto de los fármacos antipsicóticos sobre el aumento de peso es conocido desde hace mucho tiempo. La llegada de los nuevos antipsicóticos de segunda generación ha aumentado el problema. Esto preocupa, ya que el desarrollo de obesidad genera una menor adherencia al tratamiento, sobre todo en pacientes jóvenes, al mismo tiempo que es un factor conocido de morbimortalidad.

El incremento del depósito de grasa subcutánea y abdominal¹⁵, así como el aumento de peso se produce desde las primeras semanas del uso de estos medicamentos, siendo progresivo y mantenido en terapias a largo plazo, alcanzando en ciertos casos niveles de obesidad. Los hallazgos muestran que el efecto es mayor con algunos de estos medicamentos. Se describe una ganancia de peso significativa (mayor de 7%) en 29% de pacientes tratados con olanzapina, 23% de los tratados con quetiapina, 18% con risperidona, en tanto que sólo 10% de los tratados con ziprasidona y aripiprazole presentan este efecto¹⁶.

Figura 1. Variación de peso después de 10 semanas de terapia con antipsicóticos. Adaptado con permiso de Allison et al. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686.

Allison (Figura 1) publica un metaanálisis con más de 80 estudios incluidos y con cerca de 30.000 pacientes analizados (USA), en que se incluyen antipsicóticos de primera y segunda generación, reportando una ganancia de peso a las 10 semanas de 4,4 kg con clozapina, 4,1 kg con olanzapina, 2,1 kg con risperidona, 2,1 kg y 0,04 kg con ziprasidona¹⁷. Los resultados a largo plazo muestran en promedio una ganancia de peso al año de uso de 12 kg para olanzapina (dosis dependiente), 3,6 kg con quetiapina y 2 kg con risperidona y aproximadamente 1 kg con ziprasidona y aripiprazole¹⁸.

Se plantea que los fármacos que tienen una mayor potencia antipsicótica tendrían un mayor efecto sobre el peso.

Este efecto diferenciado es explicado por la interacción que estos medicamentos tienen con algunos neuroreceptores a nivel central, presentando distintos niveles de agonismo y antagonismo para cada uno de ellos. Se ha postulado que el bloqueo de receptores de histamina H1, de serotonina 2C y de dopamina D2, induce algunos de los cambios en la conducta alimentaria detectados, como son aumento del apetito y disminución de la saciedad¹⁹. La clozapina y la olanzapina tienen un efecto antagónico sobre el receptor H1 más acentuado que la ziprasidona y el aripiprazole, explicando así la mayor ganancia de peso asociada a su uso²⁰.

Diabetes. Los estudios que evalúan el desarrollo de DM asociado al uso de antipsicóticos no son igualmente concluyentes que los hallazgos relacionados con obesidad²¹. Parte de su cuestionamiento se debe a problemas metodológicos, ya que las glicemias al azar no son útiles y en algunos casos se cuestiona la fiabilidad de las glicemias obtenidas en ayunas.

Cohen realiza test de tolerancia a la glucosa oral en 200 pacientes esquizofrénicos encontrando 7% de hiperglicemia y 14,5% de DM, comparado con el 1,5% en la población general pareada por edad²².

Sorprendentemente, Ryan detecta elevación de la glicemia en 15% de pacientes con primer brote de esquizofrénico, previo al inicio de tratamiento farmacológico²³. Estas alteraciones se asociarían a un aumento de la grasa intrabdominal y a niveles elevados de insulina y cortisol. Estos hallazgos

plantean que la esquizofrenia se acompaña de alteraciones metabólicas previas al uso de medicamentos, las que condicionarían un mayor riesgo de desarrollar DM. Estos resultados son corroborados posteriormente por el mismo grupo de trabajo²⁴ quienes encuentran una alta prevalencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con primer brote de esquizofrenia sin tratamiento farmacológico (10%), similar al encontrado en los familiares no afectados de estos mismos pacientes (18%), planteando factores genéticos asociados a estas alteraciones.

Existe en la literatura reporte de casos y series clínicas que muestran que la olanzapina y la clozapina se asocian a un aumento del desarrollo de diabetes. En un seguimiento longitudinal de 82 pacientes esquizofrénicos, Henderson encontró 37% de desarrollo de DM a 5 años de inicio de clozapina²⁵. El mismo autor revisó las alteraciones del metabolismo de la glucosa en 36 pacientes no obesos con esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos, encontrando que los pacientes tratados con clozapina y olanzapina presentan niveles más elevados de glicemia en ayunas y de insulinoresistencia que en los tratados con risperidona²⁶.

Guo evalúa la incidencia de DM en pacientes bipolares con antipsicóticos encontrando un aumento del riesgo en los pacientes que reciben antipsicóticos atípicos: clozapina 7, olanzapina 3,4, risperidona 3,2, y quetiapina 1,8²⁷. Se plantea la importancia de la asociación de estos medicamentos con otras drogas estabilizadoras del ánimo como litio o ácido valproico, para las cuales también está descrito cambios en el peso y desarrollo de DM.

En la mayoría de los estudios la hiperglicemia se considera secundaria al aumento de peso e insulinoresistencia, sin embargo se han comunicado casos de hiperglicemia severa y cetoacidosis diabética en forma precoz y no explicada por alza en el peso, principalmente con olanzapina y clozapina²⁸, lo que ha permitido plantear un efecto directo de estos fármacos sobre la función de la célula beta pancreática.

Polémicos resultados plantea Sowell, quien no encuentra efecto de drogas antipsicóticas (olanzapina 10 mg y risperidona 4 mg) en sujetos sanos luego de 3 semanas de tratamiento, evaluando glicemia post prandial e insulinosensibilidad con *clamp* euglicémico²⁹.

Dislipidemia. Aunque los datos disponibles al respecto son escasos, los resultados sugieren que el aumento de peso se asocia a cambios en el perfil lipídico, con efectos más marcados para clozapina y olanzapina, los que muestran la mayor elevación de colesterol-LDL, disminución de colesterol-HDL y aumento de triglicéridos. Igualmente aripiprazol y ziprasidona muestran menores efectos³⁰. En 18.000 pacientes con esquizofrenia, Koro encuentra que el uso de olanzapina se asocia a un riesgo 5 veces mayor de presentar dislipidemia (en relación a personas sin uso de antipsicóticos), en tanto que la risperidona no presenta mayor incremento del riesgo relativo³¹.

Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular (CV). El término síndrome metabólico se utiliza para definir la asociación de patologías, relacionadas con obesidad, que tienen como factor patogénico común la insulinoresistencia y que se asocian a un riesgo aumentado de morbilidad CV. Existen varias definiciones para este síndrome, siendo la más utilizada la del consenso NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*), que establece el diagnóstico cuando se presentan al menos 3 de las siguientes alteraciones: 1. Obesidad abdominal (perímetro de cintura ≥ 102 cm en hombre y ≥ 88 cm en mujeres), 2. Triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl), 3. Colesterol HDL bajo (≤ 40 mg/dl en hombre y ≤ 50 mg/dl en mujer), 4. Presión arterial elevada ($\geq 130/85$ mmHg) y 5. Glicemia elevada (≥ 100 mg/dl)³². Datos de nuestro país (Minsal 2003) muestran que 23,6% de la población presen-

ta síndrome metabólico, con un riesgo CV alto o muy alto en 54,9%.

En la población psiquiátrica, especialmente en pacientes psicóticos, la prevalencia de síndrome metabólico se encuentra aumentada³³⁻³⁴. Saari (Finlandia), en una cohorte de 5.613 personas encuentra síndrome metabólico en 19% de los pacientes esquizofrénicos comparado con 6% en la población general¹². En estos pacientes la presencia de obesidad abdominal fue de 42% y la elevación de triglicéridos de 39%.

Mc Envoy (estudio CATIE, US) reporta una prevalencia global de síndrome metabólico (según criterio ATP III) de 40,9% en esquizofrenia siendo mayor la incidencia en mujeres (51% vs 36%)³⁵.

Clark (Tabla 2) concluye que clozapina y olanzapina tienen los efectos metabólicos más marcados en cuanto a incremento de peso y riesgo de DM, risperidona y quetiapina intermedio, en tanto que los menores efectos metabólicos los tienen ziprasidona y aripiprazol³⁶.

ETIOLOGÍA Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS
INVOLUCRADOS

Las alteraciones reportadas tienen probablemente etiología multifactorial, existiendo cambios biológicos asociados al desarrollo de psicosis, efectos secundarios de los fármacos empleados y deterioro en el estilo de vida de los pacientes (tabaquismo, sedentarismo).

Frente a la hipótesis, generalmente aceptada, de que la obesidad es desencadenada por un aumento del apetito, explicado por la interacción

Tabla 2. Alteraciones metabólicas con nuevos antipsicóticos

Fármaco	Aumento de peso	Riesgo de diabetes mellitus	Riesgo de dislipidemia
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidona	++	D	D
Quetiapina	++	D	D
Aripiprazol	+/-	-	-
Ziprasidona	+/-	-	-

(+) = aumento. (-) = sin efecto. (D) = resultados discrepantes.

Adaptado con permiso de "Conferencia de consenso sobre antipsicóticos, obesidad y diabetes".
Diabetes Care 2004; 27: 597.

de los fármacos antipsicóticos con neuroreceptores a nivel central, existe evidencia contrapuesta que muestra que la ingesta calórica en individuos esquizofrénicos en terapia con clozapina está más bien disminuida, por lo que deben tenerse en cuenta otros factores en relación a la ganancia de peso como son el gasto metabólico basal y el gasto calórico asociado a actividad física³⁷.

A nivel metabólico las determinaciones de insulinemia muestran constantemente niveles elevados en estos pacientes, lo mismo que el cortisol plasmático^{23,38}. La participación de moléculas mediadoras en la regulación del apetito y la función del tejido adiposo ha sido estudiada. Se han determinado los niveles de adiponectina, proteína producida en el adipocito y que regula la sensibilidad a la insulina, de leptina, también producida en tejido adiposo, que se encuentra aumentada en obesidad y cuyo efecto a nivel central es disminuir el apetito, y también de ghrelina, de producción gástrica, que aumenta el apetito. La medición de los niveles de la adiponectina ha dado resultados variables. Togo, encuentra un aumento en los niveles de esta proteína en pacientes en terapia prolongada con olanzapina y risperidona³⁹, en tanto que el mismo grupo, en un estudio posterior, no encontró diferencias significativas en los niveles de adiponectina, pero sí elevación de leptina y disminución de ghrelina en pacientes expuestos a olanzapina por periodos menores a 4 semanas⁴⁰. En relación a leptina, se ha planteado que se alteraría la relación fisiológica normal entre tejido adiposo y los niveles de circulantes^{41,42}. La falta de consistencia en los resultados puede estar relacionada con la heterogeneidad clínica de esta enfermedad y las diferentes características de los pacientes seleccionados para estudio en cuanto a tiempo de evolución, uso de terapia antipsicótica y de otros fármacos asociados.

Por otro lado, en la búsqueda de los mecanismos involucrados en la génesis del síndrome metabólico, se ha encontrado evidencia que vincula inflamación crónica con insulinorresistencia y aumento del riesgo CV⁴³. Citokinas mediadoras de la respuesta inflamatorias están asociadas a insulinorresistencia, disfunción endotelial y enfermedad aterosclerótica⁴⁴.

En este sentido es posible asociar la hipótesis que postula que la esquizofrenia correspondería a

una patología mediada por un proceso inflamatorio, de origen aún no precisado, que tendría su inicio en el periodo intrauterino⁴⁵.

En pacientes esquizofrénicos se han evaluado los niveles de citokinas inflamatorias, encontrándose hasta la fecha resultados variables en los distintos estudios, pero en su mayoría muestran aumento de IL2, IL-6, ILB 1 y TNF α ^{46,47}. La medición de la proteína inflamatoria PCR también se ve elevada en estos pacientes, asociándose los niveles aumentados a mayor gravedad y compromiso psiquiátrico⁴⁸.

Parece razonable relacionar estos antecedentes planteando que los mediadores inflamatorios presentes en los pacientes esquizofrénicos estén vinculados a las alteraciones detectadas en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a insulina⁴⁹.

Esta línea de investigación abre nuevas perspectivas en el conocimiento de esta enfermedad y propone nuevas herramientas terapéuticas en el difícil manejo de estos pacientes.

ENFOQUE TERAPÉUTICO

A pesar de la alta prevalencia de alteraciones metabólicas y enfermedad cardiovascular entre los pacientes con esquizofrenia, los estudios muestran que la mayoría de estos pacientes no está recibiendo una adecuada atención médica en la prevención y manejo de dichos trastornos⁵⁰.

Las organizaciones *American Diabetes Association*, *American Psychiatry Association*, *American Association of Clinical Endocrinologist* y *North American Association for the Study of Obesity*, en publicación de consenso entregan la recomendación de que todo paciente que reciba terapia con antipsicóticos atípicos debe ser cuidadosamente monitorizado en relación a aumento de peso, hiperglicemia y dislipidemia. Se sugiere también una derivación precoz para educación y motivación en relación a hábitos nutricionales y aumento de actividad física³¹. Conclusiones semejantes se presentan en la reunión de consenso de Melbourne⁵¹.

Existe en el equipo de salud una visión predeterminada negativa en relación a la capacidad que estos pacientes tienen de adoptar estilos de alimentación saludable y actividad física regular, sin embar-

go hay publicaciones que muestran que sujetos esquizofrénicos son capaces de modificar estos hábitos⁵², logrando resultados positivos en baja de peso y corrección de parámetros metabólicos, como insulinemia, glicemia e hipertrigliceridemia⁵³⁻⁵⁵.

En cuanto al manejo farmacológico se propone que, en aquellos pacientes que desarrollen sobrepeso y obesidad, se evalúe el cambio de antipsicóticos como clozapina y olanzapina a otros con menor efecto sobre el peso y alteraciones metabólicas, siempre que las condiciones psiquiátricas del paciente lo permitan, recomendándose preferentemente el uso de ziprasidona y aripiprazol⁵⁶.

Se ha ensayado el uso de otros medicamentos asociados con el objeto de disminuir estos efectos secundarios, tales como sibutramina, fármaco in-

dicado para manejo de obesidad el cual produce una disminución del apetito y aumento del gasto calórico basal⁵⁷ topiramato, droga antiepiléptica con capacidad de disminuir los atracones^{58,59} y metformina, sensibilizador a la insulina que disminuye la resistencia a la insulina y el riesgo de diabetes⁶⁰. Estos medicamentos se han usado con resultados positivos, aunque moderados. Malhotra⁶¹ y Baptista⁶² presentan recomendaciones generales en relación a la correcta elección de los fármacos antipsicóticos, dependiendo de las características del paciente, así como las consideraciones a tener al asociar otros psicofármacos, tales como antidepresivos o estabilizadores del ánimo, con el objeto de prevenir o controlar el aumento de peso en pacientes esquizofrénicos.

REFERENCIAS

1. BOBES J, GONZÁLEZ M. Calidad de vida en la esquizofrenia. En: Katsching H, Freeman H, Sartorius N. *Calidad de vida en los trastornos mentales*. España: Editorial Masson, 2000; 157-69.
2. World Health Organization. Informe sobre salud en el mundo. Salud mental, nuevos conocimientos, nuevas esperanzas. WHO 2001.
3. WARNER R, DE GIROLAMO G. Epidemiology of mental disorders and psychosocial problems: schizophrenia. WHO 1995.
4. VICENTE B, RIOSECO P, SALDIVIA S, KOHN R, TORRES S. Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica (DSM III-R-R/CDI) (ECP). *Rev Méd Chile* 2002; 130: 527-36.
5. JABLENSKY A, SARTORIUS N, ERNBERG G, ANKER M, KORTEN A, COOPER J ET AL. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A world health organization ten-country study. *Psychol Med Monog Suppl* 1992; 20: 1-97.
6. KRAEPELIN E. (1896) Dementia Praecox. En: Cutting J. and Shepherd M. *The clinical routes of the schizophrenia concept*. Cambridge University Press. U.K.
7. BERTOLETE J, GORRY MC. Early intervention and recovery for young people with early psychosis: Consensus statement. *B J Psychiatry* 2005; 187 (Suppl 33): 53-9.
8. ALVARADO R, ERAZO C, POBLETE C. ¿Es factible y útil la detección precoz como estrategia de salud pública para el primer episodio de psicosis? *Rev Chil Salud Pública* 2006; 10: 158-63.
9. LIEBERMAN J, STROUP S, MCENVOY J, SWARTZ M, ROSENHECK R, PERKINS D ET AL. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-23.
10. FINDLING R, McNAMARA N. Atypical antipsychotic in the treatment of children and adolescents: clinical applications. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 6): 30-44.
11. GOFF D, CATHER C, EVIS D, HENDERSON D, FREUDENREICH O, COPELAND P ET AL. Medical morbidity and mortality in schizophrenia. Guidelines for psychiatrist. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 183-94.
12. SAARI K, LINDERMAN M, VIILIO K, VIILIO K, ISHOHANNI M, MARIO-RIITTA J ET AL. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the north Finland 1966 birth cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 559-63.
13. BLOOMGARDEN Z. The 1st World Congress on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 602-9.
14. WIRSHING D. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl 18): 13-26.
15. ZHANG Z, YAO Z, LIU W, FANG Q, REYNOLDS G. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. *B J Psychiatry* 2004; 184: 58-62.
16. CASEY D, HAUPT D, NEWCOMER M. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities implications for increased mortality in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl 7): 4-18.
17. ALLISON D, MENTORE J, MOONSEONG H, CHANDLER L, CAPPELLERI J, INFANTE M, WEIDEN P. Antipsychotic-induced weight gain. A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-96.
18. NEWCOMER J. Antipsychotic medication: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (suppl 4): 8-13.
19. BAPTISTA T, ZÁRATE J, COLOSANTE C, BEAULIEU S, PÁEZ X, HERNÁNDEZ L. Drug induced weight gain, an imped-

- ment to successful pharmacotherapy. *Curr Drug Targets* 2004; 5: 279-99.
20. CASEY D, ZORN S. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 7): 4-40.
21. KANE J, BARETT E, CASEY D, CORRELL C, GELENBERG A, KLEIN S, NEWCOMER J. Metabolic effects of treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1447-54.
22. COHEN D, STOLK R, GROBBEE D, GISPEN-DE WEID C. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006; 29: 786-91.
23. RYAN M, COLLINS P, THAKORE J. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 284-9.
24. SPELMAN L, WALSH P, SHARIFI, COLLINS P, THAKORE J. Impaired glucose tolerance in first-episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Diabetes Med* 2007; 24: 481-5.
25. HENDERSON D. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002; 16: 77-89.
26. HENDERSON D, CAGLIERO E, COPLAND P, BORBA C, EVINS E, HAYDEN D ET AL. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 19-28.
27. GUO J, KECK P, COREY-LISLE P, LI H, JIANG D, JANG R, L'ITALIEN G. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorders. A retrospective, population-based case-control study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1056-61.
28. ROJAS P, ARANCIBIA P, BRAVO V, VARELA S. Diabetes mellitus inducida por olanzapina. Caso clínico. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1183-5.
29. SOWEL M, MUKHOPADHYAY N, CAVAZZONI P, CARLSON C, MUDALIAR S, CHINNAPONGSE S ET AL. Evaluation of insulin sensitivity in healthy volunteers treated with olanzapine, risperidone, or placebo: A prospective, randomized study using the two-step hyperinsulinemic, euglycemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5875-80.
30. MEYER J, KORO C. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004; 70: 1-17.
31. KORO C, FEDDER D, L'ITALIEN J, WEISS S, MAGDER L, KREYENBUHL J ET AL. Assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1021-6.
32. GRUNDY S, CLEEMAN J, DANIELS S, DONATO K, ECKEL R, FRANKLIN B, GORDON D ET AL. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/ National Heart and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
33. THAKORE J. Metabolic syndrome and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 455-6.
34. NEWCOMER J. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 120-7.
35. MCENVOY J, MEYER J, GOFF, D, NASRALLAH H, DAVES S. 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.
36. CLARK N. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
37. HENDERSON D, BORBA C, DALEY T, BOXILL R, NGUYEN D, CULHANE M ET AL. Dietary intake profile of patients with schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18: 99-105.
38. MELKERSSON KI, DAHL M. Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170: 157-66.
39. TOGO T, KOJIMA K, SHOJI M, KASE A, UCHIKADO H, KATSUSE O ET AL. Serum adiponectin concentrations during treatment with olanzapine or risperidone: a pilot study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 37-40.
40. HOSOKAWA H, TOGO T, ODAWARA T, HASEGAWA K, MIURA S, KATO Y ET AL. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 75-9.
41. MELKERSSON KI, HULTING A. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychosis. A comparison between different antipsychotics agents. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 154: 205-12.
42. BAPTISTA T, DÁVILA A, FAKIH Y, UZCATEGUI E, RANGEL N, OLIVARES Y ET AL. Similar frequency of abnormal correlation between serum leptin levels and BMI before and after olanzapine treatment in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 205-11.
43. SCHWARTZ E, REAVEN P. Molecular and signaling mechanisms of atherosclerosis in insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 524-54.
44. BLOOMGARDEN Z. Third annual world congress on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 1700-06.
45. HANSON D, GOTTESMAN I. Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. *BMC Medical Genetics* 2005; 6: 7.
46. GILMORE J, FREDRIK J, VADLAMUDI S ET AL. Prenatal infection and risk for schizophrenia. IL-1beta, IL6, and TNF alpha inhibit cortical neuron dendrite development. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1221-9.

47. BROWN A, HOOTON J, SCHAEFER C, ZHANG H ET AL. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 889-95.
48. FAN X, PRISTACH C, LIU E, FREUDENREICH O, HENDERSON D, GOFF D ET AL. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2007; 149: 267-71.
49. FAN X, GOFF D, HENDERSON D. Inflammation and schizophrenia. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007; 7: 789-96.
50. NASRALLAH H, MEYER J, GOFF D, McEVOY DAVIS S, STROUP T, LIEBERMAN. Low rates of treatment for hypertension, dislipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial at baseline. *Schizophr Res* 2006; 86: 15-22.
51. LAMBERT T, CHAPMAN L. Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement. *Med J Aust* 2004; 181: 544-8.
52. ARCHIE S, GOLDBERG J, AKHTAR-DANESH N, LANDEEN J, MCCOLL L, McNIVEN J. Psychotic disorders, eating habits, and physical activity: who is ready for lifestyle changes? *Psychiatric Services* 2007; 58: 233-9.
53. WU M, WANG C, BAI Y, HUANG C, LEE S. Outcomes of obese, clozapine-treated inpatients with schizophrenia placed on a six-month diet and physical activity program. *Psychiatric Services* 2007; 58: 544-50.
54. McDEVITT J, WILBUR J. Exercise and people with serious, persistent mental illness. *Am J Nurs* 2006; 106: 50-4.
55. KWON S, CHOI J, BAHK W, YOONKIM C, HYUNGKIM C, SHIN C ET AL. Weight management program for treatment-emergent weight gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. A 12 week randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 547-53.
56. WEIDEN P, BUCKLEY P. Reducing the burden of side effects during long-term antipsychotic therapy: the role of "switching" medications. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 14-23.
57. HENDERSON D, COPELAND P, DALEY T, BORBA C, CATHER C, NGUYEN D ET AL. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for olanzapine-associated weight gain. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 954-62.
58. KO Y, JOE S, JUNG I, KIM S. Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 169-75.
59. LEVY E, GBOKOU C, FERRERI F, CHOUINARD G, MARGOLESE H. Topiramate-induced weight loss in schizophrenia: a retrospective case series study. *Can J Clin Pharmacol* 2007; 14: 234-9.
60. MORRISON J, COTTINGHAM E, BARTON B. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 655-7.
61. MALHORTA S, McELROY S. Medical management of obesity associated with mental disorders. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 4): 24-32.
62. BAPTISTA T, KIN Y, BEAULIEU S. Treatment of the metabolic disturbance caused by antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 1-15.