



UNIVERSITÀ DI PISA

Università degli Studi di Pisa

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

Effetti Cardiaci e Metabolici della Terapia con Antipsicotici

Relatore

Chiar. mo Prof. Liliana Dell'Osso

Candidato: Camilla Elefante

ANNO ACCADEMICO 2014 - 2015

Indice

1. Introduzione

1.1 Antipsicotici, QT e QTc

1.2 Antipsicotici e Incremento del Body Mass Index (BMI)

1.3 Antipsicotici e Dislipidemia

1.4 Antipsicotici e glicemia

2. Scopo dello Studio

3. Materiale e Metodo

4. Analisi statistiche

5. Risultati

6. Discussione

7. Tabelle e Grafici

8. References

Riassunto

Background

Gli antipsicotici atipici rappresentano i farmaci di prima scelta per i disturbi dello Spettro Psicotico. Tuttavia, non vi è accordo sui vantaggi, svantaggi e sulla *'cost-effectiveness'* dei farmaci antipsicotici atipici, se confrontati con i tipici, in particolare per gli effetti metabolici e cardiovascolari sul medio/lungo termine.

Scopo dello Studio

L'obiettivo dello studio consiste nel valutare, in un campione di pazienti ospedalizzati in un *setting* naturalistico, i potenziali effetti sul tratto QT/QTc e sui principali parametri metabolici dei farmaci antipsicotici.

Materiale e Metodo

Sono stati inclusi nello studio 59 pazienti. I criteri d'inclusione erano i seguenti: genere maschile; diagnosi indice all'ospedalizzazione di un disturbo dello Spettro Psicotico (Schizofrenia, Disturbo Schizoaffettivo, Disturbo Bipolare I con sintomi psicotici); comprensione del consenso informato scritto. I criteri di esclusione erano i seguenti: genere femminile; pre-esistenti cardiopatie o disturbi del ritmo cardiaco; pre-esistenti condizioni cliniche generali che controindicassero l'utilizzo dei neurolettici; impossibilità a comprendere e sottoscrivere il consenso informato scritto; mancata comprensione della lingua italiana.

Risultati

Il campione è stato suddiviso in due gruppi in funzione del trattamento: 44/59 pazienti con quetiapina (74.6%; dose media/SD: 282.3±254.3 mg) e 15/59 pazienti con antipsicotici tipici (25.4%), clorpromazina (11/15, 73.3s%; dose media/SD: 218.1±103.1 mg) o aloperidolo (4/15, 26.7%; dose media/SD: 2.8±1.3 mg). Non sono stati osservati casi di allungamento dell'intervallo QT/QTc nè differenze statisticamente significative tra i valori di QT/QTc nei confronti per gruppo di trattamento. Non emergono differenze significative per BMI nel confronto tra gruppi. I pazienti obesi costituiscono il 21% del campione, con il 4.3% in classe di obesità III. I pazienti con valori di colesterolo ≥200 mg/dl sono un gruppo ridotto (10.1%; n=6), 5/6 in trattamento con quetiapina. L'alterazione dei trigliceridi è frequente (36.5%; n=19), ma non si sono riscontrate differenze tra i gruppi di trattamento. Le HDL sono alterate in 2 pazienti (3.8%) in trattamento con quetiapina. Le LDL sono alterate in 8 pazienti (8/59; 13.5%), 7/8 (87.5%) in trattamento con quetiapina.

Discussione

I risultati di questo studio sono in linea con i dati della letteratura sull'associazione tra disturbi dello Spettro Psicotico e aumento del BMI. La valutazione del QT/QTc ha mostrato un basso rischio di LQTS. L'indagine dell'assetto metabolico, insieme al monitoraggio ECG, si confermano aspetti cardine nella gestione del paziente con disturbi dello Spettro Psicotico.

1. Introduzione

I farmaci antipsicotici costituiscono l'opzione di prima scelta per il trattamento dei Disturbi dello Spettro Psicotico, secondo quanto indicato dalle principali linee guida internazionali (American Psychiatric Association Guidelines, APA; NICE Guidelines, 2004/2011). L'eventuale risposta a precedenti trattamenti con uno specifico farmaco, la sintomatologia attuale e pregressa, la comorbidità per altre condizioni cliniche rilevanti, la contemporanea presenza di trattamenti farmacologici, sono alcuni tra gli elementi principali di valutazione per la scelta dell'antipsicotico. Le APA Guidelines (2004, 2009) hanno stabilito che i farmaci antipsicotici di seconda generazione (o atipici) sono la *'first-line option'* sia per la fase acuta sia per il mantenimento, in considerazione del minor rischio di effetti collaterali extrapiramidali e di discinesie tardive rispetto agli antipsicotici tradizionali. Tuttavia, non vi è accordo sui vantaggi, svantaggi e sulla *'cost-effectiveness'* dei farmaci antipsicotici di seconda generazione, se confrontati con quelli di prima, in particolare per gli effetti metabolici e cardiovascolari sul medio/lungo termine.

1.1 Antipsicotici, QT e QTc

La valutazione degli effetti collaterali sul versante cardiovascolare ha

costituito un importante elemento di selezione nell'utilizzo degli antipsicotici. In particolare, numerosi sono gli studi clinici che hanno valutato gli effetti sul tratto QT e QTc.

Il tratto QT dell'ECG si estende dall'inizio del complesso QRS fino al termine dell'onda T; esprime il tempo necessario al miocardio ventricolare per depolarizzarsi e ripolarizzarsi.

L'intervallo QT può essere misurato in vario modo. Il metodo della soglia, considera la fine dell'onda T nel punto in cui questa raggiunge la linea isoelettrica. Con il metodo della tangente, si identifica la fine dell'onda T nell'intersezione di una linea estrapolata dalla isoelettrica e tangente alla linea che tocca la parte terminale dell'onda T, nel punto di minima tendenza (Panicker e Coll., 2009).

L'intervallo QT varia fisiologicamente in funzione dalla frequenza cardiaca: maggiore è la frequenza, minore è l'intervallo QT.

Il metodo più utilizzato per ottenere i valori d'intervallo QT corretto per la frequenza (QTc) è la formula di Bazett ($QTc = QT/RR^{1/2}$): il QTc è l'intervallo corretto per la frequenza cardiaca; RR è l'intervallo del ciclo cardiaco misurato dall'inizio di un complesso QRS al seguente. Il QTc è misurato in millisecondi.

Nel caso di frequenze cardiache alterate si preferisce usare la formula di

Fridericia ($QT_c = QT/RR^{1/3}$) o la formula di Hodges [$QT_c = QT + 1,75(HR - 60)$], dove HR è la frequenza cardiaca.

La formula di Hodges è stata raccomandata dalle linee guida dell'American Heart Association per l'interpretazione dell'ECG (Rautaharju e Coll., 2009), anche se, ad oggi, non è ancora diffusamente adottata (Yang e Coll., 2002).

Secondo la maggioranza degli studi cardiologici, il QT misurato con sistemi automatici sarebbe frequentemente sovrastimato e andrebbe misurato manualmente, nelle derivazioni in cui è più ampio (in genere, V2 o V3) (Zareba e Coll., 2003). Inoltre, per ottenere la misurazione più accurata delle eventuali modifiche indotte sull'intervallo QTc da specifiche terapie, gli ECG dovrebbero essere eseguiti quando il livello plasmatico del farmaco da valutare è alla massima concentrazione giornaliera (Glassman e Coll., 2001).

I valori normali di QT e QTc variano individualmente. L'intervallo QTc è definito normale se ≤ 450 ms per i soggetti di genere femminile e ≤ 430 ms per i soggetti di genere maschile, secondo le linee guida dell'European Society of Cardiology (Blom e Coll., 2011).

I farmaci psicotropi che possono ritardare la ripolarizzazione cardiaca e quindi prolungare l'intervallo QTc, fino a determinare una *long-QT*

syndrome' (LQTS) o una torsione di punta (TdP), sono numerosi. La LQTS è determinata da una disfunzione delle correnti ioniche di potassio della fase 3 del potenziale di azione, a cui possono concorrere sia fattori genetici sia fattori acquisiti: in questa seconda categoria si colloca l'effetto di alcuni farmaci (Yap & Cam, 2003).

La TdP si manifesta con convulsioni, vertigini e sincope. In genere non progredisce. In alcuni casi può determinare una fibrillazione ventricolare (Vieweg e Coll., 2009). La TdP non risponde ai comuni farmaci antiaritmici (molti dei quali prolungano l'intervallo QTc o causano bradicardia), si può risolvere con infusione di solfato di magnesio (anche in pazienti con livelli di magnesio normale), con la stimolazione cardiaca d'emergenza, con l'infusione di isoproterenolo per aumentare la frequenza cardiaca o con la rimozione dell' agente causale (Yap e Coll., 2003). Se non adeguatamente trattata, la TdP può ripresentarsi, con un rischio di recidiva elevato (Viskin e Coll., 2003).

Il rischio che si sviluppi la LQTS o la TdP non dipende solo dal farmaco somministrato, ma anche da alcuni fattori individuali (Reilly e Coll., 2000; Van Noord e Coll., 2009), tra i quali:

- a) età >65 anni;
- b) genere femminile (intervallo QTc più lungo rispetto a quello maschile; è

doppio il rischio di TdP indotto da farmaci). In generale l'intervallo QT è più lungo nelle giovani pazienti di genere femminile. La differenza di genere si sviluppa durante l'adolescenza (a causa degli effetti del testosterone) e diminuisce in età adulta (Rautaharju e Coll., 2009).

c) ipertrofia miocardica (es. nell'ipertensione arteriosa);

d) sindrome del QT lungo congenita;

e) bradicardia sinusale; blocco atrioventricolare di 2° e 3° grado;

f) squilibri elettrolitici, in particolare ipokaliemia e ipomagnesiemia;

g) alte concentrazioni plasmatiche del farmaco per sovradosaggio, infusione rapida, intossicazione o inibizione del metabolismo da parte di terapie concomitanti e/o ridotta *clearance* da insufficienza renale o epatica.

I farmaci che prolungano l'intervallo QT si legano ai canali del potassio (IKr) o HERG (per l'associazione specifica con un locus genico '*Human Ether-à-go-go Related Gene*'), da cui deriva un blocco dell'efflusso di potassio dai miociti con prolungamento della fase di ripolarizzazione.

Una mutazione genetica a carico dello stesso gene che codifica i canali HERG voltaggio dipendenti del potassio caratterizza la Sindrome del QT Lungo Congenita di Tipo 2 (LQT2). Il polimorfismo che caratterizza l'espressione genotipica e fenotipica delle sub-unità proteiche costitutive

di questi canali è distribuito lungo un *continuum* fra normalità e patologia grave.

La LQTS congenita è presente in una forma autosomica recessiva (sindrome di Jervell e di Lange-Nielsen) e in una forma autosomica dominante (sindrome di Romano-Word). Sono stati individuati 13 geni che codificano per i canali ionici al K⁺, le cui mutazioni sono coinvolte nella LQTS. I più comuni sono il KCNQ1 (LNQT1) e il KCNQ2 (LNQT2) e il SCN5A (LNQT3). Questi geni sono coinvolti nel 75% dei casi. All'ECG si osserva un prolungamento marcato dell'intervallo QTc (>500 msec), oltre a alterazioni della morfologia dell'onda T e a aritmie ventricolari polimorfe (Zumhagen e Coll., 2012).

Gli effetti su una o più di queste sub-unità possono esprimersi con un semplice prolungamento dell'intervallo QT o con una tachiaritmia ventricolare, anche grave.

La concomitanza di predisposizione genetica e farmaco non è in genere sufficiente a determinare l'insorgenza di un'aritmia. Fattori aggiuntivi che interferiscono con la ripolarizzazione sono gli eventi ipossici, l'ipopotassiemia o una lunga pausa che precede la ripolarizzazione, come dimostrato anche in uno studio recente (Aström-Lilja e Coll., 2008) in cui sono stati valutati 77 casi di TdP associata ai farmaci. In oltre l'85% dei

soggetti, erano presenti due o più fattori di rischio aggiuntivi: pre-esistenti cardiopatie (77%), età >65 anni (54%), sesso femminile (69%), ipopotassiemia (30%). Quest'ultima, derivante da situazioni quali una transitoria diarrea o il concomitante uso di diuretici, è un elemento di frequente riscontro nei soggetti di età >65 anni.

La TdP può manifestarsi se $QTc > 500$ ms ed è frequentemente preceduta dalla sequenza ECG nota come '*corto-lungo-corto*'. Questa sequenza comprende una pausa che allunga ulteriormente l'intervallo QTc e facilita il raggiungimento di soglia da parte di un'attivazione elettrica nota come '*early after depolarization*' (EAD), che può dar inizio a una tachicardia ventricolare con il meccanismo noto come '*triggered activity*'. Le aritmie che dipendono da questo meccanismo vanno sotto il nome di Sindrome del QT Lungo acquisita. Il fatto che la TdP raramente avvenga con $QTc < 500$ ms è rilevante sul piano pratico: un aumento di 10-15 ms in un soggetto con QTc normale prima delle terapie farmacologiche ha ridotte probabilità di determinare aritmie. Il rischio cambia alla presenza delle suddette varianti genetiche che predispongono a risposte '*enhanced*' con i farmaci che bloccano la corrente IKr. I casi di QT Lungo da farmaci si possono verificare per '*formes frustes*' di predisposizione genetica alla LQTS congenita, più modeste quantitativamente e che hanno allungamenti

paradossi dell'intervallo QT, con propensione all'aritmia. Diversi studi concordano nell'affermare che i casi di TdP o di arresto indotti da farmaci bloccanti la corrente IKr tendono a verificarsi in soggetti con forme silenti di LQTS e polimorfismi che riducono le correnti ripolarizzanti al potassio (Haddad e Coll., 2002).

Gli psicofarmaci che possono bloccare in misura variabile la corrente IKr sono molti, con l'implicazione pratica di un monitoraggio, in particolare nelle prime settimane di terapia, dell'intervallo QT/QTc per rilevare eventuali allungamenti.

Un rallentamento della ripolarizzazione, o fase 3 del potenziale d'azione, come si ha nel caso dell'assunzione di farmaci che si legano ai canali HERG del potassio, rende possibile l'insorgenza di un potenziale d'azione precoce, sostenuto dall'attivazione di canali al Ca⁺⁺ di tipo L, che si riattivano in maniera tempo dipendente, durante il periodo di refrattarietà relativa. Maggiore è il prolungamento della fase 3, più è elevato il rischio che questo fenomeno (la post-depolarizzazione precoce) determini una TdP.

Anche le caratteristiche dei farmaci somministrati hanno una loro rilevanza. Ogni farmaco che abbia, fra le sue azioni anche quella di bloccare la corrente IKr, ha la potenzialità di causare TdP. Il sistema più

diffuso di classificazione dei farmaci riguardo al rischio LQTS è fornito dall'*Arizona Center for Education and Research on Therapeutics* (CERT) (2003). L'elenco dei farmaci CERT che prolungano l'intervallo QTc è disponibile al sito <http://www.torsades.org> ed è costantemente aggiornato in base ai dati della letteratura e alle segnalazioni di farmacovigilanza. Il CERT classifica i farmaci in quattro gruppi:

1. farmaci con rischio di TdP riconosciuta ufficialmente;
2. farmaci che in alcune segnalazioni sono stati associati a episodi di TdP;
3. farmaci segnalati come verosimilmente associati a episodi di TdP, ma solo in determinate condizioni (sovraddosaggio, interazioni tra farmaci, etc.);
4. farmaci il cui utilizzo è da evitare in soggetti con diagnosi o sospetti di LQTS congenita (tra questi sono compresi anche i gruppi 1 e 2).

La quasi totalità degli antipsicotici sia di prima sia di seconda generazione sono presenti in questa classificazione, per i dati emersi dagli studi clinici ed epidemiologici. Inoltre, la mancanza di una molecola negli elenchi Arizona CERT non corrisponde a una totale assenza di rischio di LQTS. Secondo la maggior parte delle osservazioni cliniche, i farmaci maggiormente associati a un prolungamento dell'intervallo QTc sono tioridazina, pimozide e aloperidolo, con un effetto dose dipendente. È noto

anche che questi farmaci sono associati a un rischio maggiore di TdP rispetto agli altri antipsicotici. Clorpromazina e levomepromazina sarebbero associate a un rischio di prolungamento dell'intervallo QTc solo se somministrate ad alti dosaggi.

In un'analisi degli effetti avversi riportati in associazione ad aloperidolo, sono stati identificati 229 casi di prolungamento dell'intervallo QTc, tra cui 73 casi di TdP, di cui 8 si sono verificati in seguito alla somministrazione endovenosa (Haddad & Anderson, 2002).

In un altro studio su 268 soggetti, la TdP si è verificata in 8 pazienti (3,6%) trattati con aloperidolo per via endovenosa per la sedazione in un'unità di terapia intensiva; 7 di questi pazienti avevano ricevuto dosi >35mg di aloperidolo in 24 ore (Sharma e Coll., 1998).

Uno studio retrospettivo ha valutato il QTc di 37 pazienti di età >65 anni (80% donne). Il 38% dei pazienti ha presentato un prolungamento del QTc o una TdP durante il trattamento con aloperidolo per via endovenosa (Vieweg e Coll., 2009).

In uno studio su 375 pazienti che avevano assunto aloperidolo per via orale ad alte dosi (dose media: 15 mg) il 4.3% ha mostrato un prolungamento dell'intervallo QTc, così come il 17% dei 47 pazienti che aveva ricevuto aloperidolo per via endovenosa (dose media: 16 mg)

(Ozeky e Coll., 2010).

Tra i neurolettici di seconda generazione, ziprasidone è stato inizialmente associato a un elevato rischio di LQTS, con una successiva rivalutazione fino a abbassare la percentuale di casi a 0.06% (Haddad e Coll., 2002).

E' stato osservato un moderato prolungamento del QTc durante il trattamento con risperidone anche a dosi terapeutiche, soprattutto in pazienti anziani. I metabolizzatori lenti del CYP2D6 e i pazienti che assumevano in concomitanza farmaci inibitori del CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, bupropione e duloxetina) hanno presentato un rischio più elevato (Haddad e Coll., 2002).

Una recente review della letteratura condotta sul sistema '*FDA Adverse Event Reporting System*' (Poluzzi e Coll., 2009) ha consentito di identificare 17 casi di TdP associati a risperidone. Doyle e Rosenthal (2013) hanno confermato, in una recente valutazione dello stesso database, come l'uso di risperidone seppur alle dosi terapeutiche, potesse indurre TdP non solo in '*combined treatment*' ma anche in monoterapia.

In un recente case report (Lazarczyk e Coll., 2012) è stato descritto un prolungamento del QTc senza TdP, in risposta a basse dosi di risperidone. Questo caso è stato definito dagli Autori come '*selective acquired long QT syndrome*', poiché il paziente aveva in precedenza assunto farmaci con

effetti conosciuti sull'intervallo QTc, senza avere presentato LQTS. Le analisi genetiche non hanno mostrato alcun polimorfismo dei geni KCNH2, KCNE1, KCNE2, SCN5A, KCNQ1. E' stato ipotizzato che alcuni pazienti possano presentare forme selettive acquisite di LQTS mediate da meccanismi esclusivi del gene KCNH2.

In uno studio retrospettivo di coorte su pazienti con psicosi schizofreniche in trattamento con antipsicotici è stato descritto un rischio di TdP doppio rispetto alla popolazione generale con quetiapina, olanzapina, e risperidone (Ray e Coll., 2009). Ugualmente, Harrigan e Collaboratori (2004) hanno descritto effetti significativi sull'intervallo QTc per gli stessi farmaci, mentre uno studio più recente non avrebbe confermato queste osservazioni (Ozeki e Coll., 2010).

Aripiprazolo è considerato l'antipsicotico con il migliore profilo di tollerabilità (Pigott e Coll., 2003) anche se i dati sono al momento limitati.

Gli studi clinici con paliperidone hanno evidenziato un moderato prolungamento del QTc molto meno rilevante con la preparazione a rilascio prolungato (Suzuki e Coll., 2013).

Quetiapina è un antipsicotico con un profilo particolare, caratterizzato da una bassa affinità per i recettori D₂ e un'alta affinità per i recettori dell'istamina, per i recettori 5-HT₂ e per i recettori α_1 -adrenergici

(McIntyre e Coll., 2007).

Anche se quetiapina è stata associata a un prolungamento trascurabile sul piano clinico del QTc (6 ms) (Harrigan e Coll., 2004), dati epidemiologici più recenti hanno stimato un *odd ratio* di 3.6 di aumento del rischio di TdP in pazienti in trattamento ambulatoriale con quetiapina (Weeke e Coll., 2014).

Uno studio in doppio cieco randomizzato (Nielsen e Coll., 2015) ha confrontato gli ECG, effettuati senza standardizzazione ad orari stabiliti, di due gruppi di pazienti con diagnosi di schizofrenia, in trattamento con quetiapina (dose range: 400-600 mg) e con un antipsicotico, sertindolo, attualmente escluso dalla commercializzazione per i suoi noti effetti su QT e QTc (dose range:12-20 mg). Il 9.6% dei pazienti con quetiapina aveva presentato un aumento del QTc>20 ms, il 2.6% un aumento >30 ms. Non sono state descritte aritmie clinicamente significative. E' stato ipotizzato che quetiapina abbia indotto l'allungamento del QTc in soggetti con un'alterazione genetica basata su una '*ridotta riserva di ripolarizzazione*'.

Clozapina non sembra determinare modifiche rilevanti del QTc, anche se può causare miocarditi e sensibilizzare i pazienti a un suo prolungamento dovuto ad altri farmaci. Nei casi di TdP riportati in associazione a clozapina, il farmaco era stato somministrato in combinazione con altri

antipsicotici in grado di prolungare il QTc, come pimozide.

Olanzapina può prolungare l'intervallo QTc a dosi elevate (Goodnick e Coll., 2002).

In uno studio retrospettivo è stato osservato come l'intossicazione da amisulpiride abbia determinato un prolungamento di QTc (73% dei pazienti; dosi comprese tra 4 e 80 mg), con un'incidenza di TdP del 7% (Haddad & Anderson, 2002; Isbister e Coll., 2010).

Uno studio condotto su pazienti di genere femminile con diagnosi di schizofrenia ha evidenziato come la combinazione di due antipsicotici (aloperidolo, clozapina, risperidone, olanzapina) o di un antipsicotico con un antidepressivo (SSRI, mirtazapina, venlafaxina, clomipramina) prolungasse l'intervallo QTc di 24 ± 21 ms; la monoterapia con un solo antipsicotico non produceva lo stesso risultato (Sala e Coll., 2005).

Un'analisi di 1665 segnalazioni spontanee di casi TdP alla FDA Adverse Event Reporting System (AERS) (periodo 2004-2007) (Poluzzi e Coll., 2009) ha mostrato come gli antipsicotici più spesso associati con TdP fossero ziprasidone (28 casi), aloperidolo (18 casi), risperidone (19 casi) e quetiapina (14 casi). Questa analisi non ha considerato le terapie concomitanti, come gli antidepressivi. Anche se negli studi di approvazione gli SSRI somministrati alle dosi terapeutiche non

determinano effetti clinicamente significativi sull'intervallo QTc, sono stati descritti in letteratura casi di prolungamento del QTc con fluoxetina, citalopram e venlafaxina a dosi elevate o quando erano presenti più fattori di rischio. Tra i casi di TdP riportati spontaneamente all'AERS dal 2004 al 2007 (Poluzzi e Coll., 2009), i più comuni SSRI indicati erano citalopram (12 casi), fluoxetina (12 casi) e paroxetina (11 casi).

Su 88 casi di TdP riportati dal 1991 al 2006 allo Swedish Drug Information System (SWEDISH), erano presenti 9 casi (10%) associati a dosi terapeutiche di citalopram e in 5 di questi casi, citalopram era l'unico farmaco responsabile di TdP (Aström-Lilja e Coll., 2008).

Una *review* sistematica della letteratura ha analizzato le evidenze riguardanti l'effetto della politerapia con farmaci antipsicotici sull'intervallo QTc (Hiroyoshi e Coll., 2015). Sono stati selezionati 21 articoli pubblicati su pazienti con diagnosi di schizofrenia e/o disturbo schizoaffettivo (con esclusione dei casi di overdose), dei quali 10 erano studi clinici, 4 studi osservazionali e 7 *case report*.

Gli studi clinici hanno valutato i confronti tra l'intervallo QTc prima e dopo l'introduzione di una politerapia con antipsicotici. Inoltre, il QTc dei pazienti in monoterapia è stato confrontato con quello dei soggetti in politerapia. I risultati della review erano, tuttavia, discordanti, senza che

emergesse una correlazione univoca tra politerapia e LQTS. Gli studi clinici concordavano nel dimostrare come le combinazioni 'clozapina+risperidone', 'clozapina+aripiprazolo' non fossero correlate a un aumento dell'intervallo QTc. Di contro, l'add-on di ziprasidone a clozapina era correlato a un incremento del QTc.

I *'case report'* hanno suggerito un aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc nei pazienti in politerapia. Tuttavia, i case report descrivono casi complessi, caratterizzati da particolare resistenza a precedenti trattamenti.

Alla luce delle evidenze complessivamente emerse dagli studi effettuati sugli effetti di alcuni farmaci psicotropi, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha emanato comunicati e atti regolatori e si è uniformata alle direttive del *Pharmacovigilance Working Party*, l'organo tecnico dell'Agenzia Europea dei Medicinali con competenza in materia di farmacovigilanza nell'Unione Europea.

Nella Determinazione 20 febbraio 2007, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n° 60 del 13 Marzo 2007, l'AIFA ha imposto la modifica degli stampati di specialità contenenti aloperidolo, amisulpride, bromperidolo, clorpromazina, clotiapina, clozapina, dixirazina, droperidolo, flufenazina, levomepromazina, levosulpiride, perfenazina, periciazina, pimozide,

proclorperazina, promazina, quetiapina, risperidone, sulpiride, tiapride, trifluoperazina, veralipreide e zuclopentixolo, dunque della quasi totalità dei farmaci antipsicotici di prima e seconda generazione. Nella Determinazione AIFA, i farmaci sono classificati in 3 categorie sulla base del rischio cardiologico connesso (basso, intermedio e alto) e per ogni categoria, sono indicate le modalità di monitoraggio elettrocardiografico cui devono essere sottoposti i pazienti, che aumentano in funzione della presenza/assenza dei fattori di rischio aggiuntivi già descritti (Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, N°60 del 13/03/2007, Agenzia Italiana del Farmaco, Determinazione del 28/02/2007).

1.2 Antipsicotici e Incremento del Body Mass Index (BMI)

I sintomi extrapiramidali, le discinesie tardive, l'incremento ponderale, l'intolleranza al glucosio e le dislipidemie sono i principali effetti collaterali degli antipsicotici. Con gli antipsicotici atipici, il rischio di effetti indesiderati extrapiramidali si è ridotto, ma è aumentato il numero di pazienti con sindromi metaboliche e incremento ponderale (Blin e Coll., 2002).

Il sovrappeso, ossia l'eccesso $\geq 20\%$ rispetto al peso corporeo ideale, interessa il 40-80 % dei pazienti in trattamento sul medio/lungo termine con antipsicotici (Umbricht e Coll., 1994; Masand e Coll., 1999; McIntyre,

2001). La definizione di obesità, dunque di aumento del 'Body Mass Index' (BMI, rapporto tra peso corporeo espresso in Kg e altezza in metri al quadrato) è stabilita dalle linee guida del '*National Heart, Lung and Blood Institute*': 'sovrappeso' corrisponde a un BMI di 25-29.9 Kg/m²; obesità a BMI≥30 Kg/m². L'obesità è distinta in 3 classi: I classe per un BMI compreso tra 30.0 e 34.9 Kg/m²; II classe per BMI di 35-39.9 Kg/m²; III classe per BMI≥40 kg/m². Secondo gli studi epidemiologici, in USA il 65,7% della popolazione è in sovrappeso e il 30,5% è obesa (Hedley e Coll., 2004).

Nella popolazione dei pazienti con disturbi dello spettro psicotico la prevalenza di obesità è ancora più elevata: dal 40-60% dei pazienti con diagnosi di Schizofrenia al 25-35% dei pazienti con Disturbo Bipolare (Fagiolini e Coll., 2006). In queste popolazioni, il sovrappeso e l'obesità sono correlati a un elevato rischio ipertensione arteriosa, ischemia miocardica, insufficienza cardiaca, dislipidemie e Diabete Mellito di Tipo II.

L'obesità addominale, la dislipidemia, l'ipertensione e le alterazioni della glicemia sono parte della sindrome metabolica. Studi clinici hanno consentito di diagnosticare la sindrome metabolica nel 35-40% dei pazienti con diagnosi di Schizofrenia o Disturbo Schizoaffettivo (McEvoy,

2005).

L'effetto degli antipsicotici sull'appetito e sul BMI rappresenta uno dei problemi di maggior rilievo nel trattamento sul medio/lungo termine dei disturbi dello spettro psicotico. Scott e Collaboratori (2008) hanno dimostrato come l'aumento di peso sia l'effetto collaterale vissuto con maggior disagio dai pazienti, dopo la sedazione.

In un primo studio di Planansky (1958) sulle fenotiazine è stato evidenziato come il peso corporeo aumentasse, con clorpromazina, in media di 4,5 kg in 12 settimane. In uno studio di Amdisem (1964) è stato osservato un incremento ponderale medio del 15,9% con clorpromazina, dell'8% con perfenazina e del 6,7% con clopenthixolo.

In un altro studio, della durata di un anno, che comparava flufenazina e clorpromazina, è stato riportato un aumento del peso corporeo del 10% con flufenazina (Falloon, 1978).

In uno studio su 132 pazienti con diagnosi di Schizofrenia, trattati con flufenazina a rilascio prolungato o flupentixolo, è stato osservato un incremento ponderale medio di circa 1,35 kg nel 55% dei pazienti. Tra questi, l'8% aveva riportato un incremento ponderale >6 Kg (Johnson, 1979).

E' stato ipotizzato che gli antipsicotici tipici ad alta potenza abbiano un

effetto minore sulla stimolazione dell'appetito e sull'incremento del peso corporeo, se confrontati con quelli a bassa potenza (Brady, 1989).

In uno studio su un campione di 64 pazienti di genere maschile con diagnosi di Schizofrenia o Disturbo Schizoaffettivo, è stato descritto un aumento significativo del peso corporeo nel 68,4% dei pazienti sottoposti a trattamento con antipsicotici tipici a bassa potenza, nel 63,6% dei pazienti con antipsicotici tipici a media potenza, nel 37,5% dei pazienti con antipsicotici tipici ad alta potenza e nel 100% dei pazienti trattati con antipsicotici atipici (Bernstein, 1992).

Baptista e Collaboratori (2001) hanno dimostrato come la somministrazione sul medio/lungo termine di antipsicotici induca un aumento di peso in oltre il 50% dei pazienti, interferendo con la *compliance* al trattamento (Baptista e Coll., 2001).

In uno studio successivo condotto dagli stessi Autori (2002), era evidenziato come l'aumento del peso corporeo fosse uno degli effetti collaterali più comuni di olanzapina e clozapina, con un minore effetto di quetiapina, clorpromazina, risperidone, amisulpride e aloperidolo. L'incremento ponderale con olanzapina, alle usuali dosi di 15 mg/die, può superare i 10 kg durante il primo anno di trattamento (Nemeroff, 1997). Risperidone e quetiapina possono indurre incrementi in media inferiori

(2-3 kg in un anno), mentre aripiprazolo e ziprasidone avrebbero un profilo relativamente neutro (Casey, 2005). Dal 44 al 90% dei pazienti trattati con olanzapina mostra un significativo incremento ponderale, che spesso supera il 7% del peso al baseline (Littrell KH, 2003).

In una review degli studi clinici con neurolettici atipici, Schwartz e Collaboratori (2004) hanno descritto aumenti medi mensili di 2.3 kg con olanzapina, di 1.7 kg con clozapina e quetiapina, 1.0 kg con risperidone e 0.8 kg con ziprasidone (Schwartz e Coll., 2004).

In uno studio condotto su pazienti in trattamento con 500/600 mg di clozapina, per oltre 90 mesi, oltre il 50% presentava un aumento ponderale >20% del peso corporeo iniziale (Umbricht, 1994).

Leadbetter e Collaboratori hanno valutato l'incremento ponderale durante le prime 16 settimane di terapia con clozapina in 21 pazienti con psicosi resistenti. La media dell'aumento ponderale è stata di 6.2 Kg. (9% del peso iniziale) (Leadbetter e Coll., 1994).

In uno studio di 6 settimane di trattamento è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità di quetiapina vs clorpromazina in pazienti ospedalizzati per Schizofrenia e altri disturbi dello Spettro Schizofrenico. Aumenti ponderali clinicamente significativi sono stati osservati nel 27% dei pazienti in terapia con quetiapina e nel 18% di quelli trattati con clorpromazina. Alla

fine dello studio, l'aumento assoluto del peso corporeo era di 1,8 Kg per quetiapina e 1,3 Kg per clorpromazina (Peuskens e Coll., 1997).

Molti studi hanno valutato l'aumento di peso durante il trattamento con risperidone. Un significativo aumento ponderale dose dipendente è stato descritto nel 39% di un campione di 55 pazienti, dopo 8 settimane di trattamento (Hoyberg, 1993). Sono anche descritti *case report* di pazienti che hanno presentato incrementi di peso molto elevati con risperidone (16 e 17 Kg, rispettivamente dopo 12 e 15 settimane di trattamento) (Penn, 1996).

Ziprasidone sembra avere un profilo neutro sul peso corporeo. In uno studio randomizzato condotto in doppio cieco (Arato e Coll., 2002), ziprasidone non avrebbe indotto variazioni ponderali significative in un campione di 219 pazienti con diagnosi di Schizofrenia, in trattamento per 1 anno a 3 dosaggi (40, 80 e 160 mg/die).

In uno studio in doppio cieco di 6 settimane di confronto con olanzapina, ziprasidone avrebbe favorito minimi incrementi ponderali (0.93 kg vs 3.57 kg dell'olanzapina) (Simpson e Coll., 2001).

Anche aripiprazolo, in uno studio di 6 settimane vs olanzapina in doppio cieco, ha mostrato un profilo neutro sul peso e sui valori di lipidi plasmatici (Marder S. e Coll., 2003; McQuade RD e Coll., 2004).

Gli studi concordano nell'affermare che il maggiore incremento del BMI occorrerebbe durante le prime 12/16 settimane di trattamento, per continuare, seppure in misura minore, per almeno 6 mesi (Klett e Coll., 1960; Leadbetter e Coll., 1992; Lambert e Coll., 1992) e raggiungere una fase di plateau dopo 1 o 2 anni (Stanton, 1995). Clozapina, di contro, sembra determinare un incremento ponderale che perdurerebbe oltre i 46 mesi (Henderson e Coll., 2000), mentre con olanzapina si hanno gli incrementi più elevati nei primi 12 mesi (Kinon e Coll., 2001).

Uno studio condotto su pazienti con Disturbo Bipolare in trattamento con olanzapina, ha evidenziato come un incremento ponderale di 2 kg nelle prime 3 settimane di trattamento, fosse predittore di un più importante aumento di peso nelle 30 settimane successive (Lipkovich e Coll., 2006).

1.3 Antipsicotici e Dislipidemia

Valori elevati di lipidi sierici sono di comune riscontro nella popolazione generale. Nel 2003, oltre il 50% della popolazione caucasica negli USA tra i 20 ed i 74 anni, mostrava alti livelli di LDL-c e valori medi di colesterolo totale >200 mg/dl, con percentuali in aumento per la correlazione con il sovrappeso e l'obesità (Ford, 2003).

Negli studi clinici su pazienti con disturbi dello spettro psicotico, le dislipidemie sembrano essere ancora più frequenti, anche se la

maggioranza delle osservazioni è trasversale, per la difficoltà di monitoraggio di questi parametri in pazienti con disturbi cronici, spesso non aderenti alle procedure diagnostiche o ai controlli ematologici.

Con l'introduzione della clorpromazina e di altre fenotiazine, diversi studi si sono proposti di esaminare il profilo metabolico di questa classe di farmaci, evidenziando elevati livelli di lipidi sierici e, in particolare, elevati valori di trigliceridi (Mefferd, 1958; Clark, 1970).

Gli studi degli anni '60 concordavano sulla relativa neutralità sul profilo lipidico dei butirrofenoni (Simpson & Cooper, 1966). Gli studi che seguirono, comparativi tra fenotiazine e butirrofenoni, confermarono l'ipotesi iniziale di uno scarso effetto di questi ultimi sui livelli di trigliceridi (Serafetinides, 1972; Vaisanen, 1979).

In seguito, Sasaki ha confermato questi dati, con studi su pazienti ospedalizzati per Schizofrenia che evidenziarono aumenti dei livelli di trigliceridi, incremento delle LDL e decremento delle HDL, nei pazienti in trattamento con fenotiazine vs butirrofenoni (Sasaki e Coll., 1984; 1985).

Uno studio trasversale su 87 pazienti di genere maschile con diagnosi di schizofrenia ha evidenziato elevati livelli di LDL-c e VLDL-c nei pazienti in trattamento con fenotiazine, e un parallelo incremento di LDL-c nel gruppo trattato con butirrofenoni (Shafique e Coll., 1988). Una

significativa riduzione dei livelli di HDL-c e un aumento dei trigliceridi è stato descritto in 750 pazienti istituzionalizzati in terapia con neurolettici, rispetto ad un gruppo di controllo (Martinez e Coll., 1994).

I primi riscontri di iperlipidemia da antipsicotici atipici (Muller-Oerlinghausen, 1984; Fleishhacker e Coll., 1986;) risalgono ai trial con fluperlapina, un composto dibenzodiazepinico, strutturalmente simile alla clozapina, in seguito non commercializzato. In uno studio in aperto, 16 su 28 pazienti svilupparono ipertrigliceridemia. In uno studio successivo, un paziente in terapia con fluperlapina, presentava valori di trigliceridi >900 mg/dl dopo 1 settimana di trattamento, con diminuzione dopo 3 settimane. In seguito, Vampini e Collaboratori (1994) hanno descritto un *case report* di ipertrigliceridemia con clozapina; Ghaeli e Dufresne (1995) 4 case report sempre con clozapina, con livelli di trigliceridi normalizzati dopo uno *switch* a risperidone. In uno studio retrospettivo di confronto tra clozapina e antipsicotici tipici somministrati per un periodo superiore a 1 anno, l'aumento dei trigliceridi era significativamente maggiore nel gruppo trattato con clozapina. Questo risultato è stato confermato dagli studi successivi (Gaulin e Coll., 1999; Henderson e Coll., 2000; Leonard e Coll., 2002; Amaca e Coll., 2003; Baymiller e Coll., 2003). Uno studio naturalistico, della durata di 5 anni, su 82 pazienti con Schizofrenia in

trattamento con clozapina, ha evidenziato un progressivo aumento dei trigliceridi, anche oltre il primo anno di terapia, pur considerando la possibile influenza del diabete mellito tipo 2, insorto nel 7% del gruppo studiato (Henderson e Coll., 2000).

Anche olanzapina è stata associata all'ipertrigliceridemia. Un *case series* di 9 pazienti in trattamento con olanzapina (dose media 19 mg/die) ha descritto un incremento di trigliceridi da valori medi di 170 mg/dl al baseline, a 240 mg/dl dopo 16 mesi di trattamento (Sheitman e Coll., 1999).

Uno studio su un campione di pazienti con Schizofrenia in trattamento con antipsicotici, ha confermato l'associazione tra incremento ponderale durante il trattamento con olanzapina vs aloperidolo e l'aumento dei valori di colesterolo plasmatico, con un maggior rischio di ipercolesterolemia nei pazienti con più marcato incremento ponderale, sebbene la maggior parte di essi non presentasse livelli di colesterolemia superiori a 300mg/dl (Bruce e Coll., 2000). Di contro, in uno studio condotto su 573 pazienti in trattamento con olanzapina, Kinon e Collaboratori (2001) non hanno descritto variazioni significative nella mediana dei valori di colesterolemia durante un periodo di osservazione di 2.5 anni. La prevalenza di colesterolemia >240mg/dl era del 23,8%,

come nella popolazione generale.

In un confronto retrospettivo delle variazioni metaboliche in pazienti in trattamento con risperidone vs olanzapina, è emerso come la terapia con olanzapina fosse associata a un aumento significativamente maggiore rispetto a risperidone della glicemia a digiuno e della lipidemia, non correlato all'entità dell'incremento ponderale (Meyer, 2002).

1.4 Antipsicotici e glicemia

Il riscontro di iperglicemia e diabete di tipo II in corso di terapia con neurolettici non è infrequente, con percentuali variabili tra 8% (Tabata e Coll., 1987) e 15% (Dixon e Coll., 2000), fino al 19% nella fascia di età compresa tra 60 e 69 anni (Mukherjee, 1996). Clozapina è associata al rischio più elevato, seguita da olanzapina, risperidone e quetiapina. Ziprasidone e aripiprazolo mostrerebbero un rischio molto meno elevato (Newcomer, 2005). Non è chiaro se la capacità di questi farmaci di indurre insulino-resistenza sia interamente spiegata dall'incremento ponderale. Il fatto che l'iperglicemia vada incontro a miglioramento dopo la sospensione degli antipsicotici (Lean, 2003) e che possa apparire anche in pazienti che non aumentano di peso (Cohen, 2004), suggerisce un loro ruolo sull'omeostasi glucidica, indipendente dalle variazioni ponderali. E' stato ipotizzato un effetto biologico diretto sui tessuti target dell'azione

insulinica, quali il tessuto adiposo e muscolo-scheletrico. Clozapina, olanzapina, risperidone e quetiapina sono stati confrontati con i butirrofenoni e le trifluoperazine. E' stato studiato l'effetto di questi farmaci sul trasporto di glucosio, ed è emersa una diminuzione della risposta all'insulina di circa il 40% con clozapina e olanzapina.

Il tasso di ossidazione del glucosio, la lipogenesi e la lipolisi sembrano, al contrario, modificate sia dagli antipsicotici tipici sia dagli atipici, con una azione diretta sulla resistenza insulinica e un accumulo di trigliceridi da stimolata lipogenesi e ridotta lipolisi (Vestri e Coll., 2006).

Studi caso-controllo mostrerebbero, per olanzapina, un rischio di indurre diabete più elevato non solo rispetto ai controlli ma anche rispetto ai pazienti in trattamento con antipsicotici tipici. I pazienti con risperidone avrebbero un incremento di rischio statisticamente non significativo (Koro e Coll., 2002), come confermato da uno studio epidemiologico di Caro e Collaboratori (2002).

In uno studio di Buse e Collaboratori (2003), l'incidenza percentuale di diabete nel gruppo che assumeva antipsicotici atipici era identica a quella del gruppo trattato con antipsicotici convenzionali (1,6%), comunque doppia rispetto ai controlli (0,8%).

Meyer ha confrontato i principali parametri metabolici di 47 pazienti in

trattamento con risperidone vs 47 pazienti con olanzapina. Dopo un anno di trattamento non è stato descritto nessun nuovo caso di diabete nel gruppo del risperidone e un caso con olanzapina. Inoltre, non sono stati evidenziati incrementi statisticamente significativi nei valori di glicemia a digiuno nei due gruppi di pazienti, anche dopo un anno di trattamento (Meyer, 2002).

Sernyak e Collaboratori (2002) hanno condotto uno studio di prevalenza retrospettivo su 38.632 pazienti con diagnosi di Schizofrenia in trattamento con antipsicotici atipici (1.207 con clozapina, 10.970 con olanzapina, 9.903 con risperidone, e 995 con quetiapina), confrontati con una coorte di 15.984 pazienti in terapia con antipsicotici tradizionali. La prevalenza di diabete era sovrapponibile nei due campioni (18.64% vs 18.84%).

Wirshing e Collaboratori (2002) hanno analizzato i dati clinici di 215 pazienti in trattamento con clozapina, quetiapina, aloperidolo e flufenazina. Clozapina, olanzapina, aloperidolo aumentavano significativamente i livelli di glicemia rispetto al *baseline*, anche se le differenze tra i gruppi non erano statisticamente significative.

Uno studio su pazienti non diabetici in trattamento con clozapina, olanzapina, risperidone, quetiapina o ziprasidone, ha evidenziato una

percentuale di valori glicemici superiori a 100 mg/dl nel 30% dei casi (Sernyak e Coll., 2005). L'incidenza di diabete tipo II e i cambiamenti ponderali a 1 anno sono stati valutati in pazienti in trattamento con olanzapina, risperidone e quetiapina vs aloperidolo e gruppo di controllo, con una significativa associazione tra olanzapina e sviluppo di diabete (Lambert e Coll., 2006).

Aripiprazolo sembrerebbe avere minore impatto sulla glicemia se confrontato con gli altri antipsicotici (Nasrallah, 2005), anche se sono stati descritti *case report* di chetoacidosi diabetica da aripiprazolo (Reddymasu e Coll., 2006).

2. Scopo dello Studio

L'obiettivo dello studio consisteva nel valutare in un campione di soggetti in *'treatment as usual'* (TAU) e ospedalizzati in un *setting* naturalistico, i potenziali effetti sul tratto QT/QTc e sui principali parametri metabolici dei farmaci antipsicotici. Lo studio è stato condotto su pazienti di genere maschile, consecutivamente ospedalizzati in fase acuta, con diagnosi dello Spettro Psicotico (Schizofrenia, Disturbo Schizoaffettivo, Disturbo Bipolare I con sintomi psicotici).

3. Materiale e Metodo

E' stata eseguita una *chart review* che ha incluso pazienti di genere maschile. I criteri d'inclusione erano i seguenti: genere maschile; diagnosi indice all'ospedalizzazione di un disturbo dello Spettro Psicotico (Schizofrenia, Disturbo Schizoaffettivo, Disturbo Bipolare I con sintomi psicotici); comprensione del consenso informato scritto alla raccolta dei dati.

I criteri di esclusione erano i seguenti: genere femminile; pre-esistenti cardiopatie o disturbi del ritmo cardiaco; pre-esistenti condizioni cliniche generali che controindicassero l'utilizzo dei neurolettici; impossibilità a comprendere e sottoscrivere il consenso informato scritto; mancata comprensione della lingua italiana.

I pazienti sono stati valutati da uno psichiatra *senior* (M.S.), per la validazione della '*diagnosi indice*' con i corrispondenti criteri del DSM-IV.

Non sono state valutate, in questa prima fase dello studio, le pazienti di genere femminile, con il rationale di escludere le differenze di genere dalla valutazione dei potenziali fattori di rischio nell'allungamento del tratto QT/QTc e nelle alterazioni dei parametri metabolici.

Sono stati selezionati, per le analisi, i pazienti in trattamento con quetiapina (antipsicotico atipico) vs i pazienti in trattamento con un

antipsicotico tipico (aloperidolo o clorpromazina).

La scelta della quetiapina è stata determinata dal razionale di selezionare un gruppo relativamente numeroso. Ugualmente, la scelta di riunire in un unico gruppo i pazienti in trattamento con un neurolettico tipico è stata determinata dall'esigenza di raggiungere una numerosità campionaria minima, poiché l'utilizzo dei neurolettici tipici è stato, comunque, limitato, così come suggerito dalle linee guida internazionali di trattamento dei disturbi psicotici. I pazienti al momento dell'ospedalizzazione hanno firmato un consenso informato scritto comprendente la raccolta dei dati clinici, anamnestici e farmacologici, secondo le procedure previste dal Comitato Etico della struttura di appartenenza. I dati sono stati raccolti in forma completamente anonima. I pazienti sono stati identificati esclusivamente con un codice numerico.

4. Analisi statistiche

Le variabili continue sono state descritte come media \pm deviazione standard (SD). Le variabili categoriche sono state espresse come frequenze e percentuali. La normalità delle variabili continue è stata testata usando il test di Kolmogorov-Smirnov.

I seguenti test sono stati usati quando appropriato: T-Test per variabili

normali e con varianze dei 2 gruppi omogenee; test di Welch per variabili normali che non rispettano l'ipotesi di omogeneità delle varianze; test di Wilcoxon-Mann-Whitney (o test di Wilcoxon della somma dei ranghi) per variabili che non seguono una distribuzione normale. Il test χ^2 è stato applicato per il confronto di percentuali. Il valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi dei dati è stata eseguita con SPSS versione 20.0.

5. Risultati

La raccolta dei dati sulle terapie dei pazienti ospedalizzati in 12 mesi ha consentito di valutare il QT/QTc e i principali parametri metabolici di 59 pazienti, 44 (74.6%) in terapia con quetiapina e 15 (25.4%) in trattamento con un neurolettico tipico (aloperidolo o clorpromazina). Le caratteristiche diagnostiche del campione sono riassunte in [Tabella 1](#) e [Tabella 2](#). Il campione è costituito da soggetti con diagnosi indice di Disturbo Bipolare I con sintomi psicotici nel 76.3% dei casi (n=45) e diagnosi di Disturbo Schizoaffettivo nel 23.7% (n=14). L'età media del campione è 44.3 ± 15.8 anni e l'età di esordio del disturbo è 23.0 ± 15.1 anni. La durata del disturbo è di 20.9 ± 14.1 anni. Il BMI del campione totale è 26.8 ± 4.6 .

L'età, la durata di malattia e il BMI sono variabili parametriche; di contro,

l'età di esordio ha una distribuzione non parametrica al test di Kolmogorov-Smirnov.

I confronti T-Test di Student per campioni indipendenti effettuati per le variabili parametriche (età, durata di malattia, BMI) non hanno mostrato differenze statisticamente significative, così come il Test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti effettuato sulla variabile non parametrica 'età di esordio'.

La comorbidità di Asse I per almeno un secondo disturbo è presente nel 69.5% del campione (n=41). Il 23.7% del campione (n=14) ha soddisfatto i criteri del DSM-IV per 2 disturbi in comorbidità con la diagnosi indice. Il disturbo più frequentemente in comorbidità è l'uso/abuso per alcool/sostanze, presente nel 40.6% del campione totale (n=24); il Disturbo di Panico è presente nel 20.3% dei casi (n=12). I pazienti con diagnosi indice di Disturbo Bipolare I hanno una comorbidità più frequente sia per l'uso/abuso di alcool e sostanze sia per il Disturbo di Panico se confrontati con i pazienti con diagnosi indice di Disturbo Schizoaffettivo, senza, tuttavia, raggiungere la significatività statistica (test χ^2 applicato per il confronto di percentuali, con valore di $p < 0.05$).

Sono stati confrontati i principali parametri metabolici e idroelettrolitici nei due gruppi diagnostici. Tra le variabili considerate, la normalità di

distribuzione dei dati è stata testata nuovamente con il Test di Kolmogorov-Smirnov che ha smentito l'ipotesi che le variabili considerate potessero essere distribuite in modo normale per sodiemia ($p < .008$) e CK ($p < .002$). Pertanto, per i confronti su queste variabili sono stati utilizzati test non parametrici basati sui ranghi. Il confronto con il T-Test di Student per campioni indipendenti ha evidenziato differenze statisticamente significative per il colesterolo totale, più elevato nei pazienti con diagnosi di Disturbo Bipolare I con sintomi psicotici (170.6 ± 33.6 vs 140.8 ± 36.7 ; $p = .009$) e per HDL, anch'esse più elevate nel gruppo dei pazienti con Disturbo Bipolare (42.0 ± 10.8 vs 34.5 ± 13.3 ; $p = .049$). Per le due variabili non parametriche (sodio e CK) il test di U Mann-Whitney non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi diagnostici.

I tratti QT/QTc hanno, nel campione totale, una distribuzione normale. Il valore medio/SD del tratto QT è stato 367.5 ± 24.3 (range: 320-428). Il valore medio/SD del tratto QTc era 400.4 ± 16.0 (range: 370-433). Anche per queste variabili, il confronto tra gruppi diagnostici (T-Test di Student) non ha evidenziato differenze significative, (valore medio/SD QT: 366.5 ± 24.9 vs 370.7 ± 22.6 ; valore medio/SD QTc: 399.0 ± 16.0 vs 404.6 ± 15.6 , rispettivamente nei pazienti con Disturbo Bipolare e con

Disturbo Schizoaffettivo).

Anche la categorizzazione dei pazienti in classi di QTc (Tipo A: <410 msec; Tipo B: 420-450 msec; Tipo C: >450 msec) ha dimostrato come i pazienti fossero a basso rischio di LQTS, poiché 41 pazienti (69.5%) apparteneva al Tipo A e 9 (15.3%) al Tipo B; nessun paziente presentava valori di QTc>450 msec.

In considerazione dei confronti effettuati per diagnosi indice, il campione può essere considerato omogeneo per la quasi totalità delle variabili analizzate. Pertanto, nelle successive analisi, non sono stati effettuati confronti per diagnosi ma per tipologia di trattamento, riferendosi all'intero campione come costituito da pazienti con *'Disturbi dello Spettro Psicotico'*.

Il campione è stato suddiviso in due gruppi in funzione del trattamento: 44/59 pazienti con quetiapina (74.6%; dose media/SD: 282.3±254.3 mg) e 15/59 pazienti con antipsicotici tipici (25.4%), ossia clorpromazina (11/15, 73.3%; dose media/SD: 218.1±103.1 mg) o aloperidolo (4/15, 26.7%; dose media/SD: 2.8±1.3 mg).

Le caratteristiche cliniche del campione così suddiviso sono riassunte in [Tabella 4](#). I pazienti con quetiapina hanno un'età più alta dei pazienti con i neurolettici tipici che raggiunge una minima differenza statisticamente

significativa (46.7 ± 16.9 vs 37.4 ± 9.1 ; $p=.048$). I pazienti in trattamento con antipsicotici tipici hanno un BMI significativamente più elevato dei pazienti con quetiapina (29.2 ± 5.4 vs 26.0 ± 3.9 ; $p=.021$). L'età di esordio e la durata del disturbo non mostrano differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi.

I pazienti 'normopeso' rappresentano il 42% circa del campione, mentre i pazienti con $BMI \geq 30.0$, complessivamente sono il 21.2%, con 2 pazienti (4.3%) in classe III di obesità. Se confrontati per gruppi di trattamento, non emergono differenze statisticamente significative ed il numero di pazienti con BMI nelle classi di obesità I-III è 5 sia per la quetiapina, sia per i neurolettici tipici.

I pazienti con valori di colesterolo totale ≥ 200 mg/dl sono stati una percentuale molto ridotta (6/59; 10.1%); tuttavia, la quasi totalità (5/6; 83.3%) era in trattamento con quetiapina.

L'alterazione dei valori di trigliceridi è stata più frequente. Il 36.5% del campione ha presentato valori ≥ 150 mg/dl, ma non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi di trattamento. Si conferma il dato di una maggioranza di pazienti con trigliceridi oltre i valori di normalità in trattamento con quetiapina, seppure non in modo statisticamente significativo (15 vs 4; 78.9% vs 21.1%; $c^2=.469$). Le HDL

sono nella norma per la quasi totalità del campione; solo 2 pazienti (3.8%) hanno presentato valori >59 mg/dl (in trattamento con quetiapina). Le LDL sono alterate in 8 pazienti (8/59; 13.5%), 7/8 (87.5%) in trattamento con quetiapina.

Le medie/SD delle variabili metaboliche e del QT/QTc sono riassunte in [Tabella 5](#). I confronti tra le medie/SD delle variabili parametriche, inclusi QT/QTc sono stati compiuti con un modello di regressione lineare, con come covariate 'età' e 'BMI'. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative sulle variabili analizzate.

Le terapie concomitanti sono riassunte in [Tabella 6](#) (osservazioni non mutualmente esclusive). Le dosi medie/SD dei farmaci utilizzati in add-on sono riassunte in [Tabella 7](#). Valproato e litio sono i farmaci più frequentemente associati agli antipsicotici, anche se, complessivamente il numero delle associazioni farmacologiche è ridotto, ad eccezione del valproato che è stato somministrato in add-on nel 62.7% del campione.

6. Discussione

I risultati di questo studio mostrano come la diagnosi di disturbi dello Spettro Psicotico sia spesso associata a un incremento ponderale. I pazienti '*normopeso*' rappresentano il 42% circa del campione, mentre i

pazienti con BMI \geq 30 complessivamente sono il 21%, con 2 pazienti (4.3%) in classe III di obesità. Se confrontati per gruppi di trattamento, non emergono differenze statisticamente significative e il numero di pazienti con BMI nelle classi di obesità I-III è lo stesso (n=5) sia per quetiapina, sia per i neurolettici tipici.

Una alterazione del profilo lipidico è stata osservata in un numero limitato di pazienti. I valori medi/SD di colesterolo totale hanno, tuttavia, mostrato differenze statisticamente significative nei gruppi di trattamento: anche se i pazienti con valori di colesterolo \geq 200 mg/dl erano una percentuale molto ridotta (6/59; 10.1%), 5 su 6 assumevano quetiapina.

L'alterazione dei valori di trigliceridi è stata più frequente (il 36.5% del campione ha presentato valori \geq 150 mg/dl), ma non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi di trattamento. Si conferma il dato di una maggioranza di pazienti con trigliceridi oltre i valori di normalità in trattamento con quetiapina, seppure non in modo statisticamente significativo (15 vs 4; 78.9% vs 21.1%; $c^2=.469$).

I risultati dei parametri metabolici potrebbero derivare dalla composizione del campione, costituito da pazienti con una lunga durata di malattia, mentre la letteratura descrive le variazioni metaboliche come più probabili nei primi mesi di trattamento (Ryan e Coll., 2004).

In accordo con i dati della letteratura, i pazienti di più giovane età nel campione hanno un BMI più elevato, suggerendo la difficoltà di attuare una valida strategia di prevenzione nei pazienti con disturbi dello spettro psicotico che hanno un *'unhealthy lifestyle'*, in particolare se è presente una comorbidità per uso/abuso di sostanze. Uno stile di vita non corretto e uno scarso grado di attenzione alla salute è descritto nei pazienti con disturbi dello Spettro Psicotico (Brown, 1999). L'abuso di sostanze, inclusa la nicotina, la mancanza di attività fisica e ricreativa, scelte alimentari talvolta incongrue, incrementa il rischio di obesità (Allison, 1999). Inoltre, il monitoraggio dei principali dati antropometrici e dei valori ematici di colesterolo, trigliceridi e glicemia nei pazienti in trattamento con antipsicotici è talvolta possibile solo durante le fasi di ospedalizzazione, così come il monitoraggio dello stile alimentare e della composizione della dieta. Le strategie preventive più semplici, come incoraggiare il paziente a mangiare meno e fare più esercizio, sono descritte in letteratura ma sono di difficile attuazione sul medio/lungo termine.

Gli studi clinici concordano sul fatto che i pazienti devono essere informati dei rischi connessi con l'aumento di peso, con informazioni dietetiche, programmi di esercizio fisico e di cambiamento del *lifestyle* (Kurzthaler,

2001). La maggior parte dei programmi di supporto psico-educazionale al paziente e ai suoi *caregiver*, sui possibili effetti collaterali del trattamento con antipsicotici, comprende anche una parte di misure preventive del sovrappeso e della sindrome metabolica, come parte del percorso di trattamento (Patri, 2000). Tuttavia, finora il numero di ricerche sistematiche sulla prevenzione dell'incremento ponderale e del conseguente dismetabolismo, nei pazienti con disturbi dello spettro psicotico è ridotto. Idealmente, le strategie preventive dovrebbero essere *'tailored'* sull'identificazione dei fattori di rischio nel singolo paziente, con un *assessment* diagnostico, che comprenda la familiarità e la comorbidità con disturbi internistici, quali obesità, diabete mellito tipo II, ipertensione, patologie cardiovascolari. Un secondo passo consiste nell'attuare programmi di psico-educazione a uno stile di vita sano e in particolare a un corretto regime alimentare associato a regolare attività fisica (Keck e Coll., 2004). Infatti, al momento, gli studi con i farmaci utilizzati nel trattamento dell'obesità in pazienti con disturbi dello spettro psicotico hanno mostrato risultati contrastanti, con il rischio di favorire ricadute dei disturbi psicotici. Aneddotiche sono le osservazioni con bupropione (Gadde e Coll., 2001), metformina (Morrison e Coll., 2002), amantadina (Deberdt e Coll., 2004) o con SSRI in add-on. Fluvoxamina in add-on a

clozapina, ha determinato decrementi del peso corporeo e dei livelli ematici di glucosio e dei trigliceridi, effetti verosimilmente mediati dall'inibizione degli isoenzimi deputati al metabolismo della clozapina ed alla conseguente riduzione del suo metabolita norclozapina che ha un potente antagonismo 5-HT_{2c} (Lu e Coll., 2004).

I meccanismi sottesi alla regolazione dell'omeostasi energetica e del controllo del peso corporeo coinvolgono un complesso sistema di neurotrasmettitori, neuropeptidi, ormoni e fattori immunitari che interagiscono con circuiti neuronali a livello dell'Ipotalamo, del Tratto Solitario e di diverse strutture corticali. Gli antipsicotici che inducono incremento ponderale interferiscono con le strutture neuronali a vari livelli, alterandone l'equilibrio omeostatico.

E' verosimile che il blocco dei recettori D₂ svolga un ruolo centrale. La loro attivazione svolge un ruolo inibente sul centro della fame. Altro ruolo di primaria importanza è quello del blocco dei recettori post-sinaptici serotoninergici e noradrenergici.

La serotonina è un noto modulatore della sazietà e i suoi aumenti si correlano a una ridotta introduzione di alimenti, mentre un antagonismo serotoninergico sembrerebbe avere il ruolo opposto (De Vry, 2000), con un coinvolgimento del sistema recettoriale 5-HT_{2c}, come dimostrato in

studi su topi *knocked out* per questo recettore e divenuti obesi nel periodo successivo (Tecott, 1995). Vari farmaci che inducono aumento ponderale sono antagonisti 5-HT_{2c} (antidepressivi triciclici, antipsicotici atipici). Controversa è l'osservazione su ziprasidone e aripiprazolo che mostrano i minori effetti sul peso tra gli antipsicotici atipici, anche se hanno elevata affinità per gli stessi recettori.

L'antagonismo istaminergico stimola l'introduzione di cibi calorici. L'associazione tra un'elevata affinità H₁ e aumento ponderale è stata ipotizzata per diverse classi di farmaci. Wirshing e Collaboratori (2002) hanno descritto una correlazione tra l'affinità per recettori istaminici e la propensione tra gli antipsicotici atipici a indurre aumento di peso. Uno studio ha descritto anche un '*effetto facilitante*' sulla trasmissione istaminergica con il blocco dei recettori 5HT₂ di risperidone e clozapina (Scotte e Coll., 1993).

Altro verosimile meccanismo d'azione ipotizzato coinvolge l'iperprolattinemia indotta da alcuni antipsicotici, con una conseguente alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisario e del metabolismo degli ormoni sessuali coinvolti nell'omeostasi alimentare. Durante il trattamento con antipsicotici l'iperprolattinemia si accompagna nel genere femminile a bassi livelli serici di estradiolo e progesterone e alti livelli di testosterone

e deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S); nel genere maschile, a ridotti livelli degli ultimi due ormoni (Baptista e Coll., 2002). L'alterazione del rapporto estradiolo/androgeni e la riduzione del progesterone possono favorire l'incremento dell'appetito e il deposito di grassi a livello addominale. L'estradiolo promuove la riduzione del peso corporeo mediante diversi meccanismi: a livello cerebrale, riduce l'attività del neuropeptide Y (NPY); nel tessuto adiposo riduce l'attività della lipoproteinlipasi e della lipogenesi in situ e aumenta la lipolisi e il rilascio di acidi grassi (Baptista e Coll., 1999).

Un vasto numero di neuropeptidi e citochine interviene, poi, nel bilancio energetico sia a livello centrale sia periferico (insulina, NPY, Tumor Necrosis factor α , pro-opiomelanocortina).

Clozapina incrementa i livelli delle citochine elicoidali quali il TNF- α , l'interleuchina 2 e la leptina (Haack M. e Coll., 1999). I livelli circolanti e i recettori solubili per il TNF- α subiscono un incremento in soggetti obesi ed esso sembra stimolare il rilascio di leptina dagli adipociti.

La leptina è aumentata in soggetti che avevano subito un incremento ponderale durante il trattamento con olanzapina e clozapina, (Kraus e Coll., 1999). Bromel e Collaboratori (1998) hanno monitorato i livelli sierici di leptina e il peso corporeo in 12 pazienti con disturbi dello spettro

psicotico in trattamento con clozapina. Le concentrazioni di leptina erano raddoppiate rispetto al baseline in 8 dei 12 pazienti con effetto reversibile alla sospensione del farmaco. Risultati analoghi sono emersi anche con olanzapina, ma non con aloperidolo (Kraus e Coll., 1999). Un meccanismo proposto per spiegare il fenomeno è che, in soggetti predisposti, gli effetti centrali di clozapina inducano un aumento dell'appetito e dunque un'iperalimentazione, con aumento della secrezione di leptina. Quest'aumento potrebbe rappresentare il tentativo dell'organismo di controbilanciare l'eccessivo apporto energetico. Dal momento, però, che l'effetto della clozapina sull'apporto calorico supererebbe la controregolazione, l'equilibrio energetico sarebbe comunque positivo, con aumento di peso (Bromel e Coll., 1998).

Altra possibile causa dell'incremento ponderale è la scarsa attività fisica indotta dall'effetto sedativo della terapia con antipsicotici, anche se sono stati registrati considerevoli aumenti di peso anche in pazienti il cui livello di attività fisica era aumentato a seguito del miglioramento del rallentamento psicomotorio (Leadbetter e Coll., 1992). Tuttavia, il problema di attuare programmi psico-educazionali che determinino un'attività fisica regolare in pazienti con disturbi dello spettro psicotico, coinvolge le valutazioni di *safety* di tipo cardiovascolare. Nel campione di

questo studio, in accordo con grande parte della letteratura, non sono state osservate variazioni clinicamente significative di QT e QTc, che si confermano come eventi infrequenti.

Nessuno tra i pazienti valutati ha sviluppato un prolungamento dell'intervallo QTc anche se in poli-farmacoterapia. E' verosimile che quanto osservato sia dipeso anche dal fatto che i pazienti erano ospedalizzati e sottoposti a monitoraggio dei possibili cofattori di rischio, come l'utilizzo di terapie in *add-on* o le variazioni della potassiemia. Le strategie cliniche di prevenzione dell'allungamento del tratto QT/QTc sono state riassunte nel cosiddetto algoritmo di Zareba (2003) con il quale si propone che, in funzione della condizione iniziale del paziente, si attuino 3 differenti strategie di monitoraggio. Secondo questo schema, i pazienti possono essere categorizzati per valore del QTc in 3 gruppi:

-Tipo A: QTc breve (QTc<410 msec)

- 1) non sono soggetti a sviluppare pro-aritmia;
- 2) non si ritiene necessario ripetere l'ECG in seguito all'inserimento in monoterapia di un antipsicotico;
- 3) è utile ripetere l'ECG solo nel caso di terapie associate che possono influire sui canali ionici o sulle stesse vie metaboliche.

-Tipo B: QTc borderline (QTc 420-450 msec)

- 1) rischio limitato di sviluppare pro-aritmia
- 2) è necessario ripetere l'ECG in seguito ad una prima somministrazione del farmaco ed anche al raggiungimento dello steady state. Nel caso in cui i valori del QTc dovessero essere >450 msec o nel caso di polifarmacoterapia, il dosaggio del farmaco deve essere ridotto o il farmaco deve essere sostituito;
- 3) durante il trattamento è necessario ripetere l'ECG all'introduzione di farmaci che possano modificare il QTc.

-Tipo C: QTc lungo (>450 msec):

- 1) rischio di sviluppare pro-aritmie;
- 2) è opportuno ripetere l'ECG dopo una prima somministrazione del farmaco e al raggiungimento dello *steady state*. Nel caso in cui i valori del QTc dovessero essere ≥ 500 msec o nel caso di polifarmacoterapia, il dosaggio del farmaco deve essere ridotto o deve essere cambiato farmaco;
- 3) durante il trattamento è necessario ripetere l'ECG ogni volta che si introducono farmaci che possono modificare il QT/QTc;
- 4) monitoraggio costante dei livelli plasmatici di potassio, con particolare attenzione a situazioni a rischio di indurre ipopotassiemia (vomito o diarrea).

Come già descritto, la categorizzazione dei pazienti del nostro campione in

classi di QTc ha dimostrato come fossero a basso rischio di LQTS, poiché 41 (69.5%) appartenevano al Tipo A e 9 (15.3%) al Tipo B; nessun paziente presentava valori di QTc>450 msec e non si sono osservati casi di ipopotassiemia, elemento frequentemente descritto in letteratura come cofattore significativo di rischio (De Bruin e Coll., 2003).

In conclusione, i risultati di questo studio preliminare confermano l'utilità clinica e la relativa semplicità della rilevazione e del monitoraggio dei principali parametri che possono avere effetti sull'intervallo QT/QTc, da considerare in un'ottica multifattoriale.

I dati di questo studio, seppure derivanti da analisi su un campione numericamente limitato e valutato solo trasversalmente, dimostrano come il rischio nell'utilizzo dei farmaci antipsicotici non risieda solo nel loro potenziale effetto aritmogeno, ma anche nel determinare, sul medio/lungo termine, un significativo aumento del BMI, con una alterazione dei principali parametri metabolici. L'indagine dell'assetto metabolico, dunque, insieme al monitoraggio ECG, si confermano aspetti cardine nella gestione del paziente con disturbi dello spettro psicotico.

7. Tabelle e Grafici

Tabella 1
Caratteristiche Cliniche del Campione Totale (n=59) e dei gruppi diagnostici

	Campione Totale (n=59)	Disturbo Bipolare (n=45)	Disturbo Schizoaffettivo (n=14)	p
Età	44.3±15.8	45.4±16.3	40.8±14.2	ns ¹
Età di esordio	23.0±15.1	23.4±15.5	21.3±14.2	ns ²
Durata del disturbo	20.9±14.1	21.9±15.4	17.4±7.5	ns ¹
BMI	26.8±4.6	27.0±4.8	26.2±3.7	ns ¹

¹ T-Test per campioni indipendenti

² Test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti

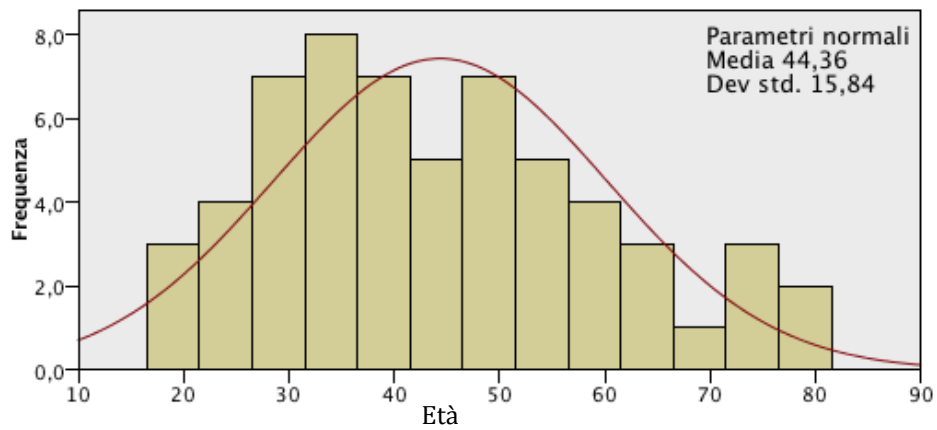
Tabella 1a: Classi di BMI nel Campione Totale (n=59) e nei gruppi diagnostici

Classi di BMI	Campione Totale (n=59)	Disturbo Bipolare (n=45)	Disturbo Schizoaffettivo (n=14)	χ^2
	n/%	n/%	n/%	
Normopeso (18.5-24.9)	20 (42.6)	14 (31.1)	6 (42.8)	ns
Sovrappeso (25-29.9)	17 (36.2)	14 (31.1)	3 (21.4)	ns
Obesità I (30-34.9)	7 (14.9)	4 (8.8)	3 (21.4)	ns
Obesità II (35-39.9)	1 (2.1)	1 (2.2)	-	-
Obesità III (≥ 40)	2 (4.3)	2 (4.4)	-	-

Tabella 2
Caratteristiche Diagnostiche del Campione (n=59)

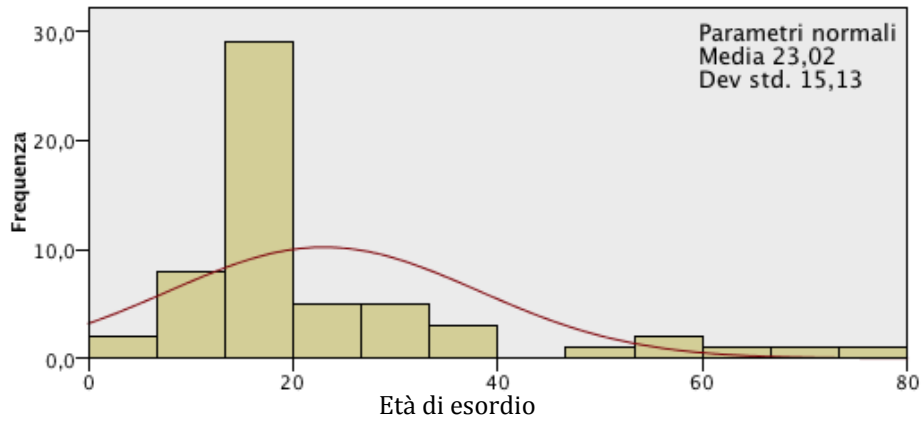
Comorbidità di Asse I (DSM-IV)	Campione Totale (n=59)	Disturbo Bipolare (n=45)	Disturbo Schizoaffettivo (n=14)
No comorbidità di Asse I	18 (30.5)	15	3
1 disturbo	27 (45.8)	20	7
2 disturbi	14 (23.7)	10	4
Uso/Abuso Alcool/sostanze	24	17	7
Disturbo di Panico	12	9	3
DOC	7	4	3
Fobia Sociale	1	1	-

Figura 1
Test di Kolmogorov-Smirnov per la distribuzione della variabile età nel campione totale (n=59)



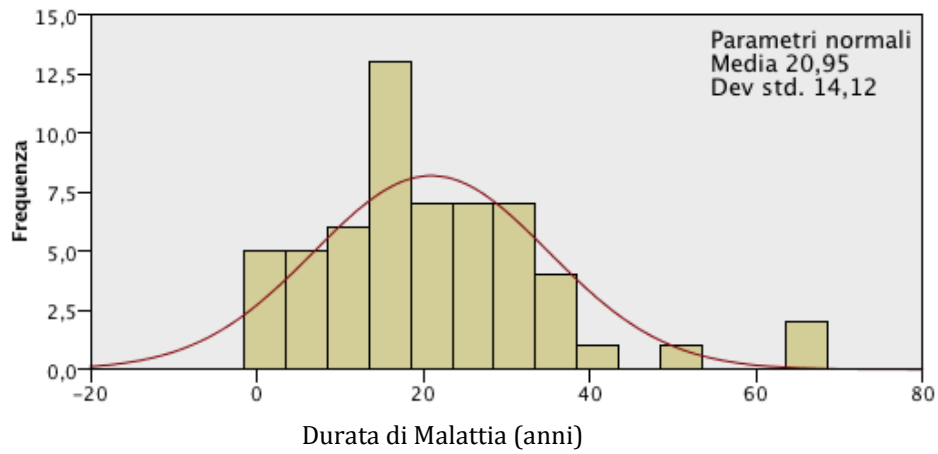
Numero di casi totale		59
Differenze più estreme	Assoluto	,100
	Positivi	,100
	Negativi	-,055
Statistica test		,767
Sign. asintotica (test a 2 vie)		,599

Figura 2
Test di Kolmogorov-Smirnov per la distribuzione della variabile età di esordio nel campione totale (n=59)



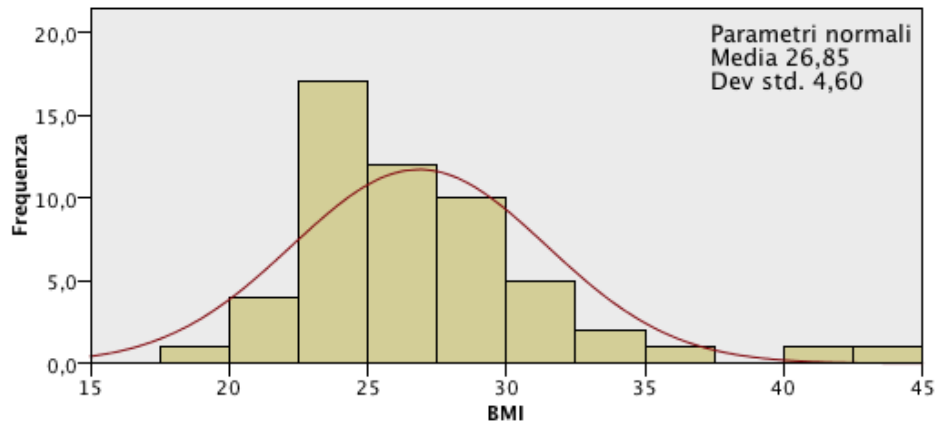
Numero di casi totale		58
	Assoluto	,251
Differenze più estreme	Positivi	,251
	Negativi	-,164
Statistica test		1,915
Sign. asintotica (test a 2 vie)		,001

Figura 3
Test di Kolmogorov-Smirnov per la distribuzione della variabile durata di malattia nel campione totale (n=59)



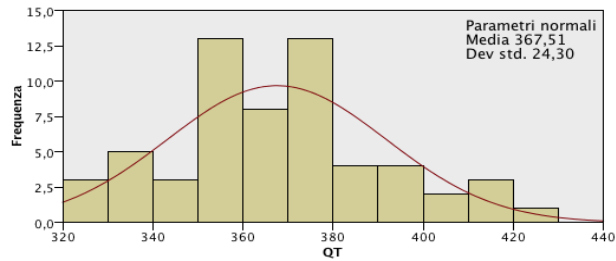
Numero di casi totale	58
Differenze più estreme	
Assoluto	,113
Positivi	,113
Negativi	-,079
Statistica test	,860
Sign. asintotica (test a 2 vie)	,450

Figura 4
Test di Kolmogorov-Smirnov per la distribuzione della variabile BMI nel campione totale (n=59)

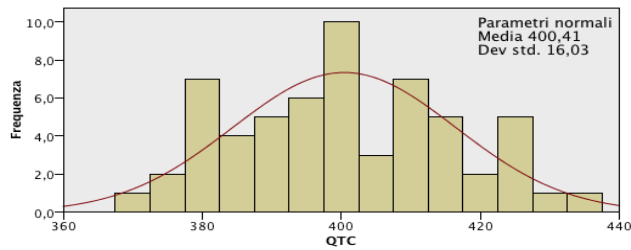


Numero di casi totale		54
Differenze più estreme	Assoluto	,116
	Positivi	,116
	Negativi	-,090
Statistica test		,850
Sign. asintotica (test a 2 vie)		,466

Figura 5
Test di Kolmogorov-Smirnov per la distribuzione delle variabili QT e QTc
nel campione totale (n=59)



Numero di casi totale	59
Assoluto	,092
Differenze più estreme Positivi	,092
Negativi	-,058
Statistica test	,708
Sign. asintotica (test a 2 vie)	,697



Numero di casi totale	59
Assoluto	,069
Differenze più estreme Positivi	,069
Negativi	-,064
Statistica test	,533
Sign. asintotica (test a 2 vie)	,939

Tabella 3
Variabili metaboliche, QT e QTc nel campione totale e nei gruppi diagnostici

	Campione Totale (n=59)	Disturbo Bipolare (n=45)	Disturbo Schizoaffettivo (n=14)	p
Glicemia	84,0±15,0	85,5±16,0	79,6±10,6	ns ¹
Colesterolo Tot.	163,2±36,4	170,6±33,6	140,8±36,7	.009¹
HDL	40,1±11,8	42,0±10,8	34,5±13,3	.049¹
LDL	99,1±32,6	104,5±32,2	83,5±29,6	ns ¹
Trigliceridi	140,9±76,3	146,1±77,1	125,6±74,7	ns ¹
Potassio	26,8±4,5	3,9±,34	4,0±,56	ns ¹
Calcio	140,7±2,2	9,3±,40	9,4±,31	ns ¹
TSH	3,9±,40	1,4±1,2	1,5±1,1	ns ¹
Sodio	145.7±2.2	140.7±2.3	140.7±2.0	ns ²
CK	215.1±415.1	237.8±461.2	127.7±122.4	ns ²
QT	367.5±24.3	366,5±24.9	370.7±22.6	ns ¹
QTc	400.4±16.0	399.0±16.0	404.6±15.6	ns ¹

¹ T-Test per campioni indipendenti

² Test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti

Tabella 4**Caratteristiche Cliniche del Campione: quetiapina vs antipsicotici tipici**

	Campione Totale (n=59)	Quetiapina (n=44)	Antipsicotici Tipici (n=15)	p
Età	44.3±15.8	46.7±16.9	37.4±9.1	.048 ¹
Età di esordio	23.0±15.1	24.4±16.9	19.0±6.9	ns ²
Durata del disturbo	20.9±14.1	21.8±15.9	18.4±6.5	ns ¹
BMI	26.8±4.6	26.0±3.9	29.2±5.4	.021 ¹

¹ T-Test per campioni indipendenti² Test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti**Tabella 4a****Classi di BMI nel Campione Totale (n=59) e nei gruppi di trattamento (quetiapina vs antipsicotici tipici)**

	Campione Totale (n=59)	Quetiapina (n=44)	Antipsicotici Tipici (n=15)	χ^2
Classi di BMI	n/%	n/%	n/%	
Normopeso (18.5-24.9)	20 (42.6)	18 (40.9)	2 (13.3)	ns
Sovrappeso (25-29.9)	17 (36.2)	13 (29.5)	4 (26.6)	ns
Obesità I (30-34.9)	7 (14.9)	4 (9.0)	3 (20.0)	ns
Obesità II (35-39.9)	1 (2.1)	-	1 (6.7)	-
Obesità III (≥ 40)	2 (4.3)	1 (2.5)	1 (6.7)	ns

Tabella 5
Variabili metaboliche, QT e QTc nel campione totale e nei gruppi di trattamento

	Campione Totale (n=59)	Quetiapina (n=44)	Antipsicotici Tipici (n=15)	p
Glicemia	84.0±15.071	85.4±15.5	80.4±13.7	ns ¹
Colesterolo Tot.	163.2±36.4	166.1±34.6	155.4±41.5	.009¹
HDL	40.1±11.8	42.0±11.2	34.0±12.5	.043¹
LDL	99.1±32.6	100.7±32.1	94.0±35.1	ns ¹
Trigliceridi	140.9±76.3	139.8±76.5	144.0±78.5	ns ¹
Potassio	3.9±0.40	3.9±0.4	3.9±0.3	ns ¹
Calcio	9.3±0.37	9.3±0.3	9.3±0.3	ns ¹
TSH	1.4±1.1	1.4±1.1	1.6±1.3	ns ¹
Sodio	140.7±2.2	140.5±2.4	141.1±1.7	ns ²
CK	215.1±415.1	107.4±88.2	514.4±742.0	ns ²
QT	367.5±24.3	370.6±23.7	358.2±24.3	ns ¹
QTc	400.4±16.0	400.0±16.3	401.4±15.5	ns ¹

¹ T-Test per campioni indipendenti

² Test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti

Tabella 6
Terapie in add-on ai farmaci antipsicotici

	Campione Totale (n=59)	Quetiapina (n=44)	Antipsicotici Tipici (n=15)	χ^2
Valproato	37/59 (62.7)	27 (61.4)	10 (66.7)	.767
Litio	14/59 (23.7)	8 (18.1)	6 (40%)	.089
Gabapentin	8/59 (13.6)	6 (13.6)	2 (13.3)	.807
Carbamazepina	4/59 (6.8)	2 (4.5)	2 (13.3)	.471
Oxcarbazepina	2/59 (3.4)	2 (4.5)	-	-
Pregabalin	2/59 (3.4)	2 (4.5)	-	-
Paroxetina	6/59 (10.2)	5 (6.7)	1 (6.7)	.274
Citalopram	2/59 (3.4)	2 (4.5)	-	-
Fluvoxamina	2/59 (3.4)	2 (4.5)	-	-
Sertralina	2/59 (3.4)	2 (4.5)	-	-
Escitalopram	1/59 (1.7)	1 (2.2)	-	-
Venlafaxina	1/59 (1.7)	1 (2.2)	-	-

Tabella 7**Terapie in add-on ai farmaci antipsicotici: dosi medie/SD**

	Campione Totale (n=59)	Quetiapina (n=44)	Antipsicotici Tipici (n=15)	p
Valproato	1112.1±439.2	1020.3±358.4	1360±554.1	.035
Litio	635.7±144.6	612.5±35.3	665.6±225.0	ns
Gabapentin	875.0±166.9	883.3±194.0	850.0±70.7	ns
Carbamazepina	537.5±381.6	400.0±282.8	675.0±530.3	ns
Oxcarbazepina	1200.0	1200.0	-	-
Pregabalin	100.0	100.0	-	-
Paroxetina	14.1±9.1	16.0±8.9	5.0	ns
Citalopram	25.0±7.0	25.0±7.0	-	-
Fluvoxamina	75.0±35.3	75.0±35.3	-	-
Sertralina	75.0±35.3	75.0±35.3	-	-
Escitalopram	10.0	10.0	-	-
Venlafaxina	75.0	75.0	-	-

8. References

1. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-1696.
2. Amdisen A: Drug-produced obesity: experiences with chlorpromazine, perphenazine and chlophenthixol. *Dan. Med. Bull.* 1964; 11:182-189.
3. American Psychiatric Association: DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington D.C. 2000 (Tr. it.: DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Text Revision. Masson, Milano), 2004.
4. Arato M, O'Connor R, Meltzer HY, ZEUS Study Group: A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: The Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:207-215.
5. Aström-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E, Hägg S: Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 587-592.
6. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B: Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:598-604.
7. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, De Baptista EA: Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002 Nov; 35(6): 205-219.
8. Baptista T, Lacruz A, Meza T, Contreras Q, Delgado C, Mejinas MA, Hernandez L: Antipsychotic drugs and Obesity: is prolactin involved? *Can J Psychiatry* 2001 Nov; 46(9): 829-834.
9. Baptista T, Reyes D, Hernández L: Antipsychotic drugs and reproductive hormones: relationship to body weight regulation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999; 62:409-417.
10. Baymiller SP, McMahon RP, Buchanan RW: Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment. The effect of concurrent beta-adrenergic antagonist treatment. *Schizophr. Res.* 2003, 59: 49-57.
11. Bernstein JG: Management of psychotropic drug-induced

- obesity. *Obesity* Eds.:Bjorntorp P & Brodoff BN. Lippincott Company Philadelphia 1992; 445-453.
12. Blin O, Micallef J: Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters. *Lancet* 2002 Jun15; 359: 2086-2087.
 13. Blom MT, Bardai A, van Munster BC, Nieuwland MI, de Jong H, van Hoeijen DA, Spanjaart, de Boer A, de Rooij SE, Tan HL: Differential changes in QTc duration during in-hospital haloperidol use. *PLoS One* 2011; 6: e23728.
 14. Brady KT: Weight gain associated with psychotropic drugs. *South Med J* 1989; 611-617.
 15. Bromel T: Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 76-80.
 16. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C: The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 1999; 29, 697-701.
 17. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Jovanovic L: A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56:164-170.
 18. Caro JJ, Ward A, Levinton C, Robinson K: The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:1135-1139.
 19. Casey DE: Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med* 2005; 118: 15-22.
 20. Clark M, Dubowski K, Colmore J: The effect of chlorpromazine on serum cholesterol in chronic schizophrenic patients. *Clin Pharmacol Ther* 1970; 11: 883-889.
 21. Cohen D: Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. *Pharmacopsychiatry* 37: 1-11.
 22. De Vry J, Schreiber R: Effects of selected serotonin 5-HT(1) and 5-HT(2) receptor agonist on feeding behaviour: possible mechanism of action. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 341-353.
 23. De-Bruin ML, Hoes AW, Leufkens H-GM: QTc-prolonging drugs and hospitalizations for cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol* 2003; 91(1): 59-62.
 24. Deberdt W, Winokur A, Cavazzoni PA, Trzaskoma QN, Carlson

- CD, Bymaster FP, Wiener K, Floris M, Breier A: Amantadine for weight gain associated with olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 13-21.
25. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A: Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000; 26: 903-912.
 26. Doyle M, Rosenthal LJ: Psychotropic medications, associated QTc prolongation, and sudden cardiac death: a review for clinicians. *Psychiatr Ann* 2013 43: 58-65.
 27. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S and Kupfer DJ: Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disorders* 2005; 7: 424-430.
 28. Falloon W, Watt D, Shepherd M: Pimozide and Fluphenazide decanoate in continuation therapy. *Psicol Med* 1978; 8: 59-70.
 29. Farmaci e Sindrome del QT Lungo. Ministero della Salute, Bollettino di Informazione sui Farmaci, anno X, N°5-6, 2003.
 30. Fleishhacker WW, Stuppach C, Moser C, Schubert H: Fluperlapine vs haloperidol: a comparison of their neuroendocrinological profiles and the influence on serum lipids. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19: 111-114.
 31. Ford FS, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition examination survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
 32. Gadde KM, Parker CB, Maner LG: Bupropion for weight loss. An investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res* 2001; 9: 544-550.
 33. Gaulin BD, Markowitz JS, Caley CF: Clozapine associated elevation in serum triglycerides. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1270-1272.
 34. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, N°60 del 13/03/2007, Agenzia Italiana del Farmaco, Determinazione del 28/02/2007.
 35. Ghaeli P, Dufresne RL: Elevated serum triglycerides on clozapine resolve with risperidone. *Pharmacotherapy* 1995; 15:382-385.
 36. Glassman AH, Bigger JT Jr.: Antipsychotic drugs prolonged QTc interval, torsade de points, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-1784
 37. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F: Psychotropic drugs and the ECG:

- focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother* 2002 May; 3(5): 479-498.
38. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kühn M, Schuld A, Pollmächer T: Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission. Effects of confounding factors and diagnosis. *J Psy Res* 1999; 33: 407-418.
 39. Haddad PM, Anderson IM: Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002; 62: 1649-1671.
 40. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, Sramek J, Shiovitz T, Middle M: A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(1): 62-69.
 41. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM: Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-2850.
 42. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Goff DC: Clozapine, diabetes mellitus, weight gain and lipid abnormalities: a five-years naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975-981.
 43. Høyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, Lingjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvesen I: Risperidone versus Perphenazine in the treatment of chronic Schizophrenic patients with acute exacerbation. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 395-402.
 44. Isbister GK, Balit CR, Macleod D, Duffull SB: Amisulpride overdose is frequently associated with QT prolongation and torsades de pointes. *J Clin mPsychopharmacol* 2010 Aug; 30(4): 391-395.
 45. Johnson DA, Breen M: Weight changes with depot Neuroleptic maintenance therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1979; 59: 525-528.
 46. Keck PE, McElroy SL: Bipolar disorder, obesity and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2004;64: 1426-1435.
 47. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Malcolm S, Stauffer VL: Strategies for switching from conventional antipsychotic drugs or risperidone to olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 833-840.
 48. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD: Long-term

- olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 92-100.
49. Klett CJ, Caffey EM: Weight changes during treatment with phenothiazine derivatives. *J Neuropsychiatry* 1960; 2: 102-108.
 50. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW: Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; 325-243.
 51. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kühn M, Uhr M, Pollmächer T: Body weight and leptine plasma level during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 312-314.
 52. Kurzthaler I, Fleinschacker WW: The clinical implication of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 7: 32-37.
 53. Lambert BL, Cunningham FE, Miller DR, Dalack GW, Hur K: Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in Veterans Health Administration patients with schizophrenia. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 672-681.
 54. Lambert MT, Copeland LA, Sampson N, Duffy S: New-onset type-2 diabetes associated with atypical antipsychotic medications. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006;30(5): 919-923.
 55. Lazarczyk MJ, Bhuiyan ZA, Perrin N, Giannakopoulos P: Selective acquired long QT syndrome (saLQTS) upon risperidone treatment. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 220.
 56. Leadbetter R, Shetty M, Pavalonis D, Vieweg V, Higgins P, Downs M: Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 68-72.
 57. Lean ME, Pajonk FG: Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1597-1605.
 58. Leonard P, Halley A, Browne S: Prevalence of obesity, lipid and glucose abnormalities in outpatients prescribed olanzapine. *Ir Med J* 2002;95: 119-120.
 59. Lipkovich I, Citrome L, Perlis R, Deberdt W: Early predictors of substantial weight gain in bipolar patients treated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2006 Jun; 26(3): 316-320.
 60. Littrell KH, Hilligoss NM, Kirshner CD, Petty RG, Johnson CG: The effects of an educational intervention on antipsychotic-

- induced weight gain. *J Nurs Scholarsh* 2003; 35: 237-241.
61. Lu ML, Lane HY, Lin SK, Chen KP, Chang WH: Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 2004;65: 766-771.
 62. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, Saha A, Ali M, Iwamoto T: Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003; 23: S21-26.
 63. Martinez JA, Velasco JJ, Urbistondo MD: Effects of pharmacological therapy on anthropometric and biochemical status of male and female institutionalized psychiatric patients. *J Am Coll Nutr* 1994;13: 192-197.
 64. Masand PS, Blackburn GL, Ganguli R, Goldman LS, Gorman J, Greeberg I, Kawaci I, Perkins DO, Sachs GS: Weight gain associated with the use of antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry Audiograph Series* 1999; 2.
 65. Mc Intyre RS, Mancini DA, Basile VS: Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 suppl 23: 23-29.
 66. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Stroup TS, Lieberman JA: 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.
 67. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH: A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 18: 47-56.
 68. Mefferd RB, Labrosse EH, Williams RJ: Influence of chlorpromazine on certain biochemical variables of chronic male schizophrenics. *J Nerv Mental disord* 1958; 127: 167-179.
 69. Meyer JM: A retrospective comparison of weight, lipid and glucose changes between risperidone and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatric* 2002; 63: 425-433.
 70. Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA: Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 655-657.

71. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL: Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 68-73.
72. Muller-Oerlinghausen B: A short survey on untoward effects of fluperlapine. *Arzneim Forsch* 1984; 34: 131-134.
73. Nasrallah H: A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 28 2003: 83-96.
74. Nemeroff CB: Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psy* 1997; 58: 45-49.
75. Newcomer JW: Second generation atypical antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19: 1-93.
76. Nielsen J, Matz J, Mittoux A, Polcwiartek C, Struijk JJ, Toft E, Kanters JK, Graff C: Cardiac effects of sertindole and quetiapine: Analysis of ECGs from a randomized double-blind study in patients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25(3): 303-311.
77. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Horie M, Kunugi H: QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 401-405.
78. Panicker GK, Karnad DR, Natekar M, Kothari S, Narula D, Lokhandwala Y: Intra- and interreader variability in QT interval measurement by tangent and threshold methods in a central electrocardiogram laboratory. *J Electrocardiol* 2009; 42(4): 348- 352.
79. Patri E, Dantchev N, Martinez M: Weight gain and antipsychotic drug treatment. *Encephale* 2000 Nov-dec; 26(6); 93-97.
80. Penn JV, Martini J, Radca D: Weight gain associated with Risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 259-260.
81. Peuskens J, Link CG: A comparison of Quetiapine and Clorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 265-273.
82. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG: Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 2003 64(9): 1048-1056.
83. Planansky K: Changes in weight in patients receiving a tranquilizing drug. *Psychiatr Quart* 1958; 32: 289-303.

84. Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F: Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 512–518.
85. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 2009; 119: e241–e250.
86. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM: Atypical anti-psychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009 360(3): 225-235.
87. Reddymasu S, Bahta E, Levine S: Elevated lipase and ketoacidosis associated with aripiprazole. *J Pancreas* 2006; 7(3): 303-305.
88. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH: QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048-1052.
89. Ryan MCM, 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 Sciences* 2004; 74: 1999-2008.
90. Sala M, Vicentini A, Brambilla P, Montomoli C, Jogia JR, Caverzasi E, Bonzano A, Piccinelli M, Barale F, De Ferrari GM: QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann Gen Psychiatry* 2005; 4(1): 1.
91. Sasaki J, Kumagae G, Sata T, Kuramitsu M, Arakawa K: Decreased concentration of high density lipoprotein cholesterol in schizophrenic patients treated with phenothiazines. *Atherosclerosis* 1984; 51: 163-169.
92. Schwarz L, Munoz R: Blood sugar levels in patients treated with chlorpromazine. *Am J Psychiatry* 1968 ; 125: 253-255.

93. Scott KM, Bruffaerts R, Simon GE, Alonso J, Angermeyer M, de Girolamo G, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Karam E, Kessler RC, Levinson D, Medina Mora ME, Oakley Browne MA, Ormel J, Villa JP, Uda H, Von Korff M: Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jan; 32(1): 192-200.
94. Scotte A, Janssen PF, Megens AA: Occupancy of central neurotransmitter receptors by risperidone, clozapine and haloperidol, measured ex vivo by quantitative autoradiography. *Brain Res* 1993; 631(2): 192-202.
95. Serafetinides EA, Collins S, Clark ML: Haloperidol, clopenthixol, and chlorpromazine in chronic schizophrenia. Chemically unrelated antipsychotics as therapeutic alternatives. *J Nerv Mental Dis* 1972; 154: 31-42.
96. Sernyak MJ, Gulanski B, Rosenheck R: Undiagnosed hyperglycemia in patients treated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2005 Nov; 66(11): 1463-1467.
97. 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: 561-566.
98. Shafique M, Khan IA, Akhtar MH, Hussain I: Serum lipids and lipoproteins in schizophrenic patients receiving major tranquilizers. *J Pak Med Assoc* 1988; 38: 259-261.
99. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, Tisdale JE: Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998; 81: 238-240.
100. Sheitman B, Bird P, Binz W: Olanzapine-induced elevation of plasma triglyceride levels. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1471-1472.
101. Simpson BR, Albanese RP Jr: Ziprasidone and hypokalemia: a case of 2 predisposing factors for QTc prolongation without development of torsades de pointes. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7(3): 134-136.
102. Simpson GM, Cooper TB: The effect of three butyrophenones on serum cholesterol levels. *Current therapeutic research* 1966; 8: 249.
103. Stanton JM: Weight gain associated with neuroleptic medication: a review. *Schizophrenia bulletin* vol. 21, no. 3 1995.
104. Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N,

- Saito M, Someya T: Changes in QT interval after switching to quetiapine in Japanese patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28(1): 94-96.
105. Suzuki Y, Watanabe J, Sugai T, Fukui N, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T: Improvement in QTc prolongation induced by zotepine following a switch to perospirone. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 66(3): 244.
106. Tabata H, Kikuoka M, Kikuoka H, Bessho H, Hirayama J, Hanabusa T, Kubo K, Momotani Y, Sanke T, Nanjo K: Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients. *J Med Assoc Thai* 1987; 70(2): 90-93.
107. Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Uchida H: Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: a systematic review. *Can J Psychiatry* 2015; 60(5):215-222.
108. Tecott LH, Sun LM, Akana SF: Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Nature* 1995; 374: 542-546.
109. Umbricht DSG, Pollack S, Ane JM: Clozapine and weight gain. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(9 suppl. B): 157-168.
110. Vaisanen K, Rimon R, Raisanen P, Viukari M: A controlled double-blind study of haloperidol versus thioridazine in the treatment of restless mentally subnormal patients. Serum levels and clinical effects. *Acta Psy Belg* 1979; 79: 673-685.
111. Vampini C, Steinmayr M, Bilone F, Cominacini L: The increase of plasma levels of triglyceride during clozapine treatment: a case report. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 249s.
112. van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC, Hofman A, Aarnoudse AJ, Bagnardi V, Kors JA, Newton-Cheh C, Witteman JC, Stricker BH: Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29: 9-15.
113. Vestri HS, Maianu L, Moellering DR, Garvey WT: Atypical Antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis and antilipolysis. *Neuropsychopharmacology* 2006; 1-8.
114. Vieweg WV, Wood MA, Fernandez A, Beatty-Brooks M, Hasnain M, Pandurangi AK: Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. *Drugs Aging* 2009; 26: 997-1012.
115. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D: Long QT syndrome caused by non-cardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 45:

415-427.

116. Wade G.N., Schneider J.E.: Metabolic fuels and reproduction in female mammals. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16: 235-272.
117. Weeke P, Jensen A, Folke F, Gislason GH, Olesen JB, Fosbol EL, Wissenberg M, Lippert FK, Christensen EF, Nielsen SL, Holm E, Kanters JK, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C: Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014.
118. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC: The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 856-865.
119. Yang P, Kanki H, Drolet B, Yang T, Wei J, Viswanathan PC, Hohnloser SH: Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002; 105: 1943-1948.
120. Yap YG, Camm AJ: Drug induced QT prolongation and Torsade de Pointes. *Heart* 2003; 89: 1363-1372.
121. Zareba W, Lin DA: Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q.* 2003; 74(3): 291-306.
122. Zumhagen S, Stallmeyer B, Friedrich C, Eckardt L, Seebohm G, Schulze-Bahr E: Inherited long QT syndrome: clinical manifestation, genetic diagnostics, and therapy. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2012; 23(3): 211-219.