

A Síndrome Metabólica na Esquizofrenia: Uma Revisão Não Sistemática

Metabolic Syndrome in Schizophrenia: A Non-systematic Review

Marta Nascimento*[✉], Raquel Ribeiro*

RESUMO:

Introdução: A correlação entre doença mental e distúrbios metabólicos foi reconhecida há mais de um século. O debate acerca desta comorbidade em doentes esquizofrênicos intensificou-se nos últimos 20 anos, principalmente após a introdução dos Antipsicóticos Atípicos (AA), na década de 90.

Objectivos: Salientar aspectos particulares da Síndrome Metabólica (SM) nesta população, com ênfase particular na sua epidemiologia, mecanismos subjacentes e terapêutica com antipsicóticos.

Métodos: Revisão não sistemática da literatura

Resultados e Conclusões: Apesar de existirem diferenças entre os vários critérios internacionais usados na definição de síndrome metabólica, é hoje claro que os doentes com esquizofrenia constituem a população estudada com maior prevalência da doença, sendo que a sua distribuição geográfica reflete a da população geral. Ao contrário do que se pensava inicialmente, a maior vulnerabilidade destes doentes para o desenvolvimento da síndrome metabólica não se explica inteiramente pelo tratamento com antipsicóticos. Com efeito, as doenças metabólicas associadas à esquizofrenia resultam de uma interacção entre

factores hereditários, bioquímicos, hormonais e factores ambientais, onde se incluem os neurolépticos, não se explicando unicamente pelo aumento ponderal.

As alterações metabólicas induzidas por antipsicóticos são uma das maiores preocupações da psicofarmacoterapia actual. Não é clara a diferença entre os antipsicóticos típicos *vs.* atípicos no que diz respeito à sua propensão para desenvolver SM. No entanto, é consensual que a clozapina e a olanzapina ocupam um lugar cimeiro entre os AA com pior perfil metabólico.

Palavras-Chave: Esquizofrenia; Síndrome Metabólica; Antipsicóticos Típicos; Antipsicóticos Atípicos; Mortalidade Cardiovascular.

ABSTRACT:

Background: *The link between mental illness and metabolic disturbances has been recognized since the beginning of the last century. The debate concerning medical morbidity in schizophrenia intensified during the last twenty years, especially after the introduction of atypical antipsychotics.*

* Serviço de Psiquiatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE ✉ marta.cmn@gmail.com

Recebido / *Received:* 27/11/12 · Aceite / *Accepted:* 08/01/13

Aims: *To highlight some features of the metabolic syndrome in this population, specifically epidemiological data, underlying mechanisms and antipsychotic therapy.*

Methods: *Non-systematic review of literature.*

Results and Conclusions: *Despite the different criteria used for the definition of metabolic syndrome, it is clear today that the schizophrenic population has the highest rate of metabolic syndrome. Additionally, the prevalence of the metabolic syndrome in this population demonstrates a geographical distribution similar to the general population. Although it hasn't been recognized for years, schizophrenic patients' vulnerability to develop metabolic disturbances isn't entirely related to antipsychotic therapy. Actually, it results from an interaction of multiple factors, including hereditary, genetic, biochemical and environmental ones (which include antipsychotic therapy). Moreover, they are not exclusively explained by weight gain.*

Metabolic disturbances are one of the main concerns related to general psychopharmacology. The differences between typical and atypical antipsychotics in terms of metabolic syndrome are not completely established. However, clozapine and olanzapine are recognized to have the worst metabolic profile, amongst all atypical antipsychotics.

Key-Words: *Schizophrenia; Metabolic Syndrome; Typical Antipsychotics; Atypical Antipsychotics; Diabetes; Cardiovascular Mortality.*

INTRODUÇÃO

A correlação entre doença mental e distúrbios metabólicos foi reconhecida há mais de um século – o psiquiatra inglês, Henry Maudsley (1835 – 1918) foi possivelmente, o primeiro autor a introduzir o tópico, ao descrever uma maior frequência de diabetes mellitus (DM) em familiares de indivíduos com doença mental¹. Este aspecto foi corroborado por estudos mais recentes que encontraram uma prevalência de DM de 19 – 31% nos familiares de doentes esquizofrênicos².

A introdução da clorpromazina, em 1952, marcou o início de uma nova era no tratamento das perturbações psicóticas, mas rapidamente foi conhecido o seu potencial diabetogênico³. Na verdade, já na era pré-farmacológica haviam sido descritas alterações na resposta à insulina e na tolerância à glicose em doentes esquizofrênicos⁴.

O debate em torno da comorbilidade médica associada à esquizofrenia, particularmente os distúrbios metabólicos e cardiovasculares, intensificou-se após a introdução dos antipsicóticos atípicos (AA), ao longo dos anos 90⁵. É hoje claro que os doentes com esquizofrenia constituem a população estudada com maior prevalência de síndrome metabólica (SM)⁶.

A literatura mais recente, fundamentada em estudos genéticos, bioquímicos e moleculares, parece apontar para uma maior vulnerabilidade dos doentes esquizofrênicos para desenvolver distúrbios metabólicos, independentemente da terapêutica com antipsicóticos^{7,8}. Contudo, os mecanismos subjacentes à SM na população esquizofrênica não são inteiramente compreendidos.

Apesar da ampla investigação realizada neste âmbito e embora os clínicos estejam, de um modo geral, familiarizados com esta problemática, a abordagem e diagnóstico da SM continuam a ser subvalorizados.

OBJECTIVOS

Ao longo deste trabalho vamos debruçar-nos sobre a definição e mecanismos etiopatogénicos da SM na população de doentes esquizofrénicos, aspectos epidemiológicos da mesma e a sua relação com a terapêutica com antipsicóticos.

MATERIAL E MÉTODOS

Os autores efetuaram uma revisão não sistemática da literatura através da consulta das bases de dados electrónicas - PUBmed e b-on. Foram pesquisados estudos escritos em inglês, português, espanhol e francês.

Foram pesquisados ensaios clínicos, randomizados ou não, utilizando as seguintes palavras-chave: *metabolic syndrome, schizophrenia, antipsychotics*. Foram excluídos ensaios clínicos que incluíssem doentes com perturbação afectiva bipolar.

Incluíram-se também artigos de revisão, sistemática ou não, subordinados às seguintes palavras-chave: *metabolic syndrome, schizophrenia, antipsychotics, mechanisms, management, treatment*.

RESULTADOS:

Síndrome Metabólica: Definição

Não existe uma única definição da SM. É hoje consensual que se trata de um conceito arbitrário

mas útil, com um forte valor preditivo, que permite identificar indivíduos em risco de desenvolver diabetes e/ou doença cardiovascular, e que é usado como um ponto de referência para iniciar intervenções que reduzam esse risco⁹.

Com efeito, a SM identifica uma constelação de factores, que são de risco para o desenvolvimento de doença metabólica crónica e de doença cardiovascular¹⁰ e que têm como denominador comum a resistência à insulina¹¹. Cada um deles é um factor de risco independente e, quando associados, os seus efeitos são aditivos¹².

Os factores chave da SM incluem a obesidade central, alterações na homeostase da glicose, hipertensão arterial, e dislipidemia¹¹.

Entre as várias definições de SM, a mais usada é a que utiliza os critérios ATP III ou os critérios NCEP (*Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults - Adult Treatment Panel III*)¹³. Posteriormente, a Associação Americana do Coração reviu estes critérios tendo reduzido o limiar da glicemia em jejum para 100mg/dl (ATP III-A)^{14,15}.

Outra definição provém da Organização Mundial de Saúde, usualmente abreviada como os critérios WHO^{16,17} e, embora sendo das mais citadas, inclui critérios de difícil aplicação prática.

Os critérios WHO diferem dos critérios NCEP pelo facto de requererem a presença de alterações na regulação da glucose. Ambas as definições incluem critérios de obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, baixos níveis de colesterol HDL e hipertensão arterial.

Uma definição que surgiu mais recentemente foi a da Federação Internacional de

Diabetes (IDF)¹⁴, que releva a importância do perímetro abdominal e usa critérios mais estritos e específicos para a etnia/raça (Quadro I).

Quadro I: Critérios Internacionais para a definição de Síndrome Metabólica.

Critérios Internacionais para a definição de Síndrome Metabólica			
Factor de Risco	NCEP/ATP III*	WHO**	IDF***
	Presença de 3 ou mais factores de risco.	Alterações no metabolismo glicídico mais 2 factores de risco.	Alterações do Perímetro Abdominal mais 2 factores de risco
Obesidade Abdominal	Perímetro Abdominal: Homens: > 102 cm Mulheres: > 88 cm	IMC >30 kg/m ² e/ou Relação Cintura – Anca: Homens: > 0,90 Mulheres: >0,85	Perímetro Abdominal: Homens: ≥ 94 cm (Europeus) ≥ 90 cm (Asiáticos) Mulheres: ≥ 80 cm.
Triglicéridos	≥150 mg/dL (1,695 mmol/L)	≥ 150 mg/dL (1,695 mmol/L)	≥ 150 mg/dL (1,695 mmol/L)
HDL - Colesterol	Homens: <40 mg/dL (1,036 mmol/L); Mulheres: < 50 mg/dL (1,295 mmol/L)	Homens: < 35 mg/dL (0,9 mmol/L); Mulheres: < 39 mg/dL (1,0 mmol/L)	Homens: <40 mg/dL (1,036 mmol/L); Mulheres: < 50 mg/dL (1,295 mmol/L)
Pressão Arterial	≥ 130/85 mmHg ou tratamento com medicação antihipertensora	≥ 140/90 mmHg ou tratamento com medicação antihipertensora	≥ 130/85 mmHg ou tratamento com medicação antihipertensora
Glicemia em Jejum	≥ 110 mg/dL (5,5 mmol/L) ou tratamento com ADO/ Insulina	Diabetes Mellitus ou Intolerância à glicose ou Aumento da glicemia em jejum ou Resistência à insulina	≥ 100 mg/dL (5,5 mmol/L) ou tratamento com ADO/ Insulina
Outros	-	Excreção urinária de Albumina ≥ 20 mcg/min ou Ratio Albumina/Creatinina ≥ 30 mg/g	-

Como se constata, as classificações divergem porque valorizam diferentes critérios, utilizam valores distintos de parâmetros analíticos (p. ex: tensão arterial ou glicemia em jejum) e porque algumas particularizam aspectos rela-

cionados com raça/etnia, história familiar ou atividade física.

Apesar do esforço das diversas classificações em incluir critérios acurados na definição de SM, a Associação Americana de Diabetes e a

Associação Europeia para o estudo da diabetes, advogam que a SM está definida de forma imprecisa, existindo incertezas em relação à sua patogénese^{18,19}. Alguns autores chegam a sugerir que o valor da SM poderá ser inferior ao de outros métodos em prever o risco de DM tipo 2 ou doença cardiovascular²⁰.

Prevalência da síndrome metabólica em doentes com esquizofrenia

A prevalência da SM em doentes com esquizofrenia é significativamente superior à da população geral^{6,21}. O estudo americano CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) é, do nosso conhecimento, o maior estudo que avaliou a prevalência da SM nesta população. Nos EUA a prevalência da SM na população de doentes com esqui-

zofrenia foi de 40,9% (*vs.* 23,7% na população geral; valor $p=0.0002$)⁶. No entanto, à semelhança dos dados referentes à população geral, a prevalência da SM exibe diferenças apreciáveis consoante a região geográfica estudada^{7,22} (Quadro II). Nos EUA e no Canadá os valores de prevalência da SM em doentes com esquizofrenia são superiores aos encontrados em estudos europeus (Quadro II). Bou Khalil *et al.*, estratificaram o risco de SM nos doentes com esquizofrenia submetidos a tratamento com AA do seguinte modo: as populações de baixo risco metabólico incluem sociedades da Ásia Oriental; as de risco intermédio são constituídas por sociedades da Ásia Ocidental e América do Sul. As sociedades de elevado risco para SM são as populações Australiana, Norte-americana e Europeia²².

Quadro II: Diferenças geográficas na prevalência da síndrome metabólica (ATP III) na população esquizofrénica (Adaptado de Saddichha. *et al* 2008; Cohn *et al.* 2004; De Hert *et al.* 2006; Bobes *et al.* 2006; Mc Evoy *et al.* 2005^{86,23,24,21,6}).

Diferenças geográficas na prevalência da síndrome metabólica (ATP III) na população esquizofrénica			
País	População com esquizofrenia - Total	População com esquizofrenia - Homens	População com esquizofrenia - Mulheres
EUA	40.9%	36.0%	51.6%
Canadá	44.7%	42.6%	48.5%
Índia	10%	População masculina com maior prevalência de SM comparativamente à população feminina	
Finlândia	19%	-	-
Bélgica	28,4%	28%	29,1%
Espanha	24.6%	23.6%	27.2%

Infelizmente, não dispomos de dados publicados referentes à população portuguesa, neste âmbito. No entanto, é possível especular que tal valor se aproxime ao da população espanhola – 24.6%²¹ uma vez que constituem populações de património genético semelhante e cuja dieta mediterrânica parece conferir um efeito protector do desenvolvimento da SM.

Na população de doentes com esquizofrenia,, a SM é significativamente mais prevalente na população feminina (Quadro II), dado transversal a grande parte dos estudos publicados neste âmbito^{6,23,24}. Segundo os dados do estudo CATIE, os homens e mulheres com esquizofrenia têm um risco de 85 e 140%, respectivamente, superior ao da população geral, de desenvolver SM⁶. O aumento da prevalência da SM na população

feminina justifica-se pela maior frequência de obesidade central^{24,6}. Com efeito, entre os vários componentes da SM, o elevado perímetro abdominal e a HTA aparentam ser os mais preponderantes no diagnóstico da mesma, tanto na população americana⁶ como espanhola²⁵. Por outro lado, os doentes esquizofrénicos com SM são significativamente mais velhos e possuem maior duração da doença, comparativamente aos doentes sem SM^{25,26}.

No entanto, a duração da exposição ao tratamento com antipsicóticos não parece influenciar positivamente o risco de desenvolver a doença²⁷. Todos os parâmetros individuais que configuram a SM estão significativamente alterados na população de doentes com esquizofrenia (Quadro III).

Quadro III: Diferenças na prevalência de indicadores metabólicos entre a população geral e a população esquizofrénica. (Adaptado de: McEvoy *et al.* 2005; Goff *et al.* 2005; Ford ES *et al.* 2002^{6,87,88}).

Diferenças na prevalência de indicadores metabólicos entre a população geral e a população esquizofrénica		
	População geral (NHANES)	População Esquizofrénica (CATIE)
Síndrome metabólica	24%	41%
Obesidade central	38,6%	46,3%
Diabetes mellitus	13%	3%
↓ HDL	37,1%	52,7%
Hipertrigliceridemia	30%	48,5%
HTA	21%	27%
Consumo tabágico	35%	68%

O estudo CLAMORS é provavelmente o maior estudo europeu sobre o risco metabólico e cardiovascular nos doentes com esquizofrenia. Segundo este grupo espanhol, o aumento da

prevalência da SM na população esquizofrénica traduz-se significativamente no aumento do risco cardiovascular, incluindo o risco de doença coronária (11% *vs.* 5,3% na popula-

ção esquizofrénica sem SM; valor $p < 0,001$) e no aumento da mortalidade cardiovascular ao fim de 10 anos (1,3 vs. 0,7% na população de doentes com esquizofrenia sem SM; valor $p < 0,001$)²⁵.

Mecanismos subjacentes à síndrome metabólica nos doentes com esquizofrenia

Existe uma evidência crescente de que as doenças metabólicas associadas à esquizofrenia resultam de uma interacção entre factores hereditários e factores ambientais adversos, onde se incluem os psicofármacos²⁷.

A maior prevalência de SM em doentes com esquizofrenia explica-se então por uma causalidade multifactorial e pela confluência de aspectos relacionados com um estilo de vida sedentário, o excesso de peso ou obesidade, a

realização de dietas pouco equilibradas (com consumo excessivo de álcool e sal) e hábitos tabágicos. Foi igualmente justificada pelo menor acesso aos cuidados de saúde por parte destes doentes, a menor adesão ao tratamento das alterações metabólicas (que vão surgindo) e pelos efeitos colaterais dos medicamentos psicotrópicos²⁸.

A “escalada metabólica” é composta por diferentes estádios que precedem a doença cardiovascular e a morte prematura. As suas possíveis rampas de entrada são, por um lado, o aumento do apetite e o ganho de peso (e a consequente obesidade) e, por outro, o aumento dos triglicéridos. Estas alterações conduzem directamente à resistência à insulina, um dos patamares intermédios e nucleares nesta “escalada metabólica” (Figura 1).

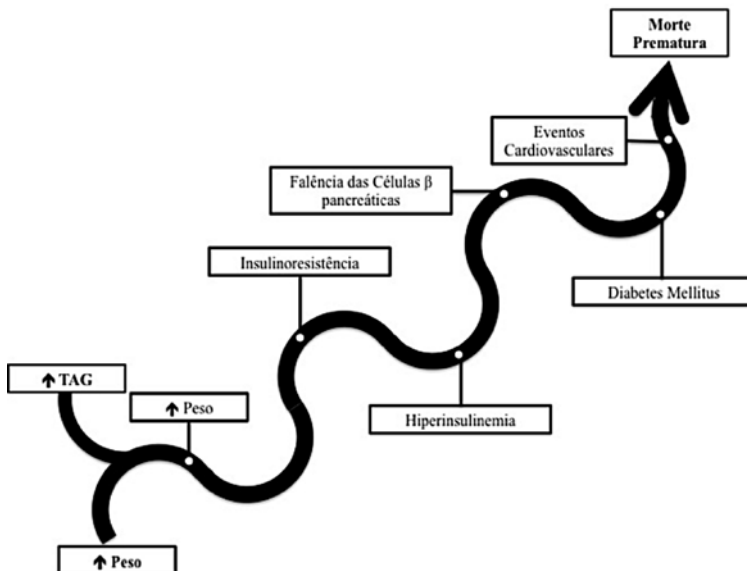


Figura 1: “Escalada Metabólica”: Diferentes estádios que precedem a doença cardiovascular e a morte prematura.

Apesar de os sintomas positivos da esquizofrenia poderem causar perda de peso, a esquizofrenia está geralmente associada a ganho ponderal^{29,30}. O mesmo concluíram estudos mais recentes realizados em doentes esquizofrénicos durante o primeiro surto psicótico, nunca medicados, ao revelarem a presença de cerca do triplo da adiposidade visceral nessa população³¹. Acresce ainda que a gordura intrabdominal é mais insulinoresistente que a periférica e, por isso, a que mais se relaciona com as consequências metabólicas.

Para o aumento de peso contribuem, em larga medida, os AA³², como constatado num estudo realizado na década de 90, que demonstrou que indivíduos medicados com antipsicóticos sofriam um aumento do *ratio* cintura-anca, indicando a acumulação de gordura abdominal³³. O aumento de peso pode ser muito variável entre pacientes que recebem tratamentos semelhantes e esta diferença não parece estar apenas relacionada com questões ambientais, mas também com diferenças biológicas entre indivíduos. Um factor consistentemente implicado é o peso inicial, revelando que o ganho ponderal é superior naqueles indivíduos que, à partida, têm menor índice de massa corporal³².

Na relação entre SM e esquizofrenia estão implicados vários mecanismos:

Relacionados com os fármacos antipsicóticos:

a) Alguns autores ligam o perfil de receptores do antipsicótico, à sua diferente capacidade para induzir ganho de peso ou outra alteração metabólica. Os receptores mais frequentemente implicados são o receptor da serotonina 2C (5HT_{2C}), o receptor da histamina (H₁), e o receptor muscarínico (M₃)³⁴⁻⁴⁰. O bloqueio

do receptor H₁ é, hipoteticamente, o mecanismo primariamente envolvido no aumento ponderal, relacionado com os antipsicóticos, pois estimula o apetite via centros hipotalâmicos⁴¹. O hipotálamo é considerado a área cerebral mais importante na manutenção da homeostase energética, na regulação do peso corporal e na regulação da ingesta alimentar; estão envolvidos nesse processo o hipotálamo ventromedial (centro da saciedade) e a área hipotalâmica lateral (centro da fome)⁴². Sabe-se que os sinais de excesso de energia são menos potentes que os sinais de defeito energético, dando origem a um processo de controle homeostático da ingesta alimentar, assimétrico, que está especialmente orientado contra a fome (mais do que contra a obesidade). O receptor serotoninérgico 2C tem sido outro foco de interesse, pois estudos em ratos permitiram inferir que o bloqueio deste receptor conduz a hiperfagia crónica o que, em última instância, culmina em obesidade e hiperinsulinemia⁴³. Também foi demonstrado que os receptores 5HT_{2C} hipotalâmicos medeiam a homeostasia da glicose, através de nervos simpáticos que activam sistemas de controle da glicemia, no tecido adiposo, músculo e fígado⁴⁴. A disrupção deste processo pelo antagonismo 5HT_{2C} pode, desta forma, alterar os níveis de glicemia. O bloqueio combinado dos receptores H₁ e 5HT_{2C} tem sido especialmente associado ao ganho de peso – por vezes muito marcado – e poderá explicar a razão pela qual fármacos como a olanzapina ou a clozapina, com alta afinidade para estes receptores, podem causar maior aumento ponderal^{35,40}. Ainda segundo alguns estudos, o antagonismo do receptor colinérgico M₃ pós-sináptico pode modular

a secreção da insulina, pois estes receptores localizam-se nas células beta pancreáticas e, quando bloqueados, reduzem a libertação da mesma⁴⁵.

b) A hiperprolactinemia induzida por alguns antipsicóticos pode alterar a sensibilidade à insulina e o *ratio* androgénios-estrogénios, promovendo a acumulação de gordura^{46,47,48}.

c) Foi demonstrada uma elevação da leptina em indivíduos sob terapêutica antipsicótica⁴⁹.

A leptina é uma hormona peptídica, libertada periféricamente a partir dos adipócitos, cuja secreção é estimulada pelo aumento da deposição de gordura. Esta actua em diversas áreas do SNC e é de elevada importância no controle de peso por parte do hipotálamo. Défices de leptina ou do seu receptor resultam em ingestão alimentar excessiva ou obesidade. Não é surpreendente que os antipsicóticos elevem a leptina, visto estes fármacos originarem deposição de gordura. Permanece por explicar o facto de não ocorrer a esperada supressão da ingesta alimentar após o aumento da leptina (que é a resposta fisiológica normal). Tal, levanta a hipótese de que o mecanismo de sinal da leptina no hipotálamo possa estar desregulado por acção destes fármacos⁵⁰. Pensa-se que a acção das drogas no bloqueio de alguns receptores (ex: 5-HT_{2C}) interaja com o efeito da leptina no hipotálamo⁵¹.

d) Outro mecanismo envolvido no ganho de peso associado aos antipsicóticos poderá estar relacionado com o aumento da lipogénese celular, devido ao incremento da actividade de enzimas envolvidas na biossíntese de ácidos gordos⁵².

e) Os AA podem ainda contribuir para a SM ao elevarem o nível de triglicéridos em jejum

e a resistência à insulina, desconhecendo-se o mecanismo subjacente a esta alteração^{52,53,54}.

f) Por fim, 25% dos esquizofrénicos com SM, sob tratamento antipsicótico, não exibem aumento ponderal ou aumento da adiposidade abdominal, o que sugere uma relação directa entre o tratamento com antipsicóticos e o desenvolvimento das alterações metabólicas⁵⁵.

Factores Genéticos:

Actualmente, o estado da arte da investigação relativa à SM em doentes esquizofrénicos centra-se no envolvimento de factores genéticos. Tal está patente no modelo explicativo relacionado com o neuropéptido BDNF (*brain derived neurotrophic factor*). O BDNF está associado a uma vasta variedade de processos relacionados com a plasticidade, crescimento e diferenciação neuronal e tem sido implicado na esquizofrenia. Sabe-se que tem também uma actividade endócrina anorexígena, o que significa que a disrupção do sinal BDNF pode gerar aumento da ingestão de alimentos e obesidade⁵⁶.

O contributo da hereditariedade para a SM comórbida nestes doentes, é demonstrada pela evidência de que a esquizofrenia por si só, é um factor de risco independente para a intolerância à glicose e para o desenvolvimento de DM 2^{57,58}. Com efeito, a prevalência de DM 2 em familiares de doentes esquizofrénicos está compreendida entre 19% a 31%, valores significativamente superiores aos encontrados na população geral, o que sugere que a esquizofrenia e a diabetes estão relacionadas, independentemente da medicação⁵⁹.

Factores perinatais:

O sofrimento perinatal é factor predisponente para o desenvolvimento de resistência à insulina⁶⁰ e também está implicado na génese da esquizofrenia.

Hipótese de hiperactivação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA)

A disfunção do eixo HPA é outro mecanismo provavelmente implicado na SM em doentes esquizofrénicos.

Achados de vários estudos mostram que os doentes esquizofrénicos têm níveis elevados de hormona libertadora de corticotropina (CRH) no líquor^{61,62} e não manifestam a esperada redução fisiológica do colesterol no período nocturno compreendido entre as 00:00h e as 04:00h⁶³. Paralelamente, estes doentes falham no teste de supressão com dexametasona (que conduz à supressão fisiológica do eixo HPA) e, em resposta à CRH administrada exogenamente, ocorre um aumento da corticotropina (ACTH) e do cortisol. Tal aponta para um défice/sub-regulação do receptor glucocorticóide tipo 2⁶⁴. A consequente hipercortisolemia conduz ao aumento da actividade da lipoproteína lipase (a enzima responsável pela deposição de gordura), em especial nos adipócitos da gordura intrabdominal. Este mecanismo poderá ser responsável pela grande quantidade de adiposidade central encontrada em doentes com primeiro surto esquizofrénico^{8,65}.

Mecanismos inflamatórios

De acordo com a evidência actual, o *stress* inflamatório inerente à própria esquizofrenia promove as alterações inaugurais no meta-

bolismo glicídico e lipídico, através de mediadores que intervêm em vias conducentes à resistência à insulina e que, consequentemente, colocam o indivíduo em risco de desenvolver obesidade e diabetes⁶⁶.

Com efeito, na esquizofrenia o sistema imune encontra-se activado, as citocinas pro-inflamatórias INF γ , TNF α e IL-6 estão aumentadas, enquanto que a IL-4 (uma citocina anti-inflamatória) está diminuída⁶⁷. A própria gordura abdominal (frequentemente aumentada nestes doentes) interage com o sistema imune, uma vez que o tecido adiposo liberta citocinas pro-inflamatórias (IL-6 e TNF α), proteínas de fase aguda e leptina. Por seu turno, a leptina, por si só, também contribui para a inflamação, pois promove a síntese de IL-6 e TNF α ⁴⁹.

O papel da inflamação nas alterações do metabolismo lipídico e glicídico relacionam-se com vias bioquímicas onde intervêm as citocinas pró-inflamatórias TNF α e IL6. O TNF α estimula a lipólise hepática, o que contribui para a dislipidemia; por outro lado, conduz a uma sub-regulação da actividade da tirosina quinase, com consequente diminuição da actividade do transportador de glucose GLUT-4 e redução do transporte de insulina nos tecidos-alvo⁶⁸. Por sua vez, a citocina IL-6 demonstrou possuir um papel na resistência à insulina nos hepatócitos⁶⁹. Estes mecanismos podem explicar o facto de doentes psicóticos não medicados (com vários anos de evolução da doença) ou que respondem mal à medicação, poderem ter maior propensão para a doença metabólica; é que o *stress* crónico associado à doença, inadequadamente tratada durante anos, pode alterar o metabolismo da glucose.

Antipsicóticos e Síndrome Metabólica

As alterações metabólicas induzidas por antipsicóticos são uma das maiores preocupações da psicofarmacoterapia actual e são geralmente avaliadas pela presença de SM⁵⁰.

a) Típicos *vs.* Atípicos: efeito diferencial no desenvolvimento de SM

Embora, classicamente, os Antipsicóticos Típicos (AT) sejam considerados fármacos de melhor perfil metabólico comparativamente aos AA⁷⁰, tal não tem sido corroborado por estudos mais recentes nesta matéria^{71,72}. Com efeito, um estudo francês (estudo METEOR) que incluiu uma população de cerca de 2300 doentes com esquizofrenia, não encontrou diferenças estatisticamente significativas em função do tratamento com antipsicóticos típicos *vs.* atípicos⁷².

De Hert e colaboradores determinaram a prevalência da síndrome metabólica em duas coortes de doentes com um primeiro episódio psicótico, tratados com antipsicóticos típicos e atípicos, respectivamente. Após um período médio de 3 anos de seguimento, a prevalência do SM era de 13,1% para os doentes tratados com AT e 30,6% para os doentes tratados com AA (valor $p=0,0013$). No mesmo estudo, quando excluídos os doentes tratados com clozapina e olanzapina, as diferenças na prevalência de SM entre as duas populações não foram estatisticamente significativas⁷⁰.

Embora existam numerosos estudos acerca das diferenças entre os vários AA, no que diz respeito ao risco metabólico, poucos contemplaram tal análise comparativa entre os vários AT. As fenotiazinas de baixa potência, designadamente a tioridazina e a clorpromazina,

foram associadas a maior risco de aumento de peso, hipertrigliceridemia e hiperglicemia, enquanto as fenotiazinas de potência intermédia/elevada (ex: perfenazina, haloperidol) aparentam ser metabolicamente neutras^{73,74}. Com efeito, Newcomer demonstrou que o risco de aumento de peso associado a AA como a clozapina e olanzapina é sensivelmente semelhante ao relacionado com o tratamento com os AT de baixa potencia - tioridazina e clorpromazina⁷⁵.

A grande heterogeneidade dos fármacos pertencentes a cada uma das classes, quanto ao seu perfil metabólico, dificulta o estabelecimento de uma relação comparativa quanto ao risco de SM dos AA *vs.* AT e pode explicar as diferenças encontradas entre os vários trabalhos.

b) Diferenças entre os AA no desenvolvimento de SM

O aumento do apetite e consequente aumento de peso explicam a maioria, mas não todas as alterações metabólicas decorrentes do uso de AA nos doentes com esquizofrenia⁵⁵.

As crianças e os adolescentes parecem ser mais sensíveis aos efeitos metabólicos dos AA, comparativamente ao grupo etário dos adultos⁷⁶. Por outro lado, a vulnerabilidade para o desenvolvimento de SM é igualmente superior nos indivíduos com primeiro surto psicótico, nunca submetidos a terapêutica com antipsicóticos⁷⁷.

O perfil metabólico dos AA exhibe variações consideráveis no que concerne aos vários factores que integram a SM. Os parâmetros mais afectados pelo tratamento com AA são: o peso, o nível de triglicéridos séricos e as medidas

de controlo glicémico. A pressão arterial e os níveis de colesterol HDL parecem ser menos afectados pela terapêutica com AA^{74,55}.

De Hert e colaboradores compararam o número de novos casos de SM em doentes com primeiro episódio psicótico, submetidos a terapêutica com antipsicóticos. A incidência de SM em doentes tratados com AA, ao fim de 3 anos, foi de 27,8%. A maior incidência de SM foi encontrada nos doentes tratados com clozapina (50%) seguida da olanzapina (41%), risperidona (12,6%), amisulpride (12,6%), quetiapina (10,2%) e aripiprazol (0%)⁷⁰.

As diferenças na propensão para o aumento de peso entre os diversos AA é sensivelmente proporcional à da SM. Todos os AA são susceptíveis de condicionar aumento do peso. No entanto, a clozapina e a olanzapina são os que mais frequentemente se associam a um aumento de peso clinicamente significativo (superior a 7%)^{78,79,80}. Ao fim de 1 ano, o aumento de peso associado à terapêutica com olanzapina pode exceder os 10kg. Um ano após a sua introdução, a quetiapina e a risperidona produzem um aumento médio de 2 a 3kg enquanto que a ziprazidona e o aripiprazol estão associados a um aumento médio de 1kg de peso⁸¹.

O perímetro abdominal é um marcador de obesidade central mais específico que o aumento do peso. O efeito relativo dos diferentes AA na modificação do perímetro abdominal é

semelhante ao encontrado para as variações de peso⁷⁴.

A influência dos AA sobre os perfis lipídico e glicídico está intimamente relacionada com o aumento do peso e com a obesidade central⁸². Com efeito, a olanzapina e a clozapina são os AA mais frequentemente associados a variações no metabolismo glicídico e lipídico. O aripiprazol e a ziprazidona não foram implicados no aumento do risco de DM 2 ou dislipidemia^{83,55}. A risperidona e a quetiapina apresentam um risco metabólico semelhante mas a quetiapina foi associada a um perfil lipídico mais desfavorável (comparativamente à risperidona), associando-se a um incremento adicional dos triglicéridos, e a maior diminuição das HDL^{74,83}. No entanto, apesar da obesidade central estar intimamente relacionada com o aumento da resistência à insulina, cerca de ¼ dos novos casos de DM associados ao uso de AA, não são explicados pelo aumento de peso^{55,82}. Paralelamente, também parece existir um efeito primário dos AA, independente do índice de massa corporal, sobre o metabolismo lipídico, particularmente dos AA clozapina e olanzapina⁸⁴. Finalmente, os AA podem induzir ou agravar uma HTA pré-existente através do seu efeito sobre o peso. Contudo, não foi encontrada uma associação consistente entre o uso de AA e o aumento/agravamento da pressão arterial⁸⁵ (Quadro IV).

Quadro IV: Influência dos antipsicóticos atípicos no desenvolvimento de distúrbios metabólicos. (Adaptado de: Drici *et al.* 2007⁸³, Mc Evoy *et al.* 2005⁶; Newcommer *et al.* 2005^{83,6,55}).

Influência dos antipsicóticos atípicos nos desenvolvimentos de distúrbios metabólicos					
	Síndrome metabólica	Aumento de peso	Perfil lipídico	Perfil glicídico	Pressão arterial
Clozapina	+++	+++	++	++	+
Olanzapina	+++	+++	++	++	+/-
Risperidona	++	++	+/-	+/-	+/-
Quetiapina	++	++	+	+/-	+/-
Aripiprazol	+/-	+	+/-	+/-	?
Ziprazidona	-	+	-	+/-	+/-
Amisulpride	++	+ / ++	?	?	?

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A abordagem dos doentes em risco de doença cardiometabólica pode ser complexa. Se por um lado existem factores não modificáveis, como a genética e a idade, existem outros que podem ser influenciados pelo manejo clínico do doente, nomeadamente através da psicoeducação para hábitos de vida saudáveis ou escolhendo um fármaco com melhor perfil metabólico.

É necessário aprofundar o conhecimento dos mecanismos farmacológicos (agonismo, antagonismo e agonismo inverso) subjacentes aos efeitos metabólicos dos neurolépticos, em indivíduos vulneráveis. Com estes avanços, poderão ser desenvolvidos fármacos com propriedades que resultem em efeitos acessórios mais vantajosos, em termos metabólicos.

Pode-se também inferir que, dada a actual preocupação com os efeitos metabólicos da medicação, a probabilidade de chegar ao mercado um novo antipsicótico, com um perfil

metabólico semelhante à olanzapina ou à clozapina, é muito baixa.

Salientamos também a importância da realização de estudos adicionais em doentes esquizofrénicos, nunca medicados, para melhor compreensão dos factores intrínsecos à própria doença que terão depois expressão metabólica. O aprofundamento dos conhecimentos genéticos abrirá portas para outras formas de actuação pois, através dos mesmos, será possível identificar indivíduos que estão em maior risco de sofrer ganho ponderal ou outro efeito metabólico adverso secundário à terapêutica. Pensamos ainda que, no futuro, poderá haver um esforço por parte das políticas de saúde mental em melhorar a acessibilidade aos cuidados de saúde daqueles com doença mental, pois a identificação apropriada e a prevenção/tratamento destas alterações metabólicas é fundamental na melhoria da saúde física destes indivíduos e no aumento da esperança média de vida.

Conflitos de Interesse / *Conflicting interests*:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / *Funding*:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The authors have declared no external funding was received for this study.

Bibliografia / *References*

1. Maudsley H. The pathology of mind. London. Mac-milan 1879; 3ª edição.
2. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R: Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1989; 1:495.
3. Charatan FBE, Barlett NG: The effect of chlorpromazine on glucose tolerance. *J Mental Sci* 1955; 191: 351 – 353.
4. Kohen D: Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry* 2004; 47: S64 – S66.
5. Jin H, Meyer JM, Jeste DV: Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res* 2004; 71 (2 - 3) 195 – 212.
6. Mc Evoy JP, Meyer JM, Goff DC *et al.*: Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 19 – 32.
7. Bou Khalil R: Metabolic syndrome in patients with schizophrenia independently from atypical antipsychotics intake. *Presse Med* 2012; 41(5): e238-43.
8. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznik R: Increased visceral fat in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab* 2002; 26, 137 – 141.
9. Meigs JB: Metabolic Syndrome: in search of a clinical role. *Diabetes Care* 2004; 27: 2761-2763.
10. Alberti KG, Zimmet P, Shaw JDF: Epidemiology Task Force consensus Group. The Metabolic Syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366 (9491): 1059-1062.
11. Citrome L: Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Psychopharm* 2005; 19:84-93.
12. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O *et al*: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the west of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-419.
13. Expert Panel on Detection and Evaluation of Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
14. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Med* 2006; 23: 469-80.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR. *et al*: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 735-52.
16. Ford ES, Gilles WH: A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two

- proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.
17. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC, Jr, Lenfant C: American Heart association; National Heart, Lung and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
 18. Gale E: The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48:679-83.
 19. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2289-304.
 20. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676-2681.
 21. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia – Garcia M, Rejas J. CLAMORS study Collaborative Group. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: Results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res* 2007; 90:162 – 173.
 22. Bou Khallil R: Atypical antipsychotic drugs, schizophrenia, and metabolic syndrome in non-Euro-American societies. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35(3): 141 – 7
 23. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G: Characterizing coronary heart disease in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004; 49(11): 753 – 760.
 24. De Hert MA, Van Winkel R, Van Eyck D *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006; 83: 87 – 93.
 25. Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia – Garcia M, Rejas J: A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: Findings from de CLAMORS study *Schizophr Res* 2008; 104: 1 – 12.
 26. Meyer JM, Nasrallah HA, Mc Evoy J *et al.* The clinical antipsychotic trials os intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: Clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res* 2005; 80: 9 – 18.
 27. O'Rahilly S: Human genetics illuminates the paths to metabolic diseases. *Nature* 2009; 462: 307-314.
 28. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C: *The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia.* *Psychol Med* 1999; 29, 697– 701.
 29. Drici MD: Influence of gender on drug-acquired long QT syndrome. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3 (suppl K): K41-K47.
 30. Kurtzhaller I, Fleischhacker WW: The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 7): 32-37.
 31. Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH: The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sci* 2004; 74: 1999-2008.
 32. Green, AI, Patel, JK, Goisman, RM, Allison, DB, Blackburn, G: Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22: 224-235.

33. Stedman T, Welham J: The distribution of adipose tissue in female inpatients receiving psychotropic drugs. *Br J Psychiatry* 1993; 162:249-250.
34. Stahl SM: *Essential Psychopharmacology*, New York: Cambridge University Press 2008; 3rd Edn.
35. Cutler A.C, Ball S, Stahl S.M.: Dosing atypical antipsychotics. *CNS Spectr* 2008; 13 (Suppl.9): 1-16.
36. Stahl SM: Neuro pharmacology of obesity: my receptors made me eat it. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:447-448.
37. Reynolds GP, Templeman LA, Zhang ZJ: The role of 5HT2C receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1021-28.
38. Silvestre JS, Prous J: Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. *Methods Find exp Clin Pharmacol* 2005; 27: 289-304.
39. Nasrallah HA: Atypical antipsychotics-induced metabolic side effect: *insights* from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 27-35.
40. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA *et al*: H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacol* 2003; 28(3): 519-526.
41. Kim SF, Huang, AS, Snowman AM, Teuscher, C, Snyder SH: Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP- kinase. *PNAS* 2007; 104: 3456-3459.
42. Hetherington AW, Ranson SW: Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec* 1940; 78: 148-172.
43. Tecott LH, Sun LM, Akana SF *et al*: Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5HT2C serotonin receptors. *Nature* 1995; 374:542-546.
44. Zhou L, Sutton GM, Rochford JJ *et al*.: Serotonin 2c receptor agonists improve type 2 diabetes via melanocortin – 4 receptor signaling pathways. *Cell Metab* 2007; 6(5) 398-405.
45. Johnson DE, Yamazaki H, Ward KM *et al*: Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets: role of muscarinic antagonism in antipsychotic-induced diabetes and hyperglycemia. 54:1552-58.
46. Torrent C, Amann B, Sánchez Moreno J *et al*: Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118:4-18
47. Rege S: Antipsychotic induced weight gain in schizophrenia: mechanisms and management. *Aust NZ. J Psychiatry* 2008; 42:369-381.
48. Henderson DC, Doraiswamy PM: Prolactin related and metabolic adverse effects of atypical antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (Suppl 1):32-44.
49. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Leste DV: Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin and adiponectin. *Schizophr Res* 2008; 100(1-3): 70-85.
50. Reynolds GP, Kirk SL: Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010; 125: 169-179.
51. Nonogaky K, Strack AM, Dallman MF *et al*: Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated seroto-

- nin 5-HT_{2C} receptor gene. *Nature Med* 1998; 4:1152-1156.
52. Vik-Mo AO, Birkenaes AB, Ferno J, Jonsdottir H, Andreassen OA, Steen VM: Increased expression of lipid biosynthesis in peripheral blood cells of olanzapine treated patients. *Intl J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:679-684.
53. Houseknecht KL, Robertson AS, Zavadoskyi W, Gibbs E.M, Johnson DE, Rollema H. Acute effects of atypical antipsychotics on whole-body insulin resistance in rats: implications for adverse metabolic effects. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:289-297.
54. Vestri HS, Maianu L, Moellering DR, Harvey WT: Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32: 765-772.
55. Newcomer JW: Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS drugs* 2005; 19 Suppl 1:1-93.
56. Lebrun R, Bariohay B, Moysse E, Jean A: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. *Anton Neurosci* 2006; 126-127:30-38.
57. Ryan MC, Collins P, Thakore JH: Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 284-9.
58. Bush C, Holt R: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 184:S67-71.
59. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R: Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1989; 1:495.
60. Hofman PL, Regan F, Jackson WE *et al*: Premature Birth and Later Insulin Resistance. *N Engl J Med* 2004; 351:2179-2186.
61. Banki CM, Bissette G, Arato M, O'Connor L, Nemeroff CB: CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 873-77.
62. Banki CM, Karmasci L, Bissette G, Nemeroff CB: CSF corticotropin releasing hormone, somatostatin and thyrotropin releasing hormone in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1992; 43:13-21.
63. Van Cauter E, Linkowsky P, Kerkhofs M *et al*: Circadian and sleep-related endocrine rhythms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 348-356 .
64. Lammers CH, Garcia-Borreguero D, Schmider J, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F: Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls. *Biol Psychiatry* 1995; 38:803-807.
65. Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH: The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sci* 2004; 74: 1999-2008.
66. Bjorntorp P: Heart and soul: *stress* and metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35(3): 172-177.
67. Kim Y-K, Myint A-M, Verkerk R, Scharpe S, Steinbusch H, Leonard B: Cytokine changes and tryptophan metabolites in medication naïve and medications-free schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 2009; 59: 123-129.
68. Halle M, Berq A, Northoff H, Keul : Importance of TNF α and leptin in obesity and insulin resistance: a hypothesis on the impact of physical exercise. *Immunol Rev* 1998; 4:77-94.

69. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA: Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51 3391-3339.
70. De Hert M, Schreurs V, Sweers K *et al*: Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008; 101:295 – 303.
71. Kraemer S, Minarzyk, Forst T, Kopf D, Hundemer HP: Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia, and metabolic changes after 3 months of treatment with antipsychotics – results from German observational study. *BMC* 2011; *Psychiatry*; 11: 173.
72. Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, De Hert M: The METEOR study: frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia. Focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26(6): 291-302.
73. Meyer JM, Koro CE: The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004; 70: 1 – 17.
74. Meyer JM, Davis VG, Goff DC *et al*: Change in metabolic parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: Prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008; 101: 273 – 286.
75. Newcomer JW: Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 Suppl 4:8-13.
76. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L: Efficacy and tolerability of second generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34: 60 – 71.
77. Pramyothin P, Khaodhiar L: Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17(5): 460-6.
78. Patel J, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, Liebermann: Metabolic profiles of second generation antipsychotics in early psychosis: Findings from the CAFE study. *Schizophr Res* 2009; 111: 9 – 16.
79. Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WVR, Pandurangi AK: Metabolic Syndrome Associated with schizophrenia and Atypical Antipsychotics. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 209 – 216.
80. Newcomer JW: The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006; 51(8): 480-91.
81. Haupt DW: Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006; 16, S149 – S155.
82. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J *et al*: Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. 2003 *Am J Psychiatry*; 160: 290 – 296.
83. Drici MD, Priori S: Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 882 – 890.
84. Birkenaes AB, Birkeland KI, Engh JA *et al*: Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *J Clin Psychiatry* 2008; 28(2): 132-7.
85. De Hert MA, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the study of Diabetes (EASD)

- and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009; 24(6): 412-24.
86. Saddicha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S: Metabolic Syndrome in first episode schizophrenia – A randomised double blind controlled, short term prospective study. *Schizophrenia Research* 2008; 101: 266 -272.
87. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP: A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005; 80(1):45-53.
88. Ford ES, Gilles HG, Dietz WH: Prevalence of the Metabolic Syndrome among US adults. *JAMA* 2002; 285 – 3.