

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO – BICOCCA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Scuola di Dottorato in Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche

Corso di Dottorato di Ricerca in Neuroscienze - XXV ciclo



**Disturbi mentali gravi e Sindrome Metabolica:
meta-analisi e studio trasversale comparativo**

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Guido Cavaletti

Tutore: Chiar.mo Prof. Massimo Clerici

Tesi di Dottorato di:

Dott. Francesco Bartoli

Matricola n. 734457

Anno accademico 2011 - 2012

INDICE

Premessa	<i>pag. 4</i>
Capitolo 1	
Background	
1.1 Mortalità dei soggetti affetti da disturbo mentale grave	<i>pag. 5</i>
1.2 Fattori di rischio cardiovascolare nei soggetti affetti da disturbo mentale grave	<i>pag. 7</i>
1.3 La sindrome metabolica	<i>pag. 10</i>
Capitolo 2	
Sindrome metabolica in soggetti affetti da disturbo mentale grave: revisione sistematica e meta-analisi	
2.1 Razionale e obiettivi	<i>pag. 14</i>
2.2 Metodi	<i>pag. 15</i>
2.3 Risultati	<i>pag. 21</i>
2.4 Discussione	<i>pag. 32</i>
Capitolo 3	
Sindrome metabolica in soggetti affetti da disturbo mentale grave: studio trasversale comparativo	
3.1 Razionale e obiettivi	<i>pag. 36</i>
3.2 Metodi	<i>pag. 37</i>
3.3 Risultati	<i>pag. 42</i>
3.4 Discussione	<i>pag. 47</i>
Capitolo 4	
Conclusioni finali	<i>pag. 52</i>
Bibliografia	<i>pag. 54</i>
Allegati	
Allegato 1 (screening dettagliato degli articoli per la meta-analisi)	<i>pag. 67</i>
Allegato 2 (form per la raccolta dati)	<i>pag. 85</i>
Sinossi	<i>pag. 86</i>

Premessa

L'associazione tra disturbi mentali gravi e sindrome metabolica, ha ricevuto, specialmente negli ultimi anni, grande attenzione nella letteratura internazionale, così come, più in generale, la tematica delle *comorbidità* in psichiatria. L'obiettivo del presente lavoro è fornire un'ampia ed esaustiva overview sul tema, che prenda spunto sia da un esame sistematico e dettagliato della letteratura, sia dai risultati emersi da uno studio sperimentale epidemiologico trasversale, condotto su una popolazione di soggetti afferenti al Servizio Psichiatrico Diagnosi e Cura (SPDC) dell'Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza, nel corso del 2011 e del 2012. A tale scopo, verranno presentati dapprima i principali dati epidemiologici riguardanti l'aspettativa di vita e la mortalità dei soggetti affetti da disturbo mentale grave, l'elevata prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare in questa popolazione, ed il possibile ruolo della sindrome metabolica in tale contesto. Al fine di quantificare in maniera aggregata i risultati che emergono dagli studi presenti in letteratura, verranno quindi presentati i dati dello studio di revisione sistematica e meta-analisi condotto, riguardante il rischio di sindrome metabolica in soggetti affetti da disturbo mentale grave. Verranno poi illustrati metodologia e risultati dello studio trasversale effettuato per stimare il rischio di sindrome metabolica in soggetti affetti da disturbo mentale grave rispetto ad un campione di soggetti privi di tale patologia. Infine, verranno discusse le principali implicazioni dal punto di vista della pratica clinica psichiatrica.

Capitolo 1

Background

1.1 Mortalità dei soggetti affetti da disturbo mentale grave

La condizione di disturbo mentale grave (*severe mental illness* o *serious mental illness* - SMI) è definita dalla presenza di una malattia psichica altamente invalidante e, per convenzione, comprende varie categorie diagnostiche, tra cui schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo delirante, disturbo schizofreniforme, disturbo psicotico NAS, disturbo bipolare e depressione con manifestazioni psicotiche (Lelliot, 1999).

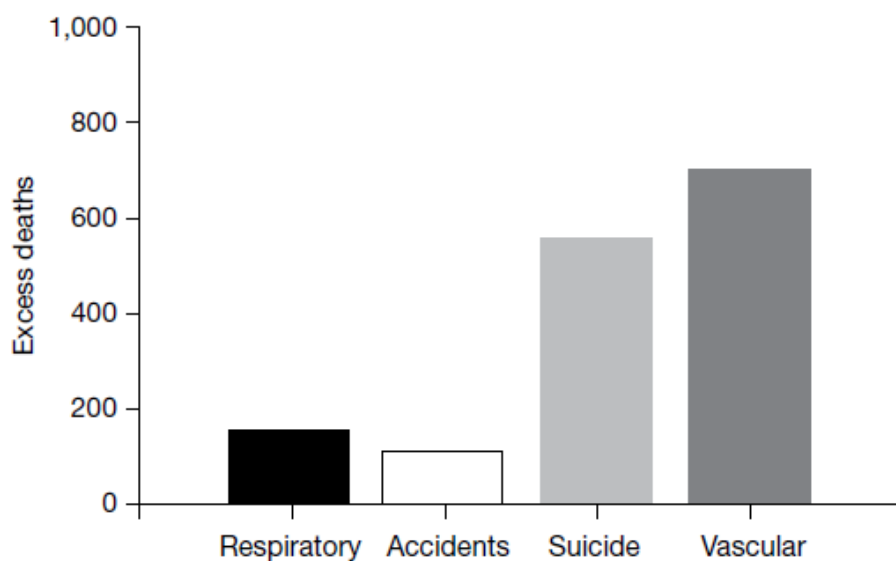
Tale condizione è associata ad un'aspettativa di vita inferiore rispetto alla popolazione generale (Capasso et al, 2008; Saha et al, 2007). L'elevata prevalenza di suicidio, malattie tumorali, infortuni / incidenti, malattie epatiche e setticemia sembrano essere alla base dell'aumentato rischio di mortalità prematura tra soggetti affetti da SMI (Piatt et al, 2010). La mortalità sembra essere elevata in entrambi i sessi a prescindere dalla specifica diagnosi clinica (Tidemalm et al, 2008).

In uno studio del 2011 è stato evidenziato come, tra soggetti affetti da SMI afferenti a Servizi Specialistici di Salute Mentale della città di Londra, quelli di sesso maschile avessero un'aspettativa di vita dagli 8.0 ai 14.6 anni in meno rispetto alla popolazione generale, mentre soggetti di sesso femminile dai 9.8 ai 17.5 anni in meno (Chang et al, 2011).

Uno studio danese del 2011 ha mostrato che gli uomini affetti da schizofrenia o disturbo bipolare avevano rispettivamente 18.7 anni e 13.6 anni in meno d'aspettativa di vita, rispetto alla popolazione generale di sesso maschile. Analoghi risultati erano emersi per le donne, con 16.3 (schizofrenia) e 12.1 anni (disturbo bipolare) d'aspettativa di vita in meno, rispetto alla popolazione generale dello stesso sesso (Laursen, 2011).

Sebbene suicidio e morti accidentali siano la causa di morte precoce in circa il 30-40% dei casi (Osby et al, 2000; Tiihonen et al, 2009), la mortalità correlata a malattie cardiovascolari sembra essere uno dei fattori principali che possano spiegare l'eccesso di mortalità in soggetti affetti da SMI (Weiner et al, 2011; figura 1.1).

Fig. 1.1 – Principali cause correlate ad eccesso di mortalità in pazienti affetti da disturbo bipolare (tratto da: Weiner et al, 2011)

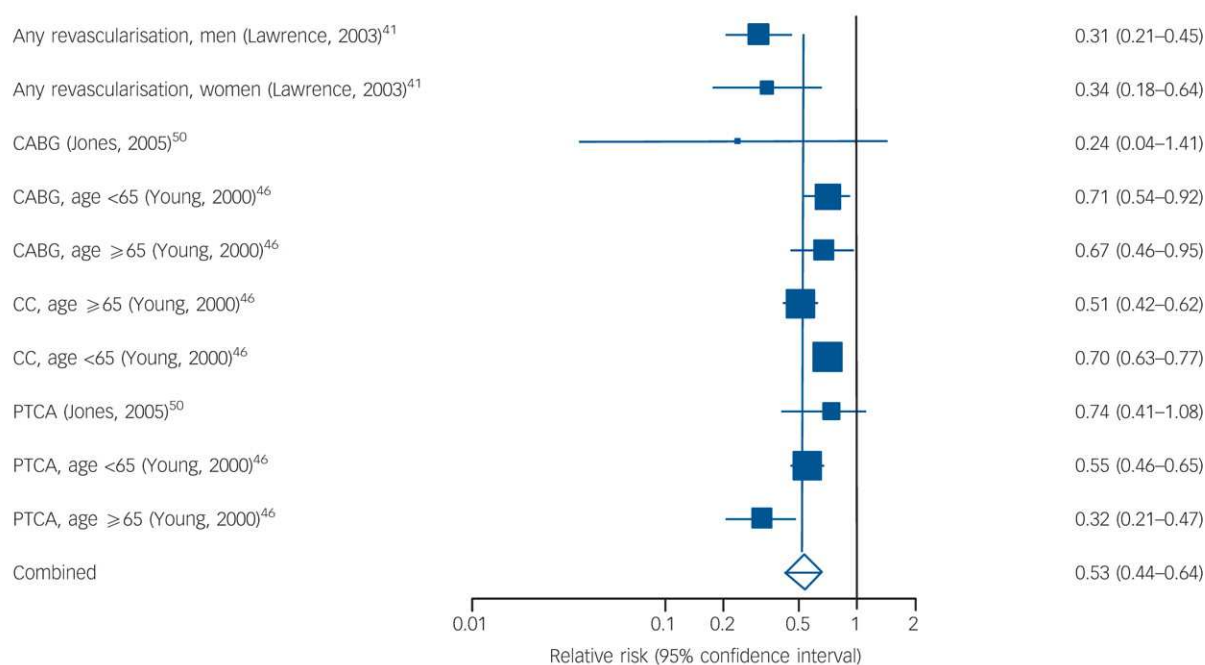


Osborn e colleghi (Osborn et al, 2007a) hanno evidenziato che l'hazard ratio (HR) di mortalità correlata a malattia coronarica in pazienti affetti da SMI, rispetto a soggetti privi di tale patologia, era di 3.2 (2.0-5.2) in soggetti d'età compresa tra 18 e 49 anni e di 1.9 (1.6-2.1) in soggetti d'età compresa tra 50 e 75 anni. Allo stesso modo, per quanto riguardava le morti correlate a stroke, il HR rimaneva elevato, assestandosi su un valore di 2.5 (con intervalli di confidenza appena al di sotto della soglia di significatività: 0.99-6.5) tra soggetti con età inferiore ai 50 anni e di 1.9 (1.5-2.4) tra soggetti d'età compresa tra 50 e 75 anni.

Una recente meta-analisi comparativa (Mitchell & Lawrence, 2011) ha messo in luce che l'elevata mortalità nei pazienti affetti da SMI potrebbe essere correlata anche alle differenti

modalità terapeutiche adottate in tali soggetti dopo una sindrome coronarica acuta. Si era evidenziato infatti come individui con malattia mentale, in particolare coloro che erano affetti da schizofrenia, subissero con molta meno probabilità rispetto alla popolazione generale una procedura cardiaca invasiva, quale bypass coronarico, cateterismo cardiaco, angioplastica coronarica percutanea (si veda figura 1.2 per dettagli).

Fig. 1.2 – Rischio Relativo di ricevere un intervento cardiaco (tratto da: Mitchell & Lawrence, 2011)

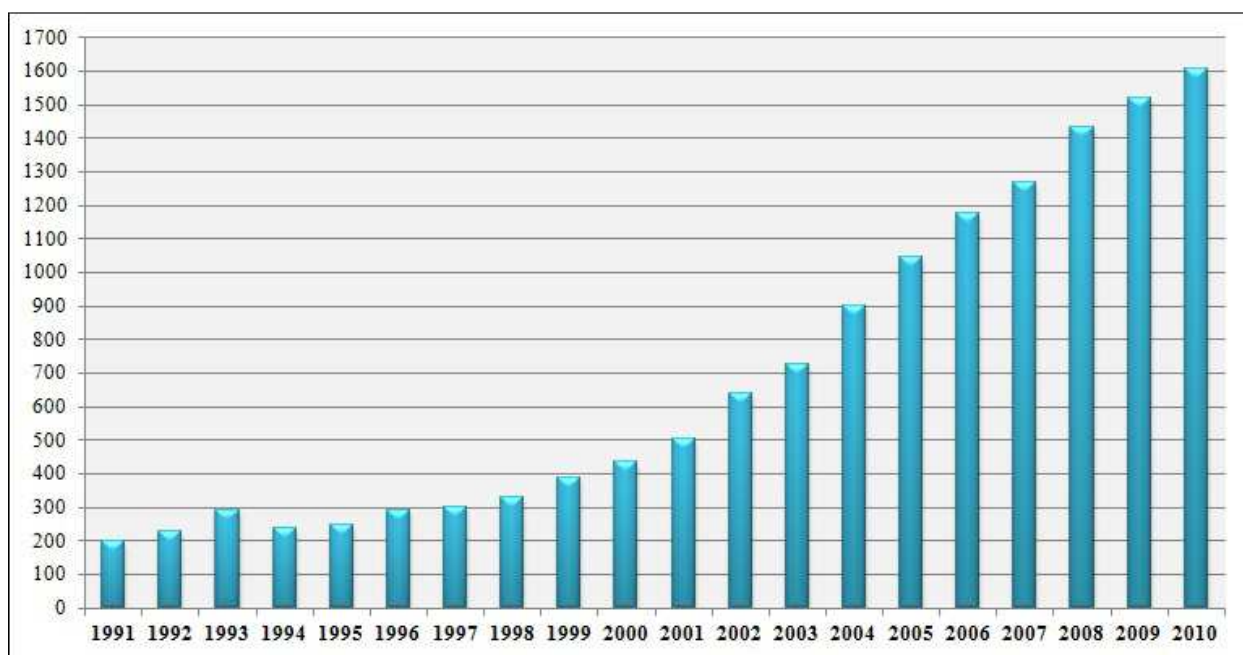


CABG: coronary artery bypass graft; CC: cardiac catheterization; PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty.

1.2 Fattori di rischio cardiovascolare nei soggetti affetti da disturbo mentale grave

L'evidenza di un'elevata mortalità cardiovascolare nei soggetti affetti da SMI ha accresciuto nel corso degli anni l'interesse nei confronti dell'associazione tra fattori di rischio cardiovascolare e patologie psichiatriche e, conseguentemente, il numero di articoli pubblicati nella letteratura internazionale sull'argomento, come si può riscontrare in figura 1.3.

Fig. 1.3 – 1991-2010: articoli pubblicati sulla relazione tra fattori di rischio cardiovascolare e disturbi psichiatrici



Ricerca combinata di termini correlati ai fattori di rischio cardiovascolare ("hypertriglyceridemia", "dyslipidemia", "diabetes", "obesity") con termini correlati ai disturbi psichiatrici ("schizophrenia", "bipolar", "mental disorder"). Fonte: Pubmed

L'elevata prevalenza dei disturbi cardiovascolari nei pazienti con SMI è di probabile origine multi-fattoriale e riguarda una serie di fattori di rischio, comunemente considerati modificabili, tra cui il fumo, la cattiva alimentazione, l'obesità, la mancanza di esercizio fisico, l'eccessiva assunzione di alcol, il diabete, la dislipidemia (Yusuf et al, 2004; Osborn et al, 2008; Bobes et al, 2010), oltre allo stress psicosociale (Rosengren et al, 2004). Inoltre, gli effetti collaterali metabolici dei farmaci antipsicotici, in particolar modo quelli di seconda generazione, possono essere correlati all'aumento di una serie di anomalie, come aumento di peso, diabete, iperglicemia e dislipidemia (Newcomer et al, 2005). In tabella 1.I sono illustrati i principali effetti avversi di tipo metabolico dei farmaci antipsicotici di nuova generazione, basati sul *Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes* (ADA, APA, AACE, NAASO, 2004).

Tab. 1.1 – Farmaci antipsicotici di nuova generazione ed effetti collaterali metabolici (tratto da: Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes, 2004)

Farmaco	Aumento di peso	Diabete	Peggioramento del profilo lipidico
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidone	++	D	D
Quetiapina	++	D	D
Aripiprazolo*	+/-	-	-
Ziprasidone*	+/-	-	-

+ = aumento del rischio

- = nessun effetto sul rischio

RD = risultati discrepanti

*Valutazione solo su pochi dati a lungo termine

L'abitudine al fumo di tabacco è un fattore di rischio cardiovascolare ben noto ed è altamente frequente nei pazienti affetti da SMI. Come emerso in una revisione del 2005 (de Leon & Diaz, 2005), la prevalenza del fumo tra soggetti affetti da schizofrenia supera di gran lunga quella della popolazione generale (OR: 5.9 [4.9-5.7]).

Una meta-analisi del 2008 (Osborn et al, 2008) ha analizzato l'entità dell'associazione dei principali fattori di rischio cardiovascolare nei soggetti affetti da SMI. E' emerso tra gli SMI un rischio relativo all'incirca doppio (1.70 [1.21, 2.37]) di essere affetti da diabete rispetto a soggetti privi di tale patologia. Non erano emerse invece differenze statisticamente significative per quel che riguardava l'ipertensione arteriosa (RR: 1.11 [0.91- 1.35]) e la differenza media standardizzata dei livelli ematici di colesterolo totale (-0.10 [-0.55-0.36]).

Smith e colleghi (Smith et al, 2008) hanno condotto una revisione sistematica e meta-analisi con l'obiettivo di analizzare l'associazione tra terapia antipsicotica e rischio di diabete. E' emerso che, tra i soggetti affetti da schizofrenia, coloro che erano in terapia con farmaci antipsicotici atipici avevano un rischio maggiore di avere in comorbilità diabete (1.32 [1.15-1.51]) rispetto a coloro che erano in trattamento con un farmaco di vecchia generazione.

Anche SMI e obesità sono risultati fortemente associati (De Hert et al, 2011). Soggetti affetti da SMI sono, rispetto alla popolazione generale, a maggior rischio di essere in sovrappeso ($BMI \geq 25$ e <30), obesi ($BMI \geq 30$) o positivi per obesità addominale (circonferenza addominale ≥ 102 cm negli uomini e ≥ 88 cm nelle donne). Il rischio dei soggetti con SMI di sviluppare obesità rispetto alla popolazione generale risulterebbe aumentato di 1.2-1.8 volte nei soggetti affetti da depressione, di 1.5-2.3 volte nei soggetti affetti da disturbo bipolare, di 3.5 volte nei soggetti affetti da schizofrenia (Parks & Radke, 2008).

L'impatto del rischio cardiovascolare in soggetti affetti da SMI è accentuato dal fatto che spesso i fattori di rischio per tale condizione non vengono diagnosticati e, pertanto, non sono trattati (Newcomer & Hennekens, 2007). Recenti studi (Vanderlip et al, 2012; Bernardo et al, 2009) hanno evidenziato che importanti fattori di rischio cardiovascolare - per esempio la dislipidemia - spesso non vengono diagnosticati, e che uno stile di vita eccessivamente sedentario non viene riconosciuto come fattore di rischio nella pratica clinica psichiatrica. Uno studio del 2006 su dati di soggetti affetti da schizofrenia reclutati per i Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE), ha messo in luce un tasso di mancato trattamento farmacologico del 30.2% dei casi di diabete, del 62.4% dei casi di ipertensione, del 88.0% per dislipidemia (Nasrallah et al, 2006). I risultati di uno studio di coorte del 2008 (Morrato et al, 2008) hanno messo in evidenza come meno del 20% degli individui che avevano cominciato il trattamento con antipsicotici atipici avesse ricevuto come screening un test per la valutazione della glicemia e meno del 10% un test per la valutazione dei lipidi.

1.3 La sindrome metabolica

Negli ultimi anni c'è stato un crescente interesse nei confronti della sindrome metabolica (*metabolic syndrome* - MS) e del ruolo che questa può avere nell'aumentare il rischio di mortalità nei soggetti affetti da SMI (Toalson et al, 2004).

La MS, nota anche come sindrome da insulino-resistenza e sindrome metabolica X (Reaven, 1988; Reaven, 1993), è una malattia complessa caratterizzata da un insieme di fattori di rischio cardiovascolare, tra cui obesità, dislipidemia ed elevati livelli di pressione arteriosa e di glicemia. Diverse classificazioni diagnostiche per la MS sono state proposte (Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults, 2002; Grundy et al, 2005; Alberti et al, 2005; Alberti & Zimmet, 1998), le principali delle quali sono riassunte in tabella 1.II.

Tab. 1.II – Criteri diagnostici di MS

	NCEP ATP III Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults, 2002	AHA NHLBI Grundy et al, 2005	IDF Alberti et al, 2005	WHO Alberti & Zimmet, 1998
	Almeno tre dei seguenti fattori:	Almeno tre dei seguenti fattori:	Criterio #1 con almeno due ulteriori criteri:	Criterio #3 con almeno due ulteriori criteri:
#1	Circonferenza addominale >102cm negli uomini e >88 cm nelle donne	Circonferenza addominale >102cm negli uomini e >88 cm nelle donne	Circonferenza addominale >94cm negli uomini e >80 cm nelle donne	BMI >30 kg/m ² e/o rapporto vita/fianchi (WHR) >0.9 negli uomini e >0.85 nelle donne
#2	≥130/85mmHg	≥130/85mmHg oppure terapia con un farmaco antiipertensivo	≥130/85mmHg oppure terapia con un farmaco antiipertensivo	≥140/90 mmHg oppure terapia con un farmaco antiipertensivo
#3	Glicemia a digiuno ≥110 mg/dL	Glicemia a digiuno ≥100 mg/dL o terapia con un farmaco per il diabete	Glicemia a digiuno ≥100 mg/dL o diabete di tipo 2 precedentemente diagnosticato	Insulino-resistenza, diabete di tipo 2 o intolleranza glucidica
#4	Trigliceridemia ≥150 mg/dL	Trigliceridemia ≥150 mg/dL o terapia con un farmaco per l'ipertrigliceridemia	Trigliceridemia ≥150 mg/dL o terapia con un farmaco per l'ipertrigliceridemia	Trigliceridemia ≥150 mg/dL
#5	Colesterolo HDL <50 mg/dL nelle donne e <40 mg/dL negli uomini	Colesterolo HDL <50 mg/dL nelle donne e <40 mg/dL negli uomini o terapia con un farmaco per i bassi livelli di HDL	Colesterolo HDL <50 mg/dL nelle donne e <40 mg/dL negli uomini o terapia con un farmaco per i bassi livelli di HDL	Colesterolo HDL <39 mg/dL nelle donne e <35 mg/dL negli uomini
#6				Escrezione dell'albumina urinaria ≥20 µg/min o rapporto albumina:creatinina ≥30 mg/g

La definizione di MS dell'Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP ATP III) è la più frequentemente utilizzata. Sono state inoltre proposte versioni modificate dell'ATP III sulla base di caratteristiche specifiche relative a diversi gruppi etnici: ad esempio, Tan e colleghi (Tan et al, 2004) hanno stabilito che i criteri dell'ATP III criteri applicati agli asiatici sottovalutavano il numero reale di soggetti a rischio e pertanto hanno proposto come criterio più appropriato per l'obesità addominale in questa popolazione valori-range per la circonferenza vita > 80 cm nelle donne e > 90 cm negli uomini.

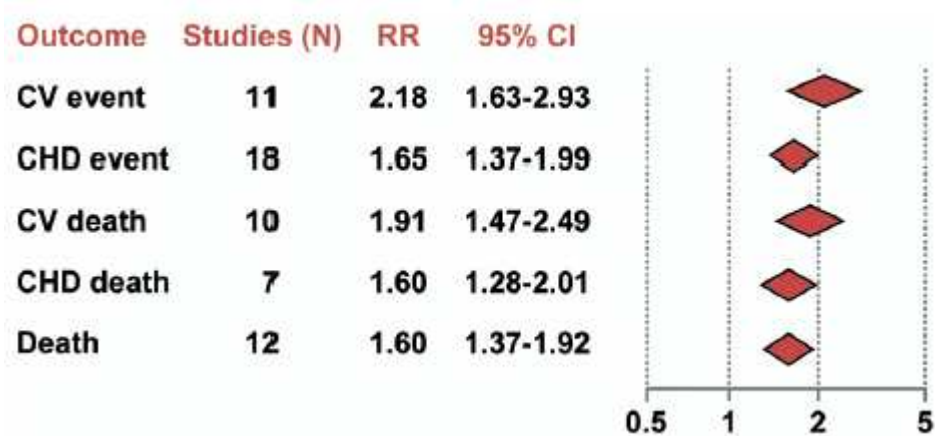
Una prevalenza relativamente elevata di MS è un fenomeno a carattere mondiale: nella maggior parte dei paesi la prevalenza di MS nella popolazione adulta è compresa tra il 20% ed il 30% (Grundy, 2008). La prevalenza corretta per età tra gli adulti statunitensi di età maggiore di 20 anni è di circa il 24% (Ford et al, 2002). Dati più recenti hanno mostrato una prevalenza consistentemente superiore (circa il 35%) (Ford, 2005). In Europa, la prevalenza standardizzata per età di MS in soggetti non diabetici è leggermente più elevata negli uomini (15.7%) rispetto alle donne (14.2%) (Hu et al, 2004). Sulla base della definizione della WHO, la MS è presente nel 7-36% degli uomini e nel 5-22% delle donne nella fascia d'età compresa tra i 40 ei 55 anni (Balkau et al, 2002). I dati di prevalenza di MS sembrano variare se si considerano popolazioni nord-europee (p.e. Hildrum et al, 2007; Hu et al, 2008) o sud-europee (p.e. Perez-Jimenez et al, 2006; Panagiotakos et al, 2004). Alcuni dati di prevalenza sono disponibili anche su popolazioni italiane. Lo studio di Mancina e colleghi (Mancina et al, 2007) su una popolazione di soggetti del Nord Italia, d'età compresa tra i 25 ed i 74 anni, ha evidenziato una prevalenza globale di MS del 16.2%. Miccoli e colleghi (Miccoli et al, 2005) hanno stimato che in Italia sono affetti da MS circa 3.6 milioni di donne e 3 milioni di uomini.

La MS è stata associata ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e diabete, e pertanto rappresenta un importante fattore di rischio di mortalità. A tal proposito, Isomaa e colleghi (Isomaa et al, 2001) hanno mostrato nei soggetti affetti da MS un rischio 3 volte più alto rischio di malattia coronarica e di ictus. Lakka e colleghi (Lakka et al, 2002) hanno messo in luce come

la MS fosse associata ad una mortalità per malattie cardiovascolari 2.6-3.0 volte superiore e ad una mortalità generale 1.9-2.1 volte maggiore.

Una meta-analisi del 2007 (Gami et al, 2007), condotta su 37 studi che avevano preso in considerazione 43 coorti per un totale di 172.573 soggetti, ha mostrato un rischio relativo per eventi cardiovascolari e morte di 1.78 (1.58-2.00) tra soggetti affetti da MS (per risultati specifici, si veda figura 1.4).

Fig. 1.4 – MS e eventi cardiovascolari: Rischio Relativo per outcome specifici (tratto da: Gami et al, 2007)



CV = cardiovascolare; CHD = malattia coronarica.

Capitolo 2

Sindrome metabolica in soggetti affetti da disturbo mentale grave: revisione sistematica e meta-analisi

2.1 Razionale e obiettivi

Alcune meta-analisi hanno mostrato elevati livelli di MS tra soggetti affetti da disturbi psichiatrici. Una revisione sulla relazione tra MS e depressione, per esempio, ne ha messo in evidenza la natura bidirezionale (Pan et al, 2012): la depressione era un fattore di rischio predittivo di MS (OR = 1.52 [1.20-1.91]) e, parallelamente, la MS era un fattore predittivo per la depressione (OR = 1.49 [1.19-1.87]). Una recente meta-analisi ha evidenziato una prevalenza complessiva di MS del 32.5% (30.1% - 35.5%) in adulti affetti da schizofrenia o altri disturbi psicotici (Mitchell et al, 2011). Dati su pazienti affetti da disturbo bipolare mostrano livelli di prevalenza variabili tra il 17% ed il 67% (McIntyre et al, 2010; Grover et al, 2012).

Le prevalenze in soggetti affetti da SMI potrebbero essere pertanto più elevate rispetto a quelle riscontrate su dati di popolazione generale, che, a seconda dell'area geografica, del setting di reclutamento, della definizione di MS utilizzata, come illustrato nel capitolo precedente, variano da circa il 14% al 40% (p.e. Ford et al, 2002; Ford, 2005; Grundy, 2008; Hildrum et al, 2007; Hu et al, 2004 e 2008; Mancina et al, 2007; Panagiotakos et al, 2004; Perez-Jimenez et al, 2006).

Tuttavia, non sono presenti in letteratura meta-analisi che abbiano stimato sistematicamente il livello d'associazione tra SMI e MS, rispetto a quello nella popolazione generale. Nell'unico studio presente sul tema (Osborn et al, 2008), a causa della mancanza di un numero sufficiente di evidenze a disposizione (solo cinque articoli erano stati inclusi e, tra questi, tre articoli non avevano dati adeguati per essere analizzati meta-analiticamente), non era stato possibile calcolare il rischio *pooled* di MS.

L'obiettivo primario di questa revisione sistematica e meta-analisi è pertanto stimare il rischio tra i soggetti affetti da SMI, rispetto a soggetti privi di tale diagnosi, di essere affetti da MS.

Il secondo obiettivo è quello di determinare lo specifico livello d'associazione per ogni singolo sottocomponente della MS (obesità addominale, ipertensione, iperglicemia, bassi livelli di HDL e ipertrigliceridemia), al fine di stabilire quali, tra i singoli criteri, siano più frequenti e abbiano pertanto un peso maggiore nel determinare la MS tra i soggetti affetti da SMI.

2.2 Metodi

Questa revisione sistematica e meta-analisi è stata realizzata seguendo i criteri del "Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) Statement (Stroup et al, 2000) e del "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses" (PRISMA) Statement (Moher et al, 2009).

Criteri di inclusione

Sono stati inclusi tutti gli studi osservazionali (cross-sectional, case-control, di coorte), in cui erano disponibili:

(1) i dati di prevalenza di MS in un gruppo di soggetti affetti da SMI o da almeno una delle seguenti diagnosi, in accordo con i criteri di classificazione del DSM-IV-TR (APA, 2000):

- schizofrenia;
- disturbo schizofreniforme;
- disturbo delirante;
- disturbo schizoaffettivo;
- psicosi NAS;
- disturbo bipolare;
- disturbo depressivo maggiore con manifestazioni psicotiche.

(2) i dati di prevalenza di MS in un gruppo di controllo privo di SMI e altri disturbi psichiatrici.

Nessun limite di lingua o di data di pubblicazione è stato impostato.

Sono stati esclusi gli articoli con le seguenti caratteristiche:

- mancanza di un gruppo di controllo di soggetti non affetti da patologia psichiatrica;
- incompletezza dei dati (p.e. presenza dei dati di prevalenza solo in uno dei due campioni);
- utilizzo di dati da campioni di soggetti già utilizzati in studi precedenti (così da evitare la duplicazione dei risultati);
- inadeguatezza dei metodi utilizzati per rilevare la presenza di MS (p.e. utilizzo di metodi non standardizzati per la diagnosi e/o rischio molto elevato di imprecisione nell'*assessment*);
- non adeguatezza dei risultati ai fini della meta-analisi (p.e. presenza di misure corrette per *confounders* senza la possibilità di dedurre i dati grezzi).

Gli studi che presentavano anche dati di prevalenza riguardanti obesità addominale, bassi livelli di colesterolo HDL, alti livelli di trigliceridi, alti livelli di pressione arteriosa, alti livelli di glicemia, sia in un gruppo di soggetti affetti da SMI che in un gruppo di controllo privo di tale patologia, sono stati inclusi per le meta-analisi secondarie di ogni singolo componente di MS.

Strategia di ricerca

Per la ricerca degli articoli sono stati utilizzati i database elettronici PubMed e Embase. Le *search phrases* combinavano termini relativi alla SMI con termini correlati alla MS. Sono stati inclusi ed "esplosi" i *thesaurus* più rilevanti correlati alla SMI ("schizophrenia", "bipolar disorder", "psychotic disorder"). I termini generici "mental disorder", come termine MeSH, o "mental disease", come termine indice Emtree, sono stati utilizzati per aumentare la sensibilità della ricerca. Inoltre, sinonimi dei termini *thesaurus* sono stati utilizzati per la ricerca libera nei titoli e negli abstract degli articoli. Strategie identiche sono state applicate per i termini correlati alla MS: sono state pertanto combinate voci *thesaurus* (ad esempio, "Metabolic Syndrome X",

come termine MeSH) e parole e sinonimi correlati per la ricerca libera nei titoli e negli abstract. La strategia di ricerca completa è dettagliata in figura 2.1.

Fig. 2.1 – Strategia di ricerca su PubMed e Embase (ultimo aggiornamento 05/09/2012)

PubMed

```
((("Bipolar Disorder"[Mesh]) OR (bipolar*[Title/Abstract] OR mania*[Title/Abstract] OR manic*[Title/Abstract] OR hypoman*[Title/Abstract])) OR (("Schizophrenia"[Mesh] OR ("Schizophrenia, Paranoid"[Mesh]) OR (schizophreni*[Title/Abstract] OR schizoaffecti*[Title/Abstract])) OR (("Psychotic Disorders"[Mesh]) OR (psychot*[Title/Abstract] OR psychos*[Title/Abstract])) OR (("Mental Disorders"[Mesh]) OR (mental disorder*[Title/Abstract] OR mental illness*[Title/Abstract])) AND (("Metabolic Syndrome X"[Mesh]) OR (metabolic syndrome*[Title/Abstract] OR cardiometabolic syndrome*[Title/Abstract] OR insulin resistance syndrome*[Title/Abstract] OR Reaven*[Title/Abstract])) AND (Humans[Mesh] AND ("1"[Pdat] : "2012/09/05"[Pdat])))
```

Embase

```
'bipolar disorder'/exp OR bipolar:ab,ti OR mani*:ab,ti OR 'schizophrenia'/exp OR schizophreni*:ab,ti OR schizoaffecti*:ab,ti OR 'psychosis'/exp OR psychot*:ab,ti OR psychos*:ab,ti OR 'mental disease'/exp AND ('metabolic syndrome x'/exp OR metabolic*syn*drome*:ab,ti OR cardiometabolic*syn*drome*:ab,ti) AND [humans]/lim
```

Raccolta dati

E' stato eseguito uno screening preliminare che prevedeva la lettura dei titoli degli articoli e, se necessario, degli abstract, in modo da includere tutti i paper potenzialmente rilevanti. Dopo il primo screening, è stato recuperato il testo integrale degli studi potenzialmente rilevanti, al fine di verificarne definitivamente l'eleggibilità, sulla base dei criteri d'inclusione. Allo stesso tempo, è stata effettuata la traduzione di articoli che non erano né in lingua inglese né in lingua italiana, al fine di stabilirne la rilevanza. In caso di dubbi sulla corretta interpretazione dei dati, è stato contattato direttamente l'autore del paper.

Per l'estrazione dei dati, è stata costruita una griglia specifica su un file Excel. Da ogni studio incluso, sono state estratte le seguenti informazioni:

- anno di pubblicazione;
- Paese in cui lo studio è stato effettuato;
- disegno dello studio;
- dimensioni del campione SMI e del gruppo di controllo;

- caratteristiche demografiche;
- setting di reclutamento;
- definizione delle strategie diagnostiche di MS utilizzate;
- prevalenza di MS nei soggetti affetti da SMI e nel gruppo di controllo;
- prevalenza delle alterazioni nelle sottocomponenti di MS in entrambi i campioni (se disponibili).

Per gli studi che riportavano dati di prevalenza di MS basati su più di una definizione di MS, i dati inclusi per la meta-analisi hanno seguito il seguente ordine gerarchico:

- a) criteri NCEP / ATP III adattati alle caratteristiche etniche;
- b) criteri NCEP / ATP III;
- c) criteri AHA / NHLBI;
- d) criteri IDF;
- e) criteri WHO;
- f) altri.

Inoltre, nel caso di studi prospettici in cui i dati di prevalenza di MS venivano mostrati sia al baseline che al follow-up, i dati utilizzati per la meta-analisi sono stati quelli al baseline, così da aumentare la comparabilità tra studi longitudinali e trasversali.

Se l'esatto numero di casi di MS non era riportato nel paper, esso è stato dedotto dalle percentuali. Nel caso in cui alcune informazioni presenti nell'articolo non erano chiare o erano ambigue, oppure i dati numerici non erano deducibili dalle percentuali o erano solo rappresentati graficamente, l'autore dell'articolo è stato contattato via mail per i chiarimenti necessari.

Bias e valutazione della qualità

E' stata eseguita una valutazione dei potenziali bias presenti negli studi inclusi. E' noto, infatti, che i bias spesso influiscono in maniera significativa sulla qualità dei risultati degli studi osservazionali (Egger et al, 1998; Grimes & Schulz, 2002),

In particolare, è stata effettuata una valutazione di base della qualità degli studi inclusi, che prendesse in considerazione le seguenti possibili fonti di bias: una *bassa comparabilità* dei campioni, il *rischio di sottostima* della reale prevalenza di MS, l'*healthy volunteer effect*.

E' stata accertata una *bassa comparabilità* tra i campioni presi in esame nei casi in cui il campione di controllo non era stato direttamente reclutato, bensì derivato da studi di popolazione generale precedentemente pubblicati. Infatti è presumibile che l'utilizzo, come gruppi di controllo, di popolazioni provenienti da altri studi, quindi analizzate in tempi e setting differenti e con modalità di reclutamento e metodi diagnostici diversi rispetto al gruppo indice, renda eccessivamente disomogenee natura e caratteristiche dei due campioni messi a confronto (Stang, 2010).

Un *rischio di sottostima* della prevalenza di MS nella popolazione presa in esame è stato accertato nei seguenti casi:

- estrapolazione dei dati riguardanti la MS da *database clinici*, senza pertanto una misurazione diretta dell'outcome. E' noto infatti che tali database hanno spesso una bassa sensibilità diagnostica e sono privi di un livello accettabile di adeguatezza per la raccolta di informazioni cliniche (Hannan, 2008). Inoltre, la MS è ancora molto spesso *sotto-diagnosticata* dai clinici (Reynolds et al, 2005; Ripsin 2009) e pertanto ha minore probabilità di essere rilevata rispetto ad altre patologie, come obesità, diabete, dislipidemia.
- esclusione dal gruppo indice e/o dal gruppo di controllo di soggetti positivi per fattori associati a MS, come diabete, ipertensione arteriosa e/o dislipidemia, o che assumevano un farmaco per tali patologie. Infatti, soggetti con tali problematiche costituiscono gran parte della popolazione affetta da MS (Alexander et al, 2003; Redon et al, 2008), ed una loro esclusione comporterebbe una sottostima della reale prevalenza di MS.

Infine, gli studi in cui la composizione del campione di controllo avveniva sulla base di un reclutamento di soggetti che volontariamente si proponevano per partecipare allo studio, sono stati codificati come a rischio di bias da *healthy volunteer effect*. E' noto, infatti, che soggetti che

si offrono volontari tendono generalmente a essere più sani, e quindi sistematicamente differenti, rispetto alla popolazione generale (Hartman et al, 2002).

Viceversa, gli studi privi di qualsiasi delle precedenti caratteristiche sono stati classificati come studi a qualità più elevata. A questo proposito, è stata creata una tabella con i dati sulla valutazione della qualità per ogni studio incluso.

Infine, è stato studiato, attraverso un'analisi visiva e statistica, il potenziale rischio di publication bias (vedi paragrafo successivo "Analisi dati").

Analisi dei dati

I dati sono stati analizzati utilizzando il software Review Manager (RevMan) 5.1 e STATA statistical software package, versione 11 (StataCorp, 2009). Gli ORs con i relativi intervalli di confidenza sono stati scelti come misura per valutare l'entità dell'associazione tra SMI e MS e le sue sottocomponenti. Sono state inoltre eseguite una serie di sottoanalisi basate su caratteristiche specifiche delle popolazioni studiate negli studi inclusi (area geografica; criteri utilizzati per definire la MS; tipo di diagnosi SMI utilizzata; età del campione; dimensione dei campioni; terapia con farmaci antipsicotici). Specifici Forest Plot sono stati creati per riassumere i risultati. E' stato utilizzato il modello a effetti random per la stima aggregata dell'associazione (Schmidt et al, 2009). La scelta aprioristica di tale modello è motivata dal fatto che era presumibile ipotizzare un alto livello di variabilità tra gli studi inclusi dal punto di vista, per esempio, dei criteri d'inclusione ed esclusione, dei metodi diagnostici, dell'età dei campioni, del tipo di gruppo di controllo utilizzato, del setting di reclutamento, della definizione di MS. La presenza ed il livello di eterogeneità sono stati valutati usando il test Q e l'indice I^2 , rispettivamente. Un Funnel Plot è stato implementato al fine di valutare visivamente l'eventuale rischio di bias di pubblicazione. La valutazione statistica della significatività del publication bias è stata effettuata mediante test di Egger e creazione dell'Egger Plot.

2.3 Risultati

Selezione degli studi

I record generati in PubMed e Embase sono stati rispettivamente 1278 e 3733. Lo screening preliminare, basato sulla lettura dei titoli e, se necessario, degli abstract, ha identificato 275 articoli come potenzialmente rilevanti. Di tali articoli è stato recuperato il full text.

Tra questi, la maggior parte (238) è stata esclusa in quanto non erano presenti dati sulla MS in un gruppo di controllo costituito da soggetti privi di patologia psichiatrica.

Sono stati inoltre esclusi tre studi (Benseñor et al, 2012; Centorrino et al, 2009; Jones & Carney, 2006), in quanto ad altissimo rischio di aver utilizzato metodi inadeguati per la rilevazione della MS.

Lo studio di Benseñor e colleghi, condotto in Brasile, nello Stato di San Paolo, ha infatti utilizzato, come comparazione ai casi indice, dati provenienti da un sondaggio effettuato per telefono (VIGITEL - *Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Portenção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico*). Tale sistema di assessment, oltre che diminuire la comparabilità con il campione di soggetti affetti da schizofrenia, che invece aveva ricevuto una valutazione di laboratorio, è soggetto ad un elevatissimo rischio di imprecisione, basandosi su una valutazione *self report* della MS.

Lo studio di Centorrino e colleghi ha invece evidenziato una prevalenza di solo 0.4% e 0.2%, rispettivamente in un campione di soggetti affetto da disturbo bipolare e in una coorte di controllo sana, una prevalenza nettamente più bassa rispetto a quella riportata nella popolazione americana (Ford et al, 2002 e 2004; Ford, 2005). Essendo la diagnosi di MS in tale studio derivata da un database clinico-amministrativo, è pertanto probabile, come sottolineato dagli stessi AA, che il basso livello rilevato fosse imputabile alla mancanza generale di familiarità con la diagnosi di MS da parte dei clinici ed all'utilizzo preferenziale di altri codici diagnostici alternativi più diffusi (come quelli relativi ad obesità, diabete e ipercolesterolemia). Analogamente

problema si è riscontrato nello studio di Jones e Carney (2006), in cui la prevalenza dedotta da *claims data* si assestava intorno al 2.5%. In questo studio, la positività per MS non era stata dedotta dallo specifico codice diagnostico di MS, ma era stata indirettamente stimata, sulla base della presenza di almeno tre dei seguenti cinque fattori di rischio per tale condizione: obesità, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, ipertensione, diabete mellito. Ne risultava una scarsissima attendibilità del risultato.

Uno studio (Sicras et al, 2008) è stato escluso per evitare il rischio di duplicazione di dati, dal momento che presentava dati precedentemente pubblicati in uno studio più completo, incluso nella nostra meta-analisi (Sicras-Mainar et al, 2008).

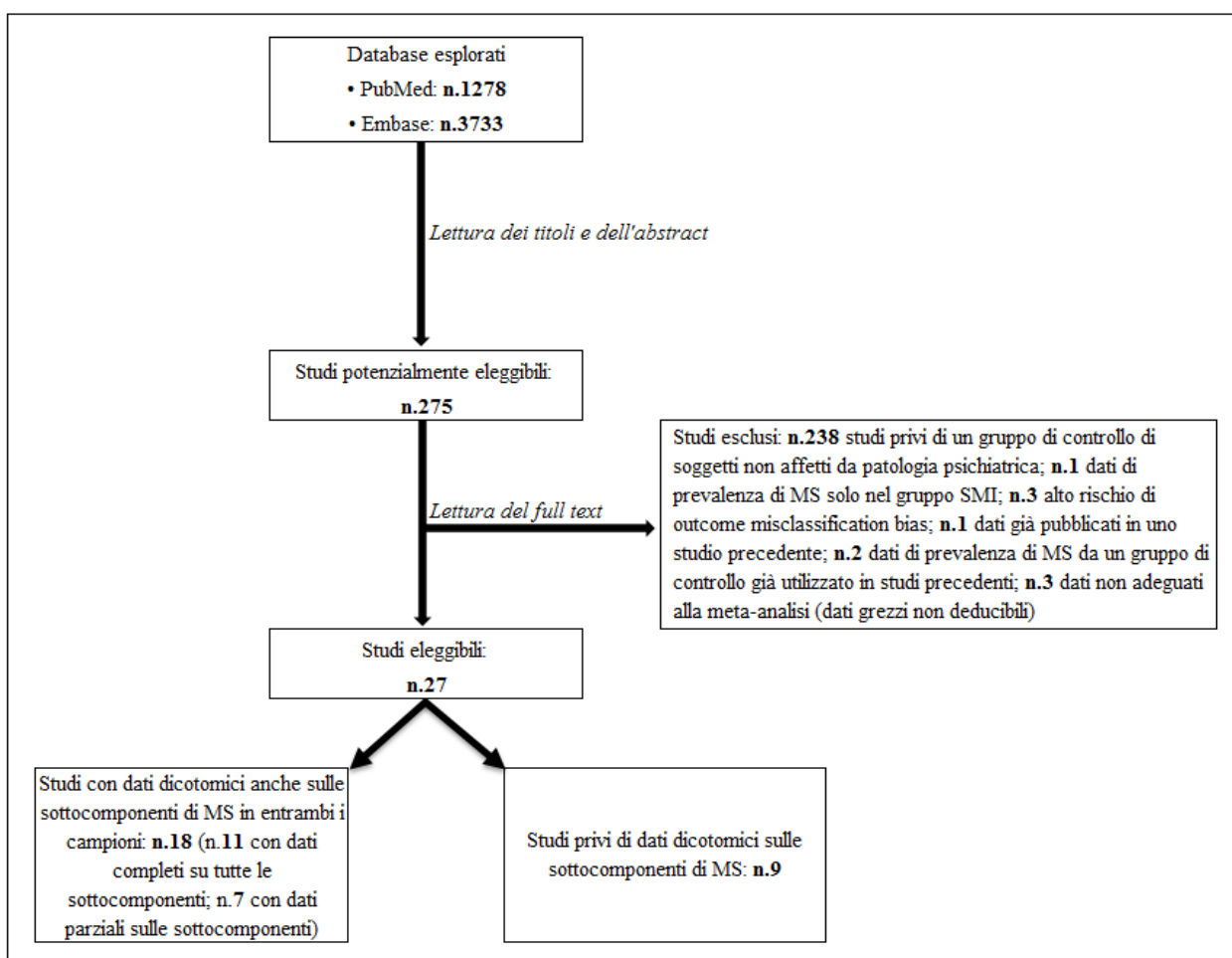
Lo studio di Meyer e colleghi (2006) è stato escluso in quanto utilizzava, quale gruppo di controllo, dati dallo studio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III, già utilizzato da uno studio incluso nella nostra meta-analisi (McEvoy et al, 2005). Per la stessa ragione è stato escluso lo studio di Ratliff e colleghi (2011), che utilizzava dati dal NHANES 2005-2006, così come lo studio, eleggibile invece per la nostra meta-analisi, di Phutane e colleghi (2011).

Uno studio è stato escluso, in quanto non riportava i dati di prevalenza di MS relativi al gruppo di controllo (Johnsen et al, 2011).

Infine tre studi non erano adeguati per la meta-analisi in quanto il numero grezzo di casi di MS nei due campioni non era deducibile dalle percentuali riportate (Cohn et al, 2004; Fiedorowicz et al, 2008; Lee NY et al, 2011). I motivi dettagliati di ineleggibilità sono riassunti nella "flow chart" in figura 2.2.

27 erano gli studi che rispettavano tutti criteri di inclusione e utilizzabili per la meta-analisi. Tra questi, 18 sono risultati idonei per alcune o tutte le analisi secondarie delle componenti della MS.

Fig. 2.2 – Flow chart: selezione e motivi d'esclusione degli articoli



Caratteristiche degli studi inclusi

24 articoli erano in lingua inglese, due in turco, uno in polacco. Quattro studi provenivano dal Nord America, due dal Sud America, sei dal Nord Europa, sei dall'Europa meridionale (tra questi, tre dalla Turchia), otto dall'Asia (di cui tre dall'India), uno dall'Oceania (Nuova Zelanda). I paper inclusi sono stati tutti pubblicati tra il 2005 ed il 2012. Per quanto riguarda i criteri diagnostici di MS, 20 articoli utilizzavano i criteri NCEP ATP III, tre quelli dell'AHA / NHLBI, tre i criteri IDF, uno i criteri CDS (*Chinese Diabetes Society*). Le caratteristiche principali degli studi inclusi nella meta-analisi sono riassunte in tabella 2.I.

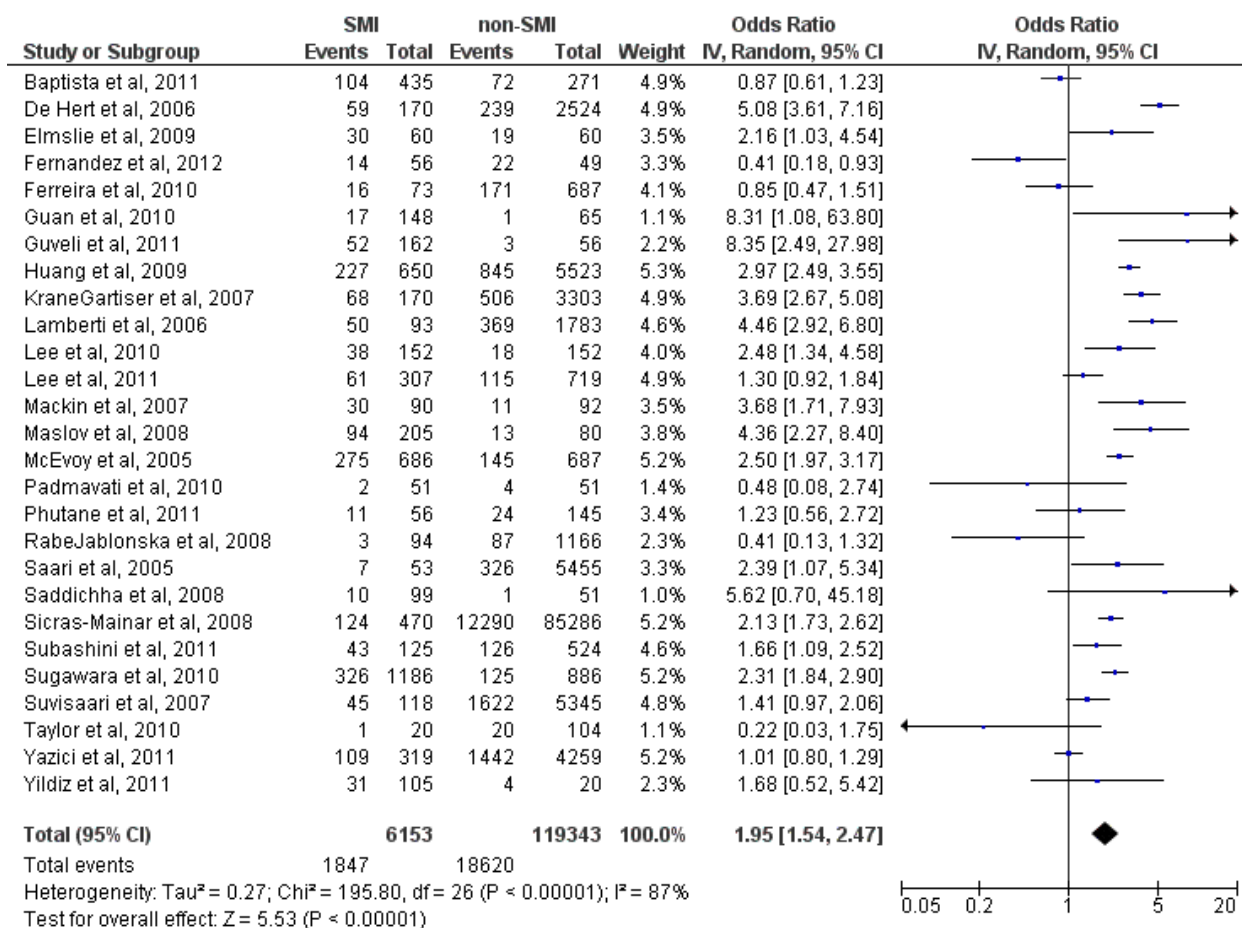
Tab. 2.I – Caratteristiche degli studi inclusi

Study	Country	sample with SMI				control sample without SMI				MetS definition
		N	age	M	F	N	age	M	F	
Baptista et al, 2011	Venezuela	435	41.6±11.7 (SCZ) 42.7±14.2 (BD)	54.7%	45.3%	271	42.2±15.4	64.2%	35.8%	NCEP ATP III
De Hert et al, 2006	Belgium	170	35-55	--	--	2524	35-55	48.5%	51.5%	NCEP ATP III
Elmslie et al, 2009	New Zealand	60	42±11	18.3%	81.7%	60	44±12	16.7%	83.3%	NCEP ATP III
Fernandez et al, 2012	Venezuela	56	39.1±9.0	78.6%	21.4%	49	38.8±11.2	44.9%	55.1%	NCEP ATP III
Ferreira et al, 2010	Portugal	125	41±11	26.4%	73.6%	1721	41±12	73.4%	26.6%	NCEP ATP III
Guan et al, 2010	China	148	30.9±12.4	47.3%	52.7%	65	30.6±5.8	52.3%	47.7%	Chinese Diabetes Society (CDS)
Guvelli et al, 2011	Turkey	162	35.7±8.4	64.2%	35.8%	56	33.8±7.2	58.9%	41.1%	NCEP ATP III
Huang et al, 2009	Taiwan	650	45.9±11.2	54.2%	45.8%	5936	44.7±15.0	47.4%	52.6%	NCEP ATP III for Asians
Krane-Gartiser et al, 2011	Denmark	170	47.0±13	53.5%	46.5%	3303	49.4±13	44.7%	55.3%	NCEP ATP III
Lamberti et al, 2006	USA	93	34.4±8.7	66.7%	32.3%	1783	18-54	47.9%	52.1%	AHA/NHLBI
Lee K et al, 2011	Korea	307	51.1±9.8	67.4%	32.6%	719	49.5±8.7	70.9%	29.1%	NCEP ATP III for Asians
Lee NY et al, 2010	Korea	152	36.3±12.3	46.7%	53.3%	152	36.7±11.8	46.7%	53.3%	NCEP ATP III for Asians
Mackin et al, 2007	UK	90	45.7±11.8	48.9%	51.1%	92	43.5±13.6	46.7%	53.3%	IDF
Maslov et al, 2008	Croatia	205	--	55.1%	44.9%	80	--	52.5%	47.5%	NCEP ATP III
McEvoy et al, 2005	USA	689	40.4±11.2	73.9%	26.1%	687	40.4±11.2	73.9%	26.1%	NCEP ATP III
Padmavati et al, 2010	India	51	45.8±10.7	58.8%	41.2%	51	45.7±10.9	58.8%	41.2%	South Asian IDF
Puthane et al, 2011	USA	56	22.5±4.4	89.3%	10.7%	145	matched	matched		NCEP ATP III
Rabe-Jablonska et al, 2008	Poland	94	18-40	48.9%	51.1%	1166	18-39	--	--	NCEP ATP III
Saari et al, 2005	Finland	53	31-32	--	--	5455	31-32	--	--	NCEP ATP III
Saddichha et al, 2008	India	99	26.0±5.5	52.5%	47.5%	51	27.5±5.9	58.8%	41.2%	AHA/NHLBI
Sicras-M. et al, 2008	Spain	342	50.9±5.4	54.1%	45.9%	85286	45.5+/-17.7	49.5%	50.5%	NCEP ATP III
Subashini et al, 2011	India	131	44.0±12.0	51.9%	48.1%	524	44.0±12.0	51.9%	48.1%	IDF
Sugawara et al, 2010	Japan	1186	54.8±14.8	48.1%	51.9%	886	57.0±13.1	36.7%	63.3%	AHA/NHLBI for Asians
Suvisaari et al, 2007	Finland	118	53.7 (50.2-57.3)	42.4%	57.6%	5316	52.5 (52.1-52.9)	44.7%	55.3%	NCEP ATP III
Taylor et al, 2010	Canada	20	16-40	--	--	104	16-40	54.8%	45.2%	NCEP ATP III
Yazici et al, 2011	Turkey	319	38.4±12.4	44.2%	55.8%	4061	40.9±14.9	50.5%	49.5%	NCEP ATP III
Yildiz et al, 2011	Turkey	105	36.8± 11.9	43.8%	56.2%	20	40.2±10.7	55.0%	45.0%	NCEP ATP III

Sindrome metabolica e sue sottocomponenti

Gli studi inclusi sono basati su dati di 125.496 soggetti (6.153 affetti da SMI, 119.343 privi di tale diagnosi). 1.847 casi di MS sono stati rilevati nel campione SMI, 18.620 nel campione di controllo. L'OR per MS in soggetti con SMI è risultato di 1.95 [1.54, 2.47]. E' stato riscontrato un elevato livello di eterogeneità tra gli studi ($\text{Chi}^2 = 195.80$, $p < 0.01$; $I^2 = 87\%$). Il Forest Plot dettagliato è illustrato in figura 2.3.

Fig. 2.3 – Forest Plot: OR di MS (SMI vs non-SMI)



I risultati relativi alle subanalyses basate sulle caratteristiche specifiche degli studi inclusi sono riassunti nella tabella 2.II. I Forest Plot relativi alle sottocomponenti di MS (obesità addominale, pressione arteriosa alta, alti livelli di glucosio, alti livelli di trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL) sono mostrati nelle figure 2.4-2.8.

Tab. 2.II – Subanalysis: OR di MS (SMI vs non-SMI)

		N. studi	OR [95%CI]	I ²
Area geografica	Nord America	4	2.12 [1.12, 4.01]	80%
	Sud America	2	0.66 [0.32, 1.34]	63%
	Nord Europa	6	2.40 [1.36, 4.22]	87%
	Europa Meridionale	6	1.95 [1.14, 3.34]	88%
	Asia	8	2.09 [1.53, 2.87]	73%
	Oceania	1	2.16 [1.03, 4.54]	--
Definizione di MS	NCEP ATP III	20	1.78 [1.34, 2.35]	89%
	Altra	7	2.67 [1.76, 4.06]	66%
Diagnosi	Schizofrenia ¹	17	1.92 [1.41, 2.62]	89%
	Disturbo Bipolare	5	2.02 [1.08, 3.77]	40%
	Diagnosi SMI miste	5	1.98 [1.20, 3.27]	90%
Età media dei campioni	<35 anni	6	1.41 [0.59, 3.39]	64%
	≥35 anni e <45 anni	12	1.77 [1.19, 2.62]	88%
	≥45 anni	8	2.35 [1.75, 3.15]	87%
Dimensione del campione SMI	≥200	8	1.88 [1.35, 2.61]	92%
	<200	19	1.94 [1.34, 2.81]	82%
SMI in terapia con antipsicotici	Tutti ²	15	2.07 [1.50, 2.84]	92%
	Nessuno	4	0.64 [0.30, 1.36]	27%
Dimensione del gruppo di controllo	≥500	14	2.04 [1.56, 2.67]	90%
	<500	13	1.83 [1.08, 3.10]	78%

¹ schizofrenia = schizofrenia o altri disturbi psicotici (disturbo schizoaffettivo, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante, psicosi NAS)

² tutti = almeno il 90% dei pazienti in terapia con almeno un farmaco antipsicotico

Fig. 2.4 – Forest Plot: OR di obesità addominale (SMI vs non-SMI)

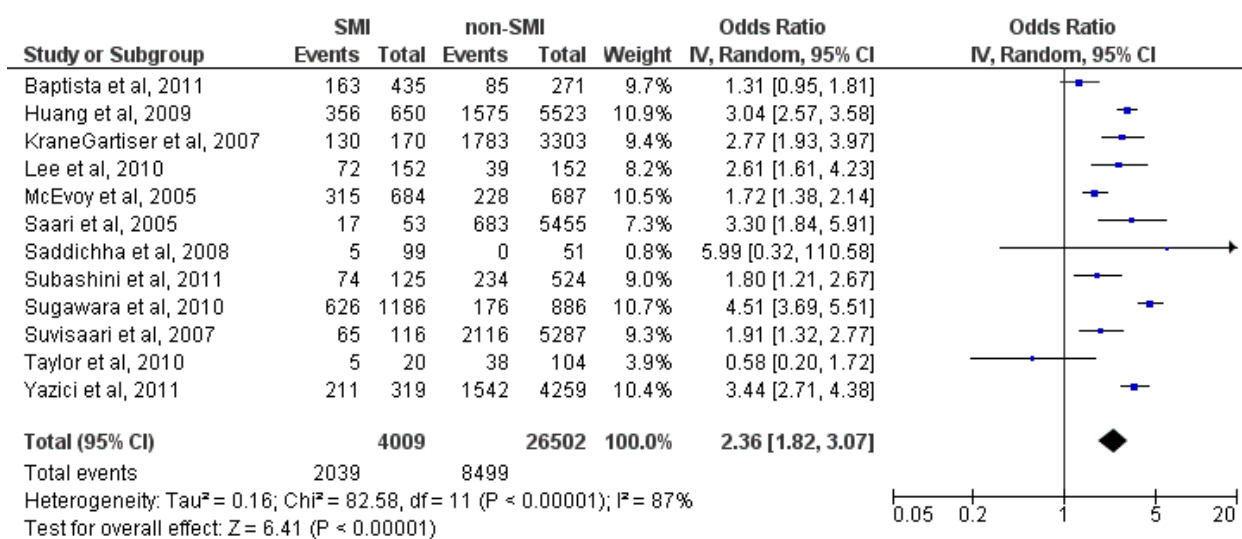


Fig. 2.5 – Forest Plot: OR di alti livelli di pressione arteriosa (SMI vs non-SMI)

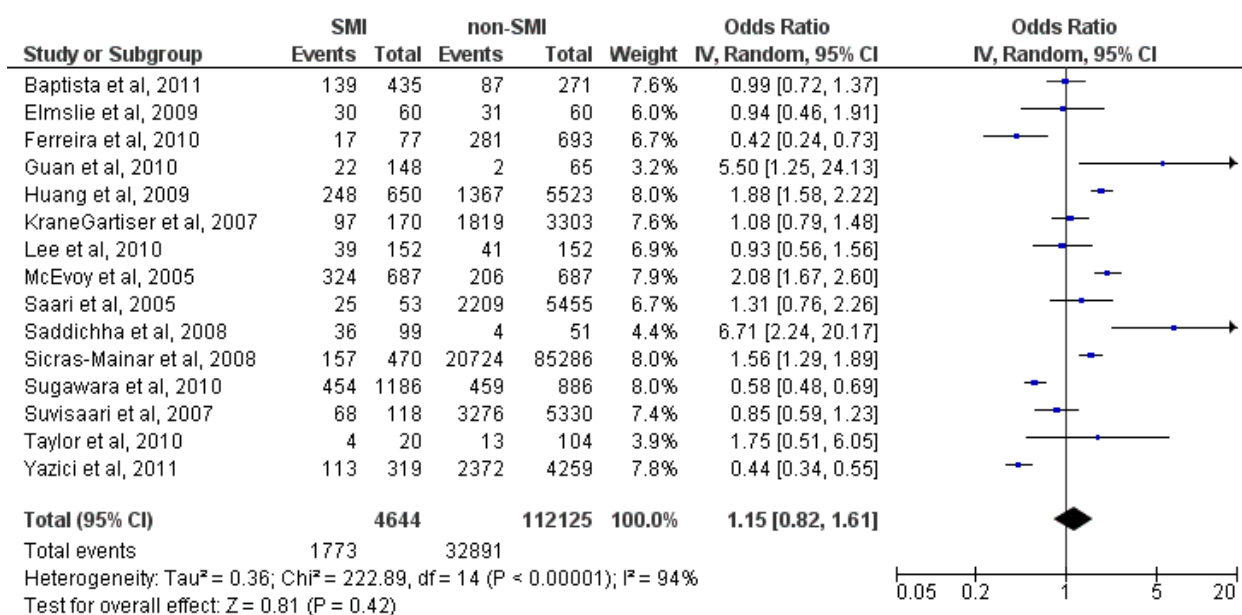


Fig. 2.6 – Forest Plot: OR di alti livelli di glicemia (SMI vs non-SMI)

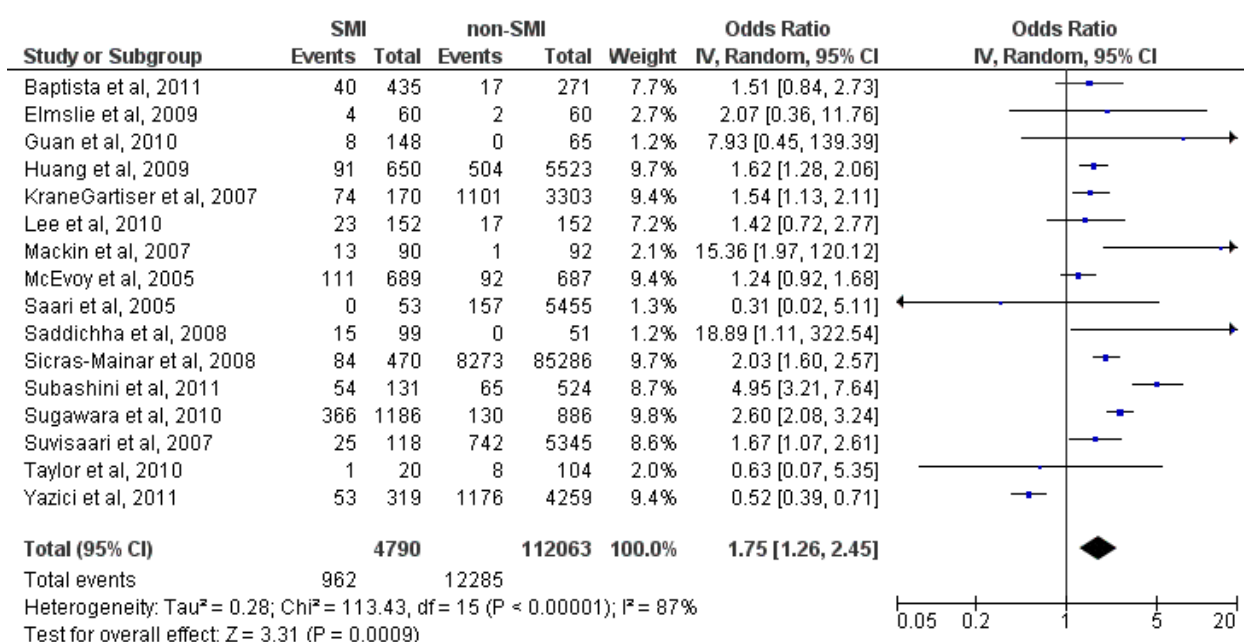


Fig. 2.7 – Forest Plot: OR di alti livelli di trigliceridi (SMI vs non-SMI)

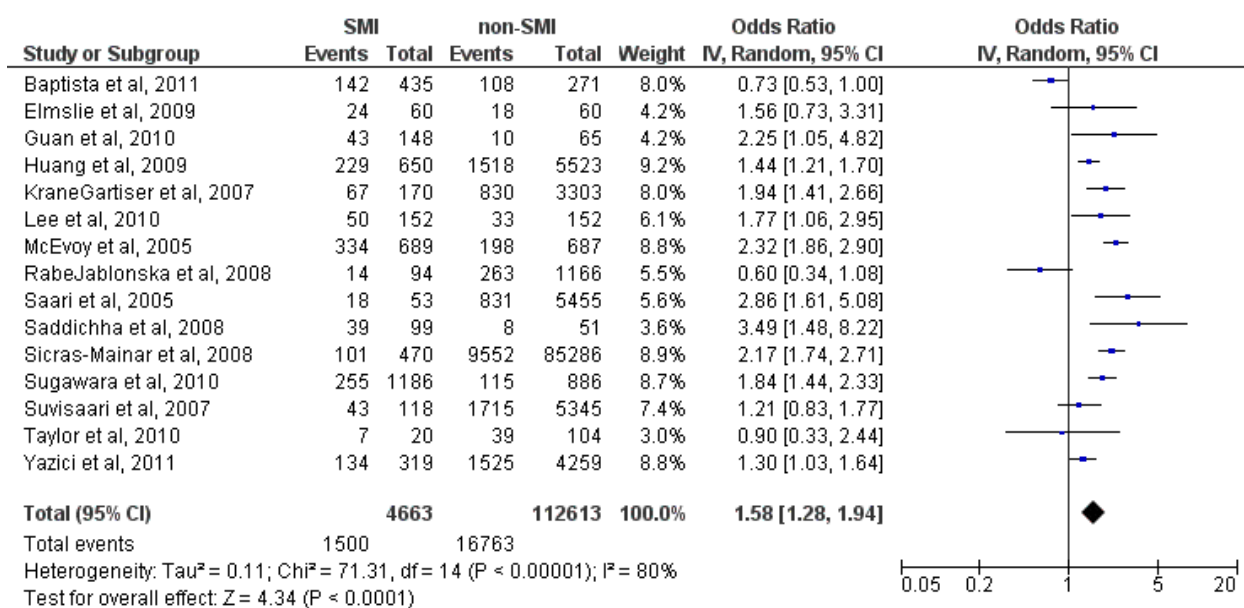
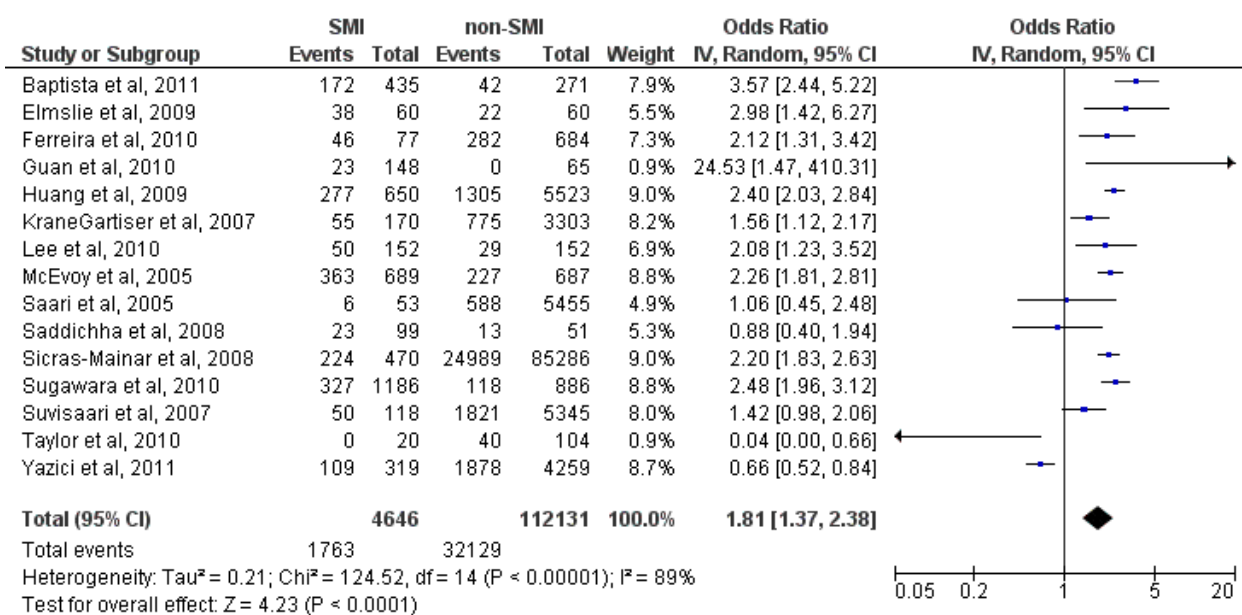


Fig. 2.8 – Forest Plot: OR di bassi livelli di colesterolo HDL (SMI vs non-SMI)



Bias e valutazione della qualità

In tabella 2.III, sono riassunte le caratteristiche degli studi inclusi, relative alla valutazione del rischio di bias. Cinque sono gli studi a più "alta qualità" e a minor rischio di bias, in quanto caratterizzati da una selezione diretta del gruppo di controllo, da un reclutamento non basato sulla partecipazione volontaria e da un basso rischio di sottostima della reale prevalenza di MS.

Per quanto riguarda il bias di pubblicazione, l'esame visivo del Funnel Plot non rivela alcuna significativa asimmetria e non sembra pertanto indicativo di un elevato rischio di bias (figura 2.9). La mancanza di bias di pubblicazione è confermata dall' Egger Test che mostra un coefficiente non significativo (-0.71 [95%CI: -2.68 – 1.26]; p=0.465). In figura 2.10 è illustrato l'Egger Plot.

Tab. 2.III – Rischio di bias

	Rischio di bassa comparabilità	Healthy volunteer effect	Rischio di sottostima della MS
Baptista et al, 2011	SI	NO	NO
De Hert et al, 2006	SI	SI	NO
Elmslie et al, 2009	NO	SI	NO
Fernandez et al, 2012	NO	NO	SI
Ferreira et al, 2010	NO	NO	SI
Guan et al, 2010*	NO	NO	NO
Guveli et al, 2011	SI	SI	SI
Huang et al, 2009	SI	NO	NO
Krane-G. et al, 2007	SI	NO	NO
Lamberti et al, 2006	SI	NO	NO
Lee et al, 2010	NO	NO	SI
Lee et al, 2011*	NO	NO	NO
Mackin et al, 2007	NO	SI	SI
Maslov et al, 2008	NO	SI	NO
McEvoy et al, 2005	SI	NO	NO
Padmavati et al, 2010*	NO	NO	NO
Puthane et al, 2011	SI	NO	NO
Rabe-J. et al, 2008	SI	NO	SI
Saari et al, 2005*	NO	NO	NO
Saddichha et al, 2008	NO	NO	SI
Sicras-Mainar et al, 2008	NO	NO	SI
Subashini et al, 2011	SI	NO	NO
Sugawara et al, 2010	NO	SI	NO
Suvisaari et al, 2007*	NO	NO	NO
Taylor et al, 2010	SI	NO	NO
Yazici et al, 2011	SI	NO	NO
Yildiz et al, 2011	NO	SI	SI

* Studi a più alta qualità

Fig. 2.9 – Funnel Plot: publication bias

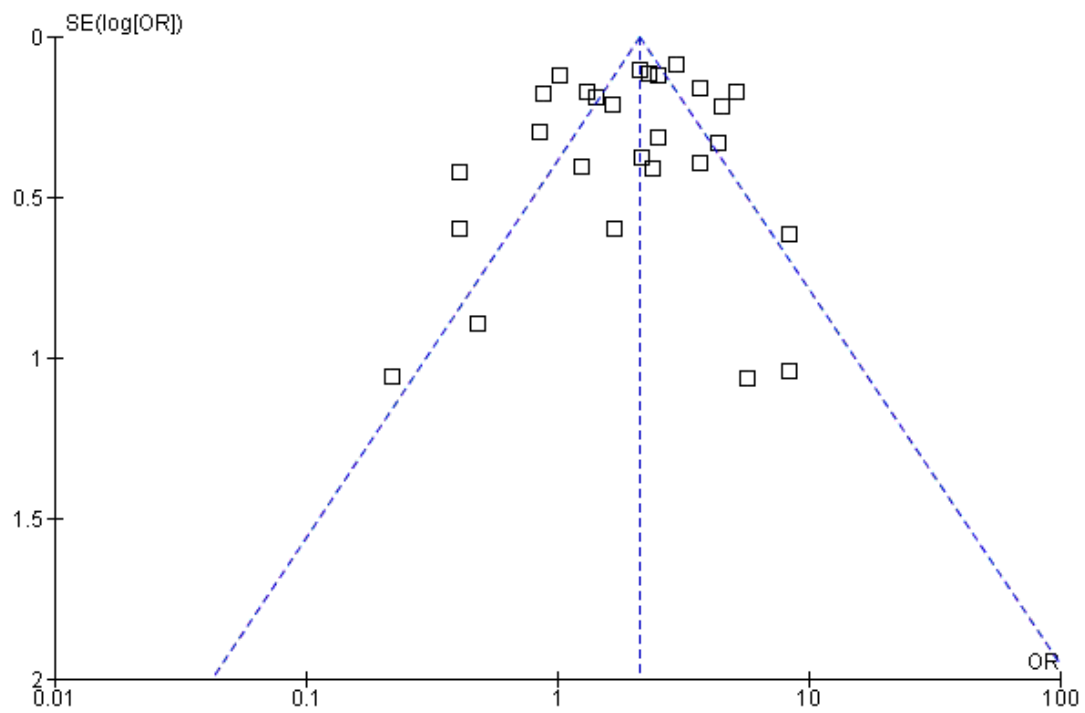
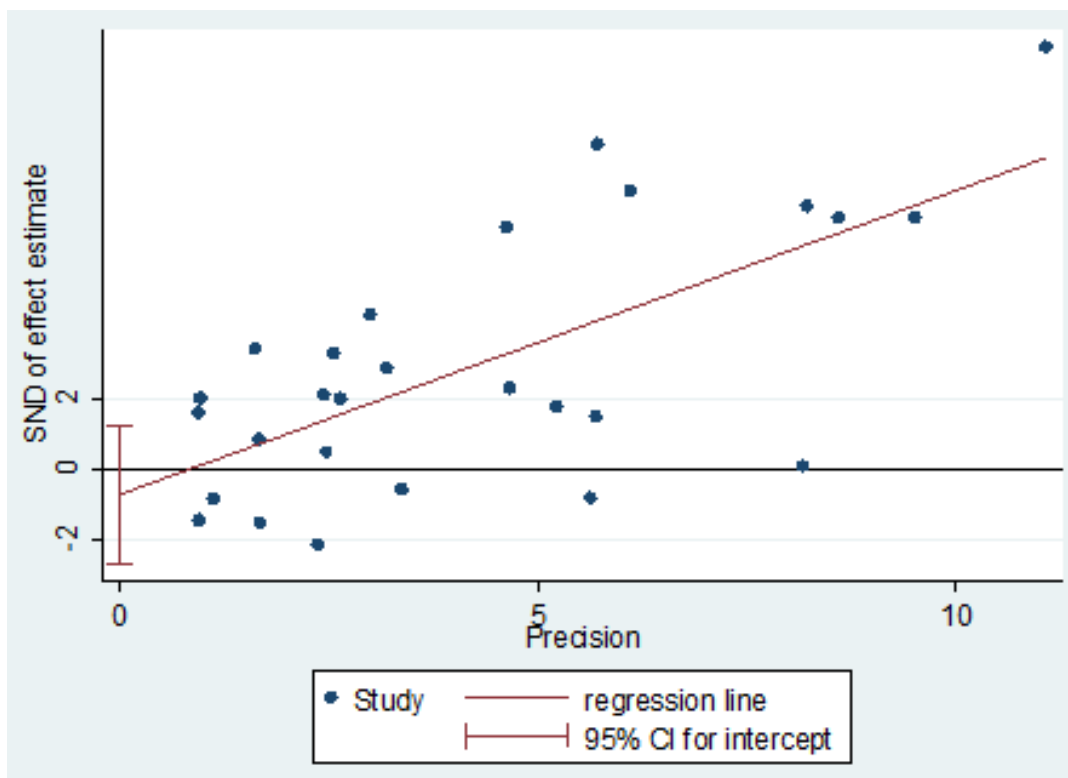


Fig. 2.10 – Egger Plot: publication bias



Egger's test: bias = -0.71 [CI95%: -2.68 – 1.26]; $p = 0.465$

2.4 Discussione

Risultati principali e interpretazione

Soggetti affetti da SMI hanno una probabilità all'incirca doppia di avere MS rispetto alla popolazione generale. Attraverso le varie sottoanalisi svolte, tale conclusione non è risultata consistentemente influenzata da alcune caratteristiche specifiche degli studi inclusi, quali l'area geografica in cui lo studio è stato effettuato (l'OR era privo di significatività solo se si consideravano esclusivamente studi provenienti dal Sud America, che tuttavia erano solamente due e su un numero limitato di pazienti), i criteri diagnostici di MS utilizzati, la diagnosi psichiatrica di SMI di riferimento (schizofrenia o altri disturbi psicotici, disturbo bipolare o diagnosi miste), le dimensioni del campione SMI e del gruppo di controllo.

Si è inoltre evidenziato un elevato livello d'associazione tra SMI e MS negli studi condotti su soggetti in trattamento con almeno un farmaco antipsicotico; al contrario, i risultati erano privi di significatività statistica se venivano presi in considerazione esclusivamente studi su soggetti non trattati con un farmaco antipsicotico. Questo risultato, in linea con le evidenze precedenti (Lieberman, 2004; Newcomer, 2007), suggerisce come la terapia antipsicotica possa giocare un ruolo significativo nel determinare la MS nei soggetti affetti da SMI. Tuttavia, non è possibile trarre conclusioni definitive riguardo a tale ipotesi. Infatti, il risultato potrebbe essere stato influenzato dal fatto che solamente un numero limitato di studi (quattro, per un totale di 221 soggetti affetti da SMI) ha analizzato il rischio di MS in soggetti affetti da SMI che non fossero in trattamento con un farmaco antipsicotico. Il risultato potrebbe essere pertanto dovuto alla ristrettezza del numero di soggetti analizzato. Inoltre, tre dei quattro studi avevano reclutato soggetti giovani al primo episodio psicotico. Lo studio di Puthane e colleghi (2011) prendeva in considerazione soggetti SMI con un'età media di 22 anni, mentre gli studi di Taylor e colleghi (2010) e Rabe-Jablonska e colleghi (2008) includevano soggetti SMI con un'età inferiore o uguale a 40 anni. Come è noto, la MS è una patologia la cui incidenza cresce consistentemente

con l'età (Hildrum et al, 2007) e, pertanto, la giovane età potrebbe spiegare la mancata significatività statistica tra i due campioni messi a confronto. In effetti, come emerge dalla *subanalysis* (tabella 2.II), il livello d'associazione tra SMI e MS, rispetto alla popolazione generale, cresce significativamente all'aumentare dell'età dei campioni. Tale associazione non è invece significativa se si considerano gli studi su campioni d'età inferiore ai 35 anni (OR: 1.41 [0.59-3.39]). Va sottolineato inoltre che, nella maggior parte degli studi considerati, non era stato possibile analizzare l'effetto di farmaci specifici, come per esempio antipsicotici di nuova generazione, principalmente implicati nell'insorgenza di anomalie metaboliche. Inoltre non erano nemmeno disponibili informazioni sull'assunzione *lifetime* di tali farmaci, elemento necessario per una stima del loro potenziale ruolo eziologico rispetto alla MS. In ogni caso, una spiegazione causa-effetto dell'associazione tra MS e assunzione di farmaci antipsicotici va al di là dagli obiettivi dichiarati della presente revisione. La natura *cross-sectional* degli studi inclusi nella nostra meta-analisi consente di quantificare l'associazione tra MS e SMI, ma, di fatto, impedisce di fare ipotesi coerenti sui possibili fattori causali di tale relazione. Per testare tali assunti, sarebbero, infatti, necessari studi di follow-up a lungo termine, capaci di analizzare con precisione l'associazione causale tra i numerosi possibili *predictors* proposti in letteratura (terapia con farmaci antipsicotici atipici, stile di vita, abitudini dietetiche, mancanza di esercizio fisico, fumo, alcool, disturbi da uso di sostanze, scarsa compliance alla terapia con farmaci per problemi fisici) e l'insorgenza di MS in soggetti affetti da SMI.

Analizzando le meta-analisi riguardanti i sottocriteri della MS, è stato rilevato un rischio più elevato e statisticamente significativo per 4 su 5 componenti della MS tra soggetti affetti da SMI. Obesità addominale, bassi livelli di colesterolo HDL, elevati livelli di glicemia, elevati livelli di trigliceridi, sono risultati più frequenti tra soggetti affetti da SMI rispetto a soggetti privi di tale patologia. L'attuale meta-analisi non ha messo in luce invece alcuna associazione tra SMI e livelli elevati di pressione arteriosa. Questo risultato è peraltro in linea con i risultati della revisione sistematica di Osborn e colleghi (Osborn et al, 2008), che mostrava un'associazione

non significativa tra soggetti affetti da SMI e rischio di pressione alta o ipertensione (RR: 1.11 [0.91, 1.35]). Va sottolineato tuttavia che solo 11 studi sui 27 totali mostravano i dati di prevalenza di tutte le sottocomponenti di MS, mentre sette studi ne illustravano dati solamente parziali, e nove studi non presentavano nessun dato al riguardo. Tale evidenza può essere fonte di *reporting bias* e può avere almeno in parte influenzato i risultati.

Punti di forza e limiti

E' stata stimata, per la prima volta, l'associazione tra MS (e sue sottocomponenti) e SMI con metodologia meta-analitica. Sebbene siano noti i vantaggi delle meta-analisi di studi osservazionali, correlati principalmente al fatto che forniscono risultati robusti sintetizzati da una grande quota di studi, va sottolineato che gli studi osservazionali sono spesso soggetti, per definizione, a molteplici problematiche di tipo metodologico (Egger et al, 1998). Per tale ragione, particolare attenzione è stata posta alla valutazione delle potenziali fonti di bias negli studi inclusi (rischio di sottostima dell'outcome, adeguatezza del gruppo di controllo, *healthy volunteer effect*). E' emersa, in effetti, una scarsa qualità della maggior parte degli studi inclusi: solo cinque studi su 27 (18%) avevano caratteristiche appropriate per almeno un livello qualitativo di base. Va pertanto presa in considerazione la possibilità che i risultati dello studio, riguardanti MS e sue sottocomponenti, siano stati almeno in parte influenzati dalla bassa qualità degli studi inclusi.

E' necessario inoltre considerare i potenziali limiti di una meta-analisi di studi osservazionali, in quanto tale. E' noto infatti che gli studi osservazionali sono soggetti al rischio di analisi multiple indirizzate alla ricerca dei risultati più significativi, a prescindere da quelli che erano gli obiettivi iniziali dello studio (Loder et al, 2010). Un controllo, almeno parziale, di tale problematicità, è stato effettuato, attraverso l'analisi del rischio di publication bias. L'esame visivo del Funnel Plot non sembrava evocativo di tale rischio, e tale valutazione è stata confermata dal test di Egger.

Un ulteriore limite dello studio è determinato dall'estrema eterogeneità degli studi inclusi ($I^2 = 87\%$). Tale livello di eterogeneità potrebbe essere correlato all'estrema variabilità presente nei vari studi inclusi, riguardante i metodi adottati, la dimensione, l'età ed il sesso dei campioni studiati, le definizioni di MS e delle sue sottocomponenti utilizzate, il setting di reclutamento (pazienti ricoverati o ambulatoriali), la natura del campione di controllo, i criteri di inclusione dei soggetti indagati, la presenza o meno di tecniche (ad esempio il *matching* o la *randomizzazione*) per aumentare la comparabilità dei campioni presi in esame e per ridurre l'effetto dovuto alle variabili di confondimento.

Conclusioni

Nonostante i limiti, i risultati della presente meta-analisi sottolineano il potenziale impatto della MS nella popolazione affetta da SMI. Tali soggetti hanno inoltre un rischio maggiore per almeno quattro delle cinque sottocomponenti della MS (obesità addominale, ipertrigliceridemia, iperglicemia e bassi livelli di colesterolo HDL). E' bene evidenziare che tali elementi sono noti fattori di rischio cardiovascolare, indipendentemente dalla presenza o meno della MS (Assmann et al, 1992; Hokanson et al, 1996; Barter et al, 1997; Canoy et al, 2007).

Capitolo 3

Sindrome metabolica in soggetti affetti da disturbo mentale grave: studio trasversale comparativo

3.1 Razionale e obiettivi

Come precedentemente mostrato, diversi studi hanno indagato la prevalenza di MS in soggetti affetti da SMI. E' inoltre disponibile un buon numero di pubblicazioni basate su campioni provenienti dall'Europa Meridionale. Tale regione geografica potrebbe avere caratteristiche peculiari, visto il minor rischio cardiovascolare (Sans et al, 1997; Tunstall-Pedoe et al, 1999; Conroy et al, 2003; Vollset 2010). Tuttavia, la grande maggioranza degli studi effettuati sul rapporto SMI-MS in questa area geografica era basato su *convenience samples* e privo di un gruppo di controllo di soggetti non affetti da SMI (p.e. Bobes et al, 2007; Bernardo et al, 2009; Salvi et al, 2011). Dai pochi studi che prevedevano nel disegno un gruppo di controllo, come mostrato nel capitolo precedente (paragrafo "Sindrome metabolica e sue sottocomponenti"), è stato calcolato un OR di MS di 1.95 (1.14-3.34) tra coloro che erano affetti da SMI, un livello d'associazione sostanzialmente non differente da quello riscontrato in altre aree geografiche. In ogni caso, come già discusso nel paragrafo "Bias e valutazione della qualità" del capitolo precedente, tali studi presentavano nella maggior parte dei casi importanti limiti metodologici. Gli studi avevano un gruppo di controllo inadeguato (Yildiz et al, 2011), utilizzavano per il confronto campioni di origine diversa rispetto ai casi indice (Ferreira et al, 2010; Guveli et al, 2011), erano limitati da bias correlati all'*healthy volunteer effect* (Maslov et al 2008), oppure erano a rischio di sottostimare la reale prevalenza di MS, dal momento che utilizzavano database clinici per la raccolta di informazioni (Sicras-Mainar et al, 2008). Dati di buona qualità sono cruciali per la pianificazione di base di una prevenzione primaria, eventualmente basata sullo screening di *routine* della MS, e degli altri fattori di rischio cardiovascolare, nei soggetti affetti

da SMI, oltre che per misurare quali caratteristiche specifiche siano responsabili di tale prevalenza.

Il presente studio è stato pertanto realizzato al fine di porre rimedio a questi limiti ed esaminare la prevalenza di MS in una coorte rappresentativa di individui affetti da SMI in Italia. L'ipotesi è che, dopo aver controllato per tutti i potenziali fattori clinici e sociali di confondimento, i soggetti affetti da SMI avrebbero avuto un rischio di MS significativamente più elevato rispetto a quello presente in un gruppo di controllo privo di qualsiasi disturbo mentale. Quali outcome secondari, sono stati altresì esplorati i tassi di prevalenza di ulteriori fattori di rischio cardiovascolare, come obesità, diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemia.

3.2 Metodi

Impostazione e disegno dello studio

Lo studio è stato svolto a Monza-Brianza (MB), una provincia del Nord Italia. Lo studio ha rispettato i principi della Dichiarazione di Helsinki in materia di ricerca medica nell'uomo (WMA, 2008). Al fine di verificare il rapporto tra SMI e MS, è stato condotto uno studio trasversale comparativo di soggetti affetti e privi di SMI, reclutati tra degenti ammessi all'Azienda Ospedaliera Universitaria San Gerardo di Monza (MB).

Il campione

Sono stati reclutati tutti i pazienti affetti da SMI ricoverati consecutivamente tra marzo 2011 e febbraio 2012 nel Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura (SPDC) dell'Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza (MB). I pazienti che avevano accettato, sulla base del consenso informato, di prendere parte allo studio, sono stati intervistati il giorno precedente alle dimissioni programmate.

Per la definizione di SMI, è stata utilizzata una versione modificata dell'US Substance Abuse and Mental Health Service Administration, che richiede un punteggio GAF di meno di 60 durante il mese peggiore dal punto di vista del funzionamento nell'anno precedente (Endicott et al 1976; Jones et al, 1995; Carrà et al 2011) e la presenza di almeno una delle seguenti diagnosi negli ultimi 12 mesi:

- schizofrenia;
- disturbo bipolare;
- disturbo depressivo maggiore con manifestazioni psicotiche;
- disturbo schizofreniforme;
- disturbo schizoaffettivo;
- disturbo delirante;
- disturbo psicotico NAS.

Al fine di stabilire o confermare la diagnosi, è stata effettuata la SCID-I-patient version (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – patient version; First et al, 2002).

Quale gruppo di controllo, sono stati pertanto reclutati tutti i pazienti consecutivamente ammessi per un ricovero ordinario o programmato presso l'Unità Operativa di Chirurgia maxillo-facciale dello stesso ospedale, che avessero accettato di partecipare allo studio. Tale popolazione era pertanto comparabile al gruppo SMI dal punto di vista del *setting* di reclutamento.

Sia i soggetti del gruppo indice che quelli del gruppo di controllo, per essere reclutati, dovevano avere almeno 18 anni di età e vivere in una residenza privata (anziché in un contesto istituzionale). I soggetti del gruppo di controllo sono stati esclusi nel caso in cui presentassero un'anamnesi positiva per SMI, fossero in terapia attuale o pregressa con un farmaco antipsicotico o un farmaco stabilizzante dell'umore, o fossero in carico presso un Servizio di Salute Mentale del Sistema Sanitario Nazionale.

Procedure

Consulenti psichiatri formati alla somministrazione della SCID-I hanno intervistato i pazienti per identificare coloro che erano affetti da una diagnosi di SMI all'interno del gruppo indice.

Definizione degli outcome

La MS è stata definita dalla presenza di tre o più dei seguenti criteri, in accordo con la definizione del NCEP ATP-III (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2002):

- circonferenza vita >102 cm negli uomini e >88 cm nelle donne;
- trigliceridemia ≥ 150 mg/dl;
- pressione sistolica / diastolica $\geq 130/85$ mmHg (o terapia con un farmaco antipertensivo);
- colesterolemia HDL <40 mg/dl negli uomini e <50 mg/dl nelle donne;
- glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl (o terapia con insulina o altri farmaci ipoglicemizzanti).

Nei casi in cui, per esempio nei pazienti allettati, non era stato possibile effettuare la misurazione della circonferenza vita, è stato considerato un indice di massa corporea (BMI) ≥ 28.8 kg/m² (Cheal et al, 2004;. Rejas et al, 2008) equivalente al criterio per l'obesità addominale.

Anche gli outcome secondari sono stati definiti secondo i criteri del NCEP ATP III:

- obesità (BMI ≥ 30 kg/m²)
- ipertrigliceridemia (trigliceridemia ≥ 200 mg/dl);
- ipertensione arteriosa (pressione sistolica / diastolica $\geq 140/90$ mmHg e/o terapia con un farmaco antipertensivo);
- ipercolesterolemia LDL (≥ 160 mg/dl);
- iperglicemia (glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl e/o terapia con insulina o farmaci ipoglicemizzanti).

Infine, è stato stimato il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL. Come cut-off è stato utilizzato il valore mediano rilevato tra i soggetti dell'intero campione.

Raccolta delle informazioni

Sono state raccolte le principali informazioni socio-demografiche (età, sesso, istruzione, condizione lavorativa, stato civile) di ogni partecipante. Sono stati registrati sistematicamente i principali dati clinici dei pazienti, tra cui la terapia attuale per l'ipertensione, la dislipidemia e il diabete, un'anamnesi personale o familiare di disturbi cardiovascolari (ad esempio, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca acuta, sindrome coronarica acuta, ictus), l'abitudine al fumo. Per i soggetti affetti da SMI sono state inoltre raccolte informazioni sulla terapia psicofarmacologica attuale. I dosaggi di farmaci antipsicotici prescritti negli ultimi sei mesi sono stati convertiti in dosi medie di clorpromazina equivalenti secondo le migliori fonti disponibili in letteratura (Atkins et al, 1997; Lehman et al, 1998; Woods, 2003; Kroken et al, 2009). Come parte della routine d'ammissione, sono stati misurati altezza e peso. Il BMI è stato calcolato come peso in chilogrammi, diviso per il quadrato dell'altezza in metri. Laddove possibile, è stata misurata la circonferenza vita con un nastro non-elastico intorno all'addome, all'incirca a metà tra il margine inferiore della costola palpabile e la parte superiore della cresta iliaca (WHO, 2011). La pressione arteriosa è stata misurata all'inizio e alla fine del colloquio, con uno sfigmomanometro automatico, con il paziente in posizione seduta dopo almeno 5 minuti di riposo, ed è stato determinato il valore medio. I campioni di sangue sono stati ottenuti alle 8.00 circa, dopo almeno 10 ore di digiuno. Sono stati calcolati i livelli plasmatici di glucosio, trigliceridi e colesterolo totale, LDL e HDL. Tutte le analisi sierologiche sono state eseguite utilizzando i metodi standard su un cobas 8000, modulo C701 (Roche Diagnostics, Basilea, Svizzera) presso il Dipartimento di Biochimica Clinica dell'Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza (MB).

Analisi statistica

Per il calcolo della dimensione campionaria, sono stati utilizzati dati da studi epidemiologici italiani che rilevavano una prevalenza generale di circa il 40% in soggetti affetti da SMI (Lepore

et al, 2005; Pantusa et al, 2010; Salvi et al, 2012) e di circa il 20% tra adulti privi di SMI (Miccoli et al. 2005). Sulla base di tali dati, è stato quindi stimato che sarebbe stato necessario reclutare 119 partecipanti per ciascuno dei due campioni, per poter rilevare una differenza del 20% tra SMI e gruppo di controllo con una potenza del 90% e un test a due code con un livello di significatività del 5%. E' stata effettuata una randomizzazione semplice dei soggetti da includere per le analisi comparative. Il calcolo della dimensione campionaria e le procedure di randomizzazione sono state eseguite tramite STATA statistical software package, versione 11 (StataCorp, 2009).

E' stata eseguita l'analisi univariata per identificare le caratteristiche associate a SMI. La normalità della distribuzione dei dati continui è stata testata tramite il test di Shapiro Wilk. Il t-test di Student è stato utilizzato per i dati distribuiti normalmente. Per le varianze disomogenee, è stato eseguito il t-test con l'approssimazione di Welch.

Il test del Chi-quadro e il test esatto di Fisher sono stati utilizzati per le variabili categoriche. Inoltre, sono state identificate le covariate significativamente associate ($p < 0.1$) a MS da includere nell'analisi multivariata. E' stata quindi effettuata una regressione logistica per il calcolo dell'effetto di SMI sulla prevalenza di MS e di altri fattori di rischio cardiovascolare, controllando per le variabili socio-demografiche e cliniche significative all'univariata. Età, sesso e dosaggio equivalente di antipsicotico assunto sono stati inclusi a priori. E' stato infine effettuato il likelihood ratio test al fine di confrontare i modelli implementati ed esplorare il contributo delle diverse variabili inserite.

3.3 Risultati

Caratteristiche del campione

In totale sono stati identificati 298 e 214 pazienti, di cui 208 e 196 sono risultati ammissibili nel gruppo SMI e nel gruppo di controllo, rispettivamente. Nessuno dei pazienti sottoposti a screening per l'ammissibilità ha rifiutato di partecipare allo studio. A seguito della randomizzazione sono stati selezionati 119 pazienti affetti da SMI e 119 soggetti privi di SMI. Le caratteristiche socio-demografiche sono illustrate in tabella 3.I. Non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguardava età e sesso tra i due gruppi. I soggetti affetti da SMI erano meno spesso coniugati o conviventi e presentavano bassi livelli di occupazione, mentre non vi erano differenze dal punto di vista del livello di istruzione.

Tab. 3.I – Caratteristiche socio-demografiche

Variabili	SMI (n=119)	Non-SMI (n=119)	P
Età: Media (DS), anni	47.2 (14.8)	49.4 (19.7)	0.321 [#]
Sesso: No. (%), maschi	51 (42.9)	65 (54.6)	0.069*
Istruzione: No. (%) ≥ scuola superiore	58 (48.7)	56 (47.1)	0.795*
Coniugati/conviventi: No. (%)	28 (23.5)	64 (54.7)	<0.001*
Impiegati: No. (%)	58 (48.7)	104 (87.4)	<0.001*

[#]Student's t test with unequal variances (Welch's degrees of freedom): $t=-0.9945$, (220.542)

*Pearson's chi-square test

Per quanto riguardava le caratteristiche cliniche (tabella 3.II), il gruppo SMI presentava un valore medio di pressione arteriosa sistolica significativamente inferiore e più elevati livelli di trigliceridemia, rispetto al gruppo di controllo. Non vi erano invece differenze statisticamente significative per quanto riguardava i livelli di colesterolemia (totale, LDL, HDL, ratio) e la glicemia a digiuno.

Tab. 3.II – Caratteristiche cliniche

Variabili	SMI (n=119)	Non-SMI (n=119)	P
BMI: Media (DS), kg/m ²	25.5 (6.6)	24.2 (4.3)	0.075 ¹
PAS^a: Media (DS), mmHg	116.9 (11.7)	122.3 (14.2)	0.001 ²
PAD^b: Media (DS), mmHg	75.2 (7.8)	76.3 (8.8)	0.311 ³
Glicemia a digiuno: Media (SD), mg/dl	93.0 (20.4)	97.2 (22.4)	0.135 ⁴
Trigliceridemia: Media (SD), mg/dl	121.9 (91.5)	97.9 (52.9)	0.014 ⁵
Colesterolo totale: Media (SD), mg/dl	183.3 (46.8)	179.7 (40.4)	0.524 ⁶
Colesterolo LDL: Media (SD), mg/dl	110.9 (47.1)	108.4 (36.1)	0.645 ⁷
Colesterolo HDL: Media (SD), mg/dl	48.4 (14.8)	51.5 (14.9)	0.116 ⁸
Colesterolo totale/HDL ratio: Media (SD)	4.1 (1.6)	3.7 (1.4)	0.079 ⁹

^aPressione arteriosa sistolica; ^bPressione arteriosa diastolica

Student's t test with unequal variances (Welch's degrees of freedom): ¹t=-1.7898, (203.929); ²t=3.2433, (229.217); ⁵t=-2.4751, (190.333), ⁷t=-0.4618, (222.836);

Student's t test (df=236 for all): ³t=1.0162; ⁴t=1.5014; ⁶t=-0.6381; ⁸t=1.5775; ⁹t=-1.7639;

Dal punto di vista del trattamento psicofarmacologico, la stragrande maggioranza dei pazienti del gruppo SMI (97%) era in trattamento con almeno un farmaco antipsicotico. In particolare, 110 soggetti erano in terapia con un farmaco antipsicotico atipico (32 Olanzapina, 26 Risperidone, 18 Quetiapina, 12 Clozapina, 10 Aripiprazolo, 6 Paliperidone, 6 Ziprasidone). La dose media era di 242 mg equivalenti di clorpromazina (range interquartile [IQR] 150-483).

Prevalenza di sindrome metabolica e sue sottocomponenti

La tabella 3.III mostra una prevalenza di MS all'incirca doppia tra i soggetti affetti da SMI rispetto al gruppo di controllo (26% e 16% rispettivamente; OR 1.85 [0.97-3.53]). La prevalenza tra soggetti di sesso femminile era superiore nel gruppo SMI ed inferiore nel campione non-SMI. In relazione ai singoli componenti della MS, livelli di colesterolemia HDL <40 mg/dl (maschi) e <50 mg/dl (femmine) e di trigliceridemia ≥150 mg/dl risultavano statisticamente più frequenti nel gruppo SMI. Per quanto riguarda l'obesità addominale, si è invece riscontrato un trend d'associazione con SMI, ma non significativo (p=0.137). Inoltre in soggetti affetti da SMI è stata rilevata una frequenza inferiore, sebbene non statisticamente significativa, di pressione arteriosa ≥130/85 mmHg (32.8% vs 40.3%) e di glicemia ≥110 mg/dl (14.3% vs 16.8%).

In generale, poche erano le differenze di genere apprezzabili sia nel gruppo SMI che nel gruppo di controllo. Soggetti di sesso femminile del gruppo SMI avevano una maggiore probabilità di avere un'elevata circonferenza addominale ($p=0.004$) e un'alterata glicemia a digiuno ($p=0.033$).

Tab. 3.III – Associazione tra MS, e sue sottocomponenti, e SMI

Variabili	SMI (n=119) No. (%)	Non-SMI (n=119) No. (%)	P
Sindrome metabolica	31 (26.0)	19 (15.9)	0.056
<i>Uomini</i>	12 (10.1)	13 (10.9)	
<i>Donne</i>	19 (15.9)	6 (5.0)	
Obesità addominale [circonf addominale >102 cm (maschi) o >88 cm (donne)]	48 (40.3)	37 (31.1)	0.137
<i>Uomini</i>	13 (10.9)	19 (15.9)	
<i>Donne</i>	35 (29.4)	18 (15.2)	
Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl	27 (22.7)	15 (12.6)	0.041
<i>Uomini</i>	11 (9.2)	12 (10.1)	
<i>Donne</i>	16 (13.5)	3 (2.5)	
PAS^a≥ 130 o PAD^b ≥ 85 mmHg (o in trattamento con un farmaco antipertensivo)	39 (32.8)	48 (40.3)	0.230
<i>Uomini</i>	19 (16.0)	24 (20.2)	
<i>Donne</i>	20 (16.8)	24 (20.2)	
Colesterolemia HDL <40 mg/dl (maschi) e <50 mg/dl (femmine)	60 (50.4)	38 (31.9)	0.004
<i>Uomini</i>	24 (20.2)	22 (18.5)	
<i>Donne</i>	36 (30.2)	16 (13.4)	
Glicemia ≥ 110 mg/dl (o in trattamento con insulina o altri farmaci ipoglicemizzanti)	17 (14.3)	20 (16.8)	0.595
<i>Uomini</i>	3 (2.5)	12 (10.1)	
<i>Donne</i>	14 (11.8)	8 (6.7)	

^aPressione arteriosa sistolica; ^bPressione arteriosa diastolica

Analisi multivariata

In relazione ai principali fattori di rischio cardiovascolare, classificati sulla base dei criteri del NCEP ATP III, la prevalenza di obesità, di ipertrigliceridemia e di un elevato rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL è risultata maggiore tra soggetti affetti da SMI rispetto a soggetti privi di tale diagnosi, ma solo per quanto riguardava l'obesità emergevano differenze statisticamente significative tra i due campioni ($p=0.034$) (tabella 3.IV). L'entità di tale differenza variava aggiungendo età, sesso e dose equivalente di clorpromazina come covariate. Tra i soggetti affetti da SMI, l'OR era di quattro volte superiore per ipertrigliceridemia ($p=0.01$) e oltre due volte per un elevato rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL ($p=0.016$). Tuttavia, l'analisi di regressione multipla, dopo aggiustamento per tutte le variabili cliniche e sociali rilevanti, ha evidenziato come nessuno dei fattori di rischio cardiovascolare raggiungesse i livelli convenzionali di significatività statistica.

Tab. 3.IV – Associazione tra i principali fattori di rischio cardiovascolare e SMI

Variable	No. (%)	OR (95% CI)	OR aggiustato per età, sesso, terapia antipsicotica ⁷ (95% CI)	OR aggiustato per età, sesso, terapia antipsicotica ⁷ e variabili significative all'analisi univariata (95% CI)
Obesità¹				
SMI	21 (17.6)	2.34 (1.05-5.20)	2.22 (0.89-5.52)	1.69 (0.62-4.58) ^a
Non-SMI	10 (8.4)			
Iperensione arteriosa²				
SMI	26 (21.8)	0.57 (0.32-1.03)	0.58 (0.26-1.29)	0.58 (0.24-1.41) ^b
Non-SMI	39 (32.7)			
Iperglicemia³				
SMI	13 (10.9)	0.79 (0.36-1.73)	1.14 (0.44-2.96)	1.41 (0.50-3.96) ^c
Non-SMI	16 (13.9)			
Ipertrigliceridemia⁴				
SMI	18 (15.1)	2.47 (1.03-5.93)	3.99 (1.39-11.48)	3.11 (0.98-9.88) ^d
Non-SMI	8 (6.7)			
Ipercolesterolemia LDL⁵				
SMI	14 (11.7)	1.09 (0.49-2.43)	1.25 (0.49-3.15)	-
Non-SMI	13 (10.9)			
Colesterolo totale/ HDL⁶				
SMI	66 (55.5)	1.55 (0.93-2.60)	2.15 (1.15-4.02)	1.87 (0.92-3.77) ^e
Non-SMI	53 (44.5)			

¹BMI ≥ 30 kg/m²; ²pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg e/o terapia con farmaci antipertensivi; ³glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl e/o terapia con insulina o farmaci ipoglicemizzanti; ⁴trigliceridemia ≥ 200 mg/dl; ⁵colesterolemia LDL ≥ 160 mg/dl; ⁶cut-off dicotomizzato intorno alla mediana; ⁷dose equivalente di clorpromazina.

^acontrollato per livello di istruzione, familiarità positiva per disturbi cardiovascolari, terapia con un farmaco stabilizzante dell'umore; ^bcontrollato per stato civile, livello di istruzione, stato lavorativo, precedenti episodi cardiovascolari, familiarità positiva per disturbi cardiovascolari; ^ccontrollato per per stato civile, precedenti episodi cardiovascolari, familiarità positiva per disturbi cardiovascolari; ^dcontrollato per fumo, precedenti episodi cardiovascolari, terapia con un farmaco stabilizzante dell'umore; ^econtrollato per stato civile, fumo, terapia con un farmaco antidepressivo.

Per quanto riguarda la MS, è emersa un'associazione significativa tra SMI e MS (OR=4.22 [1.83-9.72]; p=0.001), aggiustando esclusivamente per età, sesso e dosaggio equivalente di clorpromazina. Sono state inoltre incluse nella regressione logistica le variabili significative all'analisi univariata. I modelli in cui sono state inserite come covariate età e sesso, aggiungendo o meno la variabile "dosaggi equivalenti di clorpromazina", spiegavano rispettivamente il 12% e il 13% della varianza, mentre il modello finale il 19%.

I soggetti con una storia familiare di eventi cardiovascolari avevano una probabilità quasi cinque volte maggiore di essere affetti da MS. Inoltre, l'abitudine al fumo aveva un impatto significativo sulla probabilità di essere positivi per MS, con un rischio di oltre due volte superiore.

E' emersa, all'analisi univariata, un'associazione significativa tra SMI ed età. E' stato quindi esplorato il modello di regressione logistica includendo tale interazione. Tuttavia, il modello non ha ottenuto risultati più sensibili rispetto ad un modello privo di tale interazione. Nel complesso, all'aumentare dell'età cresceva il rischio di essere positivi per MS. All'interno del modello adattato, con fattori di rischio modificabili (l'abitudine al fumo) e non modificabili (età e storia familiare di malattie cardiovascolari), essere affetti da SMI incrementava in maniera significativa la probabilità di avere MS (OR = 4.49 [1.83-10.98]; p=0.001). La tabella 3.V mostra il modello finale con i differenti fattori associati alla MS.

Tab. 3.V – Variabili associate alla MS: regressione logistica

Number of subjects included in the analysis	232	
LR¹	46.44	
P	<0.0001	
	Odds ratio (95% CIs)	P
SMI	4.49 (1.83 to 10.98)	0.001
Età	1.04 (1.01 to 1.07)	0.004
Sesso	0.67 (0.31 to 1.47)	0.318
Fumo attuale	2.37 (1.03 to 5.41)	0.041
Stato civile ²	1.82 (0.79 to 4.18)	0.154
Familiarità per eventi cardiovascolari	4.89 (1.78 to 13.41)	0.002
CPZ ³	0.99 (0.99 to 1.00)	0.192

¹Likelihood Ratio; ²Categoria di riferimento: essere single; ³dose equivalente di clorpromazina

3.4 Discussione

E' stato analizzato un campione epidemiologico, rappresentativo e selezionato con metodo randomizzato, di soggetti affetti da SMI durante un ricovero ospedaliero. Per il confronto, è stato selezionato un gruppo di controllo, simile dal punto di vista del setting, delle modalità di reclutamento e di *assessment*. Sono state eseguite interviste diagnostiche strutturate per la diagnosi di SMI sulla base dei criteri del DSM-IV. Si è pertanto potuto studiare la relazione tra SMI e MS ed altri importanti fattori di rischio cardiovascolare.

Punti di forza e limiti

L'*assessment* di SMI si basava sull'uso di uno strumento standardizzato, la SCID-I. Il ruolo di possibili *confounders* è stato affrontato sia in fase di progettazione (campionamento casuale) sia in fase di analisi dei dati (aggiustamento per una serie selezionata di variabili). Sono state effettuate procedure comparabili di reclutamento dei due gruppi di pazienti presi in esame. Tuttavia, non si può escludere che il trattamento in fase acuta possa aver aggravato il profilo metabolico dei soggetti analizzati. Dato il disegno trasversale del nostro studio, non era possibile definire né fare ipotesi di tipo causale sulla relazione tra insorgenza di MS e possibili fattori di rischio, il che potrebbe per esempio spiegare la mancata significatività statistica dell'associazione tra MS e terapia attuale con farmaci antipsicotici. Studi di tipo prospettico, con una valutazione globale sull'esposizione *lifetime* ai farmaci antipsicotici, sono necessari per studiare i possibili fattori eziologici di MS in soggetti affetti da SMI.

Il *setting*, le modalità di erogazione degli interventi e i criteri di esclusione sono relativamente simili a quelli presenti in altri contesti socio-sanitari, permettendo una ragionevole generalizzabilità dei risultati su popolazioni analoghe nei Paesi Occidentali. Tuttavia, dal momento che la MS è stata valutata in una popolazione di soggetti trattati per SMI, i risultati

potrebbero non essere i medesimi se si analizzassero soggetti che non sono in carico presso i servizi psichiatrici.

Risultati principali

E' stata rilevata una prevalenza del 26% di MS nel campione di soggetti affetti da SMI, circa il doppio rispetto a quella rilevata nel gruppo di controllo (OR 1.85 [0.97-3.53]). Questo dato, per quanto subito al di sotto alla soglia convenzionale di significatività, è in linea con i risultati riportati nella nostra meta-analisi, che mostrava un'associazione *unadjusted* generale tra SMI e MS di 1.95 (1.54-2.47) e di 1.95 (1.14-3.34) relativamente agli studi provenienti dall'Europa Meridionale.

La prevalenza di MS in soggetti privi di SMI (15.9%) è quasi identica a quella stimata (16.2%) in un ampio studio epidemiologico eseguito nella stessa area geografica (Mancia et al, 2007). Va osservato che le stime evidenziate nel nostro campione con SMI sono sensibilmente inferiori a quelle segnalate negli Stati Uniti (Mitchell et al, 2011). E' chiaro pertanto come i dati della ricerca proveniente dagli Stati Uniti in tema di MS e SMI non possano essere generalizzabili *tout court* al contesto europeo. I nostri risultati sono in linea con quelli di studi provenienti da altre regioni europee che evidenziano un più basso rischio cardiovascolare (Graham et al. 2007). Dati simili sono rilevabili in altri studi dell'Europa Meridionale (p.e. Bobes et al, 2007; Salvi et al, 2008; Sicras-Mainar et al, 2008; Ferreira et al, 2010), ma effettuati su *outpatients*. I nostri risultati segnalano, invece, una prevalenza leggermente inferiore rispetto a quella già segnalata su soggetti affetti da SMI ricoverati. Per esempio, nella popolazione di *inpatients* affetti da schizofrenia la prevalenza di MS pare assestarsi intorno al 30% (Mitchell et al. 2011). Tuttavia, uno studio spagnolo di tipo trasversale condotto su soggetti ricoverati con diagnosi di schizofrenia in trattamento con antipsicotici di seconda generazione (Bernardo et al. 2009), ha rilevato livelli di MS comparabili a quelli evidenziati nel nostro studio (24%).

Tra i criteri di MS, bassi livelli di colesterolo HDL e elevati livelli di trigliceridi sono risultati significativamente più frequenti nei soggetti affetti da SMI, mentre per tutte le altre sottocomponenti di MS non si sono rilevate differenze significative tra i due gruppi. Questo è un dato in contrasto con quanto è emerso nello studio meta-analitico (capitolo 2), anche se è doveroso sottolineare come l'obesità addominale (40.3% vs 31.1%) abbia mostrato un trend d'associazione con SMI, seppur non significativo. E' di rilievo inoltre il dato secondo il quale livelli di pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg sono risultati più frequenti nel gruppo di controllo rispetto al gruppo affetto da SMI. Questo dato è in linea con quanto evidenziato nella nostra meta-analisi (capitolo 2), che ha mostrato come un'elevata pressione arteriosa fosse l'unico criterio di MS non significativamente associato a SMI (OR=1.15 [0.82-1.61]), nel compendio di tutta la letteratura pubblicata sull'argomento fino ad oggi.

L'analisi degli ulteriori fattori di rischio cardiovascolare ha evidenziato differenze significative tra soggetti del gruppo SMI e soggetti del gruppo di controllo per quanto riguarda la presenza di trigliceridemia ≥ 200 mg/dl (OR = 3.99 [1.39-11.48]) e di un elevato rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL (OR = 2.15 [1.15-4.02]), tenendo conto dell'età, del sesso e della terapia antipsicotica. Tali differenze, tuttavia, non persistevano, mostrando invece trend d'associazione solo moderati, dopo aggiustamento per alcune ulteriori caratteristiche individuali, come un'anamnesi personale e familiare di malattie cardiovascolari, l'abitudine al fumo, la terapia con stabilizzatori dell'umore o con farmaci antidepressivi.

Nonostante la prevalenza complessiva relativamente bassa di MS nel nostro campione, che rispecchia quanto può essere rilevato nella popolazione generale, le implicazioni di tale risultato hanno importanti risvolti. Infatti, dopo aver controllato per alcune variabili significativamente associate a MS, i soggetti con SMI sono risultati avere una probabilità di essere affetti da MS di oltre quattro volte superiore rispetto alla popolazione generale priva di SMI.

Anche l'abitudine al fumo è risultata associata ad una più elevata probabilità di MS, con una differenza maggiore di due volte, mentre, sulla base della letteratura (Masulli et al, 2006),

l'eccesso di rischio nella popolazione generale nazionale sembrerebbe inferiore (OR = 1.34 [1.01-1.77]). Ad ogni modo, non è stato possibile raccogliere informazioni dettagliate sulla quantità giornaliera di sigarette consumate. D'altra parte, è noto che soggetti affetti da disturbi psichiatrici consumano una quantità media di sigarette nettamente superiore a quella rilevabile nella popolazione generale (Lasser et al, 2000). E' probabile che l'abitudine al fumo abbia una correlazione dose-dipendente con il rischio di MS (Chen et al. 2008), e questo potrebbe spiegare, almeno in parte, i più elevati livelli di prevalenza di MS, riscontrati nel nostro studio, tra i soggetti affetti da SMI rispetto al gruppo di controllo.

Il modello di regressione ha inoltre evidenziato il ruolo preminente della familiarità per eventi cardiovascolari precoci nell'aumentare la probabilità, di quasi cinque volte, di essere affetti da MS. Il dato è nettamente più elevato, rispetto a quanto già riportato in letteratura (Dallongeville et al. 2006), secondo cui la probabilità di avere MS è maggiore solo tra le donne con una storia familiare positiva di eventi cardiovascolari.

Infine, dopo aver preso in considerazione età, sesso e altre covariate, non è stata evidenziata alcuna associazione tra farmaci antipsicotici e la probabilità di avere MS. Individui affetti da SMI sembrano più soggetti a sviluppare MS e altre alterazioni metaboliche, a prescindere dall'uso di farmaci antipsicotici (Ryan et al, 2003; Nielsen et al, 2010; Cohen et al, 2011). Un certo ruolo potrebbe essere giocato dalla suscettibilità e dalla predisposizione genetica (Venkatasubramanian et al, 2007; Fernandez-Egea et al, 2009). E' noto come alcune malattie metaboliche, come il diabete, e disturbi psichiatrici potrebbero condividere alcuni fattori di rischio comuni di tipo genetico (Spelman et al 2007;. Arranz et al 2004; Fernandez-Egea et al 2008a, 2008b).

Diverse ulteriori caratteristiche potrebbero spiegare l'elevata frequenza di MS in soggetti affetti da SMI, come, per esempio, lo stile di vita, alcuni fattori sociali, quali uno scarso accesso all'assistenza sanitaria, piuttosto che abitudini o condizioni dietetiche. Una recente revisione sistematica (Dipasquale et al, 2012) ha per esempio mostrato che la dieta dei soggetti affetti da

schizofrenia, caratterizzata principalmente da un elevato apporto di grassi saturi e un basso consumo di fibre e frutta, potrebbe spiegare, almeno in parte, la più alta incidenza di anomalie metaboliche.

Inoltre, anche lo stress a lungo termine, e la conseguente iperattivazione cronica dell'asse ipotalamo – ipofisi – surrene (Thakore, 2005), potrebbe giocare un ruolo importante nell'insorgenza di disturbi metabolici in individui affetti da SMI (Hjemdahl, 2002; Tamashiro et al, 2011). Tale iperattivazione potrebbe essere più frequente in individui affetti da SMI a rischio metabolico, come evidenziato, per esempio, in uno studio su individui al primo episodio psicotico, privi pertanto dell'effetto metabolico negativo correlato alla terapia con farmaci antipsicotici (Ryan et al, 2004).

Capitolo 4

Conclusioni finali

I risultati della meta-analisi e dello studio trasversale comparativo ad elevata qualità metodologica, convergono nel rilevare un maggior rischio di MS in soggetti affetti da SMI. La SMI si configura pertanto come condizione potenziale di rischio per la salute fisica. Un *assessment* accurato della comorbidità medica e dello stile di vita, del BMI o della circonferenza addominale, il controllo della pressione arteriosa, esami ematici periodici per il monitoraggio dei livelli di glicemia e lipidemia, dovrebbero diventare parte integrante della gestione a lungo termine dei pazienti affetti da SMI da parte dei clinici. E' noto peraltro che le procedure diagnostiche per la valutazione del profilo cardiovascolare dei soggetti affetti da patologia psichiatrica sono spesso sotto-utilizzate. Uno studio del 2009 (Bernardo et al, 2009) ha evidenziato come nella pratica clinica psichiatrica importanti fattori di rischio cardiovascolare, per esempio dislipidemia, ipertensione o uno stile di vita sedentario, siano spesso ignorati e non riconosciuti. Inoltre, i risultati di uno studio americano (Suppes et al, 2007) hanno messo in luce che, nonostante la maggior parte degli psichiatri interpellati per l'indagine ritenesse la MS un elemento significativo di rischio per la salute, meritevole pertanto di monitoraggio e trattamento, solo il 28% era in grado di identificarne correttamente i cinque criteri diagnostici. A tali evidenze si aggiunge il fatto che soggetti affetti da SMI sembrano dare minore priorità ai loro bisogni di salute fisica (Buhagiar et al., 2011). Questa popolazione è spesso caratterizzata da una conoscenza inferiore rispetto alla popolazione generale dei fattori di rischio per la salute fisica e cardiovascolare, e della necessità di intervento e trattamento di tali condizioni (Osborn et al. 2007b). Le motivazioni a modificare un comportamento sono spesso ridotte e possono essere influenzate negativamente dalla mancanza di fiducia sulle proprie capacità di cambiare e dalla scarsa convinzione che ciò possa avere un effetto reale sulla riduzione del rischio (Marteau & Lerman, 2001).

La promozione della salute dovrebbe mirare pertanto ad aumentare la consapevolezza che il rischio correlato allo stile di vita possa essere modificabile.

Alcuni modelli e linee guida per la prevenzione, lo screening e il monitoraggio del rischio cardio-metabolico e le raccomandazioni circa l'attività fisica, la dieta, il trattamento, la psicoeducazione del paziente, sono già disponibili in letteratura (p.e.: De Hert et al, 2011; tabella 4.I). Un trattamento integrato riguardante le problematiche di carattere medico, oltre che psicopatologiche, comportamentali e sociali, diviene assolutamente necessario nella prospettiva di un miglioramento della qualità di vita dei pazienti e una riduzione dei costi sanitari.

Tab. 4.I – Protocollo di monitoraggio per la gestione di individui che cominciano un trattamento psichiatrico (tratto da: De Hert et al, 2011)

	<i>Baseline</i>	<i>6 weeks (if starting drug treatment)¹</i>	<i>12 weeks (if starting drug treatment)</i>	<i>At least annually thereafter</i>
<i>Medical history</i>	✓			
<i>Weight/waist/BMI²</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Blood pressure</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Fasting glucose</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Fasting lipids</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Lifestyle advice</i>	✓	✓	✓	✓

¹ La valutazione a 6 settimane è stata approvata solo da alcune linee guida europee, i vantaggi di tale assessment precoce deve essere ancora dimostrato.

² Body mass index (BMI): durante le fasi iniziali del trattamento, è importante misurare il peso settimanalmente per identificare quegli individui che tendono ad acquisire peso rapidamente.

Bibliografía

- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52(5):1210-4.
- American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2000.
- Arranz B, Rosel P, Ramírez N, Dueñas R, Fernández P, Sanchez JM, Navarro MA, San L. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1335-42.
- Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster study. *Am J Cardiol*. 1992;70(7):733-7.
- Atkins M, Burgess A, Bottomley C, Riccio M. Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications. *Psychiatr Bull* 1997;21:224-6.
- Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B; European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002;28(5):364-76.
- Baptista T, Serrano A, Uzcátegui E, ElFakih Y, Rangel N, Carrizo E, Fernández V, Connell L, de Baptista EA, Quiroz S, Uzcátegui M, Rondón J, Matos Y, Uzcátegui L, Gómez R, Valery L, Novoa-Montero D. The metabolic syndrome and its constituting variables in atypical antipsychotic-treated subjects: comparison with other drug treatments, drug-free psychiatric patients, first-degree relatives and the general population in Venezuela. *Schizophr Res*. 2011;126(1-3):93-102.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357(13):1301-10. PubMed PMID: 17898099.

- Benseñor IM, Brunoni AR, Pilan LA, Goulart AC, Busatto GF, Lotufo, PA, Scazufca M, Menezes PR. Cardiovascular risk factors in patients with first-episode psychosis in São Paulo, Brazil. *General Hospital Psychiatry* 2012;34(3):268-75.
- Bernardo M, Cañas F, Banegas JR, Casademont J, Riesgo Y, Varela C; RICAVA Study Group. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *Eur Psychiatry*. 2009;24(7):431-41.
- 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(1-3):162-73.
- Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: an analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophr Res*. 2010;119(1-3):101-9.
- Buhagiar K, Parsonage L, Osborn DP. Physical health behaviours and health locus of control in people with schizophrenia-spectrum disorder and bipolar disorder: a cross-sectional comparative study with people with non-psychotic mental illness. *BMC Psychiatry*. 2011;11:104.
- Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Buchan I, Day N, Khaw KT. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation*. 2007;116(25):2933-43.
- Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM, Decker PA, St Sauver J. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. *Schizophr Res*. 2008;98 (1-3):287-94.
- Carrà G, Sciarini P, Segagni-Lusignani G, Clerici M, Montomoli C, Kessler RC. Do they actually work across borders? Evaluation of two measures of psychological distress as screening instruments in a non Anglo-Saxon country. *Eur Psychiatry*. 2011;26(2):122-7.
- Centorrino F, Mark TL, Talamo A, Oh K, Chang J. Health and economic burden of metabolic comorbidity among individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(6):595-600.
- Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MT, Fernandes AC, Lee WE, Hotopf M, Stewart R. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One*. 2011;6(5):e19590.
- Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(5):1195-200.
- Chen CC, Li TC, Chang PC, Liu CS, Lin WY, Wu MT, Li CI, Lai MM, Lin CC. Association among cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan. *Metabolism*. 2008;57(4):544-8.

- Cohen D, De Hert M. Endogenous and iatrogenic diabetes mellitus in drug-naïve schizophrenia: the role of olanzapine and its place in the psychopharmacological treatment algorithm. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(11):2368-9.
- Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry*. 2004;49(11):753-60.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
- De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, Detraux J, Gautam S, Möller HJ, Ndeti DM, Newcomer JW, Uwakwe R, Leucht S. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10(1):52-77.
- De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006;2:14.
- De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, van Winkel R, Mitchell AJ. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry*. 2011;199(2):99-105.
- De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res*. 2006;83(1):87-93.
- de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*. 2005;76(2-3):135-57.
- Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2012.
- Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 1998;316(7125):140-4.
- Elmslie JL, Porter RJ, Joyce PR, Hunt PJ, Shand BI, Scott RS. Comparison of insulin resistance, metabolic syndrome and adiponectin in overweight bipolar patients taking sodium valproate and controls. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43(1):53-60.
- Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(6):766-71.
- Fernández E, Carrizo E, Connell L, Baptista T. Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene, metabolic syndrome and response to metformin in clozapine-treated patients. *Schizophr Res*. 2012;137(1-3):262-3.

- Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A, Esmatjes E, Garcia-Rizo C, Kirkpatrick B. Metabolic profile of antipsychotic-naive individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;194(5):434-8.
- Fernandez-Egea E, Bernardo M, Parellada E, Justicia A, Garcia-Rizo C, Esmatjes E, Conget I, Kirkpatrick B. Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;103(1-3):110-3.
- Fernandez-Egea E, Miller B, Bernardo M, Donner T, Kirkpatrick B. Parental history of type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res*. 2008;98(1-3):302-6.
- Ferreira L, Belo A, Abreu-Lima C; RICAVA study group. A case-control study of cardiovascular risk factors and cardiovascular risk among patients with schizophrenia in a country in the low cardiovascular risk region of Europe. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(10):1481-93.
- Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2008;20(3):131-7.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P) New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, November 2002.
- Ford ES, 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(3):356-9.
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2444-9.
- Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2745-9.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):403-14.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäuper M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A; European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine

(ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S1-113.

- Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 2002;359(9302):248-52.
- Grover S, Malhotra N, Chakrabarti S, Kulhara P. Metabolic syndrome in bipolar disorders. *Indian J Psychol Med*. 2012; 34(2):110-8.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629-36.
- Guan N, Liu H, Diao F, Zhang J, Zhang M, Wu T. Prevalence of metabolic syndrome in bipolar patients initiating acute-phase treatment: a 6-month follow up. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64(6):625-33.
- Guveli H, Cem Inem M, Yener F, Karamustafalioglu N, Ipekcioglu D, Abanoz Z. The frequency of metabolic syndrome in schizophrenia patients using antipsychotic medication and related factors. *Yeni Symposium* 2011;49(2):67-76.
- Hannan EL. Randomized clinical trials and observational studies: guidelines for assessing respective strengths and limitations. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(3):211-7.
- Hartman JM, Forsen JW Jr, Wallace MS, Neely JG. Tutorials in clinical research: part IV: recognizing and controlling bias. *Laryngoscope*. 2002;112(1):23-31.
- Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl AA. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health*. 2007;7:220.
- Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl AA. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health*. 2007;7:220.
- Hjemdahl P. Stress and the metabolic syndrome: an interesting but enigmatic association. *Circulation*. 2002;106(21):2634-6.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(2):213-9.

- Hu G, Lindström J, Jousilahti P, Peltonen M, Sjöberg L, Kaaja R, Sundvall J, Tuomilehto J. The increasing prevalence of metabolic syndrome among Finnish men and women over a decade. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):832-6.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1066-76.
- Huang MC, Lu ML, Tsai CJ, Chen PY, Chiu CC, Jian DL, Lin KM, Chen CH. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;120(4):274-80.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683-9.
- Johnsen E, Gjestad R, Kroken RA, Mellesdal L, Løberg EM, Jørgensen HA. Cardiovascular risk in patients admitted for psychosis compared with findings from a population-based study. *Nord J Psychiatry.* 2011;65(3):192-202.
- Jones LE, Carney CP. Increased risk for metabolic syndrome in persons seeking care for mental disorders. *Ann Clin Psychiatry.* 2006;18(3):149-55.
- Jones SH, Thornicroft G, Coffey M, Dunn G. A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Psychiatry.* 1995;166(5):654-9.
- Kokkinos P, Panagiotakos DB, Polychronopoulos E. Dietary influences on blood pressure: the effect of the Mediterranean diet on the prevalence of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005;7(3):165-70.
- Krane-Gartiser K, Breum L, Glümrr C, Linneberg A, Madsen M, Køster A, Jepsen PW, Fink-Jensen A. Prevalence of the metabolic syndrome in Danish psychiatric outpatients treated with antipsychotics. *Nord J Psychiatry.* 2011;65(5):345-52.
- Kroken RA, Johnsen E, Ruud T, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study. *BMC Psychiatry.* 2009;9:24.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288(21):2709-16.
- Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, Olivares T, Williams GC, Tu X, Tang W, Wiener K, Dvorin S, Dietz MB. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry.* 2006;163(7):1273-6.
- Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA.* 2000;284(20):2606-10.
- Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res.* 2011;131(1-3):101-4.
- Lee K, Park J, Choi J, Park CG. Heart rate variability and metabolic syndrome in hospitalized patients with schizophrenia. *J Korean Acad Nurs.* 2011;41(6):788-94.

- Lee NY, Kim SH, Cho B, Lee YJ, Chang JS, Kang UG, Kim YS, Ahn YM. Patients taking medications for bipolar disorder are more prone to metabolic syndrome than Korea's general population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(7):1243-9.
- Lee NY, Kim SH, Jung DC, Kim EY, Yu HY, Sung KH, Kang UG, Ahn YM, Kim YS. The prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia receiving a monotherapy with aripiprazole, olanzapine or risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(5):1273-8.
- Lehman AF, Steinwachs DM. Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull*. 1998;24(1):1-10.
- Lelliot P. Appendix C: definitions of Severe Mental Illness. In: Charlwood P, Mason A, Goldacre M, Cleary R, Wilkinson E (eds). *Health outcome indicators - severe mental illness: report of a working group to the Department of Health*. Oxford: National Centre for Health Outcomes Development, 1999.
- Lepore A, Borelli A, Lamorgese M, Lepore C, Bellomo A. Metabolic Syndrome in schizophrenic patients: prevalence and clinical aspects. *Clin Neuropsych J Treat Ev*. 2005;2(4):223-8.
- Lieberman JA 3rd. Metabolic changes associated with antipsychotic use. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(Suppl 2):8-13.
- Mackin P, Bishop D, Watkinson H, Gallagher P, Ferrier IN. Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. *Br J Psychiatry*. 2007;191:23-9.
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension*. 2007;49(1):40-7.
- Marteau TM, Lerman C. Genetic risk and behavioural change. *BMJ*. 2001;322(7293):1056-9.
- Maslov B, Jakovljević M, Crncević Z, Ostojić L, Marcinko D, Babić D, Korsić M. Metabolic syndrome and schizophrenia from integrative medicine perspective. *Psychiatr Danub*. 2008;20(3):384-9.
- Masulli M, Riccardi G, Galasso R, Vaccaro O. Relationship between smoking habits and the features of the metabolic syndrome in a non-diabetic population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(5):364-70.
- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, 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(1):19-32.
- McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HT, Kahn LS, Kucyi A, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Lachowski A, Kim B, Nathanson J, Alsuwaidan M, Taylor VH. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord*. 2010;126(3):366-87.

- Meyer J, Loh C, Leckband SG, Boyd JA, Wirshing WC, Pierre JM, Wirshing D. Prevalence of the metabolic syndrome in veterans with schizophrenia. *J Psychiatr Pract.* 2006;12(1):5-10.
- Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, Pucci L, Del Prato S. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15(4):250-4.
- Mitchell AJ, Lawrence D. Revascularisation and mortality rates following acute coronary syndromes in people with severe mental illness: comparative meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2011;198(6):434-41.
- Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders--A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 2011.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):264-9, W64.
- Morrato EH, Newcomer JW, Allen RR, Valuck RJ. Prevalence of baseline serum glucose and lipid testing in users of second generation antipsychotic drugs: a retrospective, population-based study of Medicaid claims data. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(2):316-22.
- Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, Lieberman JA. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res.* 2006 Sep;86(1-3):15-22.
- Newcomer JW, Hennekens CH. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2007;298(15):1794-6.
- Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 1:20-7.
- Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19 Suppl 1:1-93.
- Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(9):1997-2004.
- Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry.* 2007a;64(2):242-9.
- Osborn DP, Nazareth I, King MB. Physical activity, dietary habits and Coronary Heart Disease risk factor knowledge amongst people with severe mental illness: a cross sectional comparative study in primary care. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007b;42(10):787-93.
- Osborn DP, Wright CA, Levy G, King MB, Deo R, Nazareth I. Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: systematic review and metaanalysis. *BMC Psychiatry.* 2008;8:84.

- Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res.* 2000;45(1-2):21-8.
- Padmavati R, McCreadie RG, Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;121(1-3):199-202.
- Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, Hu FB. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care.* 2012;35(5):1171-80.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, Toutouzas P, Stefanadis C. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J.* 2004;147(1):106-12.
- Pantusa MF, Paparo S, Salerno A. Metabolic syndrome, schizophrenia-spectrum disorders, and antipsychotic drug therapy. Results of a naturalistic study. *QUIP.* 2010;29(3):110-5.
- Parks I, Radke AQ. Obesity reduction & prevention strategies for individuals with serious mental illness. National Association of State Mental health Program Directors, Medical Directors Council, 15th Technical Report, 2008.
- Perez-Jimenez F, Mora-Navarro G, Diez-Espino J. Epidemiology. Impact of metabolic syndrome in the public health in Spain. *Med Clin Monograf (Barc).* 2006;7(4):8-12
- Phutane VH, Tek C, Chwastiak L, Ratliff JC, Ozyuksel B, Woods SW, Srihari VH. Cardiovascular risk in a first-episode psychosis sample: a 'critical period' for prevention? *Schizophr Res.* 2011;127(1-3):257-61.
- Piatt EE, Munetz MR, Ritter C. An examination of premature mortality among decedents with serious mental illness and those in the general population. *Psychiatr Serv.* 2010;61(7):663-8.
- Rabe-Jablonska J, Pawelczyk T. The metabolic syndrome and its components in participants of EUFEST. *Psychiatr Pol.* 2008;42(1):73-85.
- Ratliff J, Palmese L, Reutenauer E, Liskov E, Tek C. Individuals with schizophrenia consume more calories while following a similar diet pattern as the general population. *FASEB J.* 2011;25:991.1.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med.* 1993;44:121-31.
- Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G; Scientific Council of the European Society of Hypertension. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens.* 2008;26(10):1891-900.
- Rejas J, Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M. Concordance of standard and modified NCEP ATP III criteria for identification of metabolic syndrome in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: a corollary from the CLAMORS study. *Schizophr Res.* 2008;99(1-3):23-8.

- Review Manager (RevMan). Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. 2011.
- Reynolds K, Muntner P, Fonseca V. Metabolic syndrome: underrated or underdiagnosed? *Diabetes Care*. 2005;28(7):1831-2.
- Ripsin C. The metabolic syndrome: underdiagnosed and undertreated. *South Med J*. 2009;102(12):1194-5.
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62.
- Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):284-9.
- Ryan MC, Sharifi N, Condren R, Thakore JH. Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(8):1065-70.
- Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Järvelin MR, Laurén LH, Savolainen MJ, Koponen HJ. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(5):559-63.
- Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia - a randomized double-blind controlled, short-term prospective study. *Schizophr Res*. 2008;101(1-3):266-72.
- Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1123-31.
- Salvi V, Albert U, Chiarle A, Soreca I, Bogetto F, Maina G. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(4):318-23.
- Salvi V, D'Ambrosio V, Bogetto F, Maina G. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder: a 2-year follow-up study. *J Affect Disord*. 2012;136(3):599-603.
- Salvi V, D'Ambrosio V, Rosso G, Bogetto F, Maina G. Age-specific prevalence of metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(1):47-54.
- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J*. 1997;18(12):1231-48.
- Schmidt FL, Oh IS, Hayes TL. Fixed- versus random-effects models in meta-analysis: model properties and an empirical comparison of differences in results. *Br J Math Stat Psychol*. 2009;62(Pt 1):97-128.
- Sicras A, Rejas J, Navarro R, Serrat J, Blanca M. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a cross-sectional assessment of a Health Management Organization database. *Bipolar Disord*. 2008;10(5):607-16.
- Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R. Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: a

- cross-sectional assessment of a primary health care database. *Eur Psychiatry*. 2008;23(2):100-8.
- Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008;192(6):406-11.
 - Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med*. 2007;24(5):481-5.
 - Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-5.
 - StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 11*. College Station, TX: StataCorp LP. 2009.
 - Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008-12.
 - Subashini R, Deepa M, Padmavati R, Thara R, Mohan V. Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *J Postgrad Med* 2011;57:272-7.
 - Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Umeda T, Kishida I, Yamashita H, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Hatakeyama M, Nakaji S, Kaneko S. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophr Res*. 2010;123(2-3):244-50.
 - Suppes T, McElroy SL, Hirschfeld R. Awareness of metabolic concerns and perceived impact of pharmacotherapy in patients with bipolar disorder: a survey of 500 US psychiatrists. *Psychopharmacol Bull*. 2007;40(2):22-37.
 - Suvisaari JM, Saarni SI, Perälä J, Suvisaari JV, Härkänen T, Lönnqvist J, Reunanen A. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(7):1045-55.
 - Tamashiro KL, Sakai RR, Shively CA, Karatsoreos IN, Reagan LP. Chronic stress, metabolism, and metabolic syndrome. *Stress*. 2011;14(5):468-74.
 - Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care*. 2004;27(5):1182-6.
 - Taylor V, McKinnon MC, Macdonald K, Jaswal G, Macqueen GM. Adults with mood disorders have an increased risk profile for cardiovascular disease within the first 2 years of treatment. *Can J Psychiatry*. 2010;55(6):362-8.
 - Thakore JH. Metabolic syndrome and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2005;186:455-6.
 - Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
 - Tidemalm D, Waern M, Stefansson CG, Elofsson S, Runeson B. Excess mortality in persons with severe mental disorder in Sweden: a cohort study of 12 103 individuals

with and without contact with psychiatric services. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2008;4:23.

- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):620-7.
- Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The Metabolic Syndrome in Patients With Severe Mental Illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(4):152-8.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999;353(9164):1547e57.
- Vanderlip ER, Fiedorowicz JG, Haynes WG. Screening, diagnosis, and treatment of dyslipidemia among persons with persistent mental illness: a literature review. *Psychiatr Serv*. 2012;63(7):693-701.
- Venkatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, Naveen MN, Thirthall J, Gangadhar BN, Shetty KT. Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1557-60.
- Vollset SE. Does the southern European cardiovascular mortality advantage extend to total mortality? 50-year trends in death risks between 40 and 70 years of age in Western European men and women. *Scand J Public Health*. 2010;38(5Suppl):127-34.
- Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23(1):40-7.
- Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(6):663-7.
- World Health Organization (WHO). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 8-11 December 2008. Geneva, Switzerland: WHO. 2011.
- World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Ferney-Voltaire, France: WMA 2008 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>). Accessed 12 October 2012.
- Yazici MK, Anil Yağcıoğlu AE, Ertuğrul A, Eni N, Karahan S, Karaağaoğlu E, Tokgözoğlu SL. The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(1):69-78.
- Yildiz B, Turan MT, Bethirli A. Metabolic syndrome in bipolar affective disorder. *Erciyes Tip Dergisi* 2011;33(3): 197-204.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.

ALLEGATO 1

Screening dettagliato degli articoli per la meta-analisi

STUDI ESCLUSI

a) STUDI PRIVI DI UN GRUPPO DI CONTROLLO DI SOGGETTI NON AFFETTI DA PATOLOGIA PSICHIATRICA:

1. Ahmed M, Hussain I, O'Brien SM, Dineen B, Griffin D, McDonald C. Prevalence and associations of the metabolic syndrome among patients prescribed clozapine. *Ir J Med Sci.* 2008;177(3):205-10.
2. Alm ras N, Despr s JP, Villeneuve J, Demers MF, Roy MA, Cadrin C, Mottard JP, Bouchard RH. Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(4):557-64.
3. Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J; CLAMORS Study Collaborative Group. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res.* 2008;104(1-3):1-12.
4. Arango C, Bobes J, Kirkpatrick B, Garcia-Garcia M, Rejas J. Psychopathology, coronary heart disease and metabolic syndrome in schizophrenia spectrum patients with deficit versus non-deficit schizophrenia: Findings from the CLAMORS study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(12):867-75.
5. Attux C, Quintana MI, Chaves AC. Weight gain, dyslipidemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after six-month follow-up. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(4):346-9.
6. Bai YM, Chen JY, Yang WS, Chi YC, Liou YJ, Lin CC, Wang YC, Lin CY, Su TP, Chou P. Adiponectin as a potential biomarker for the metabolic syndrome in Chinese patients taking clozapine for schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(12):1834-9.
7. Bai YM, Chen TT, Liou YJ, Hong CJ, Tsai SJ. Association between HTR2C polymorphisms and metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics. *Schizophr Res.* 2011;125(2-3):179-86.
8. Bai YM, Chen TT, Yang WS, Chi YC, Lin CC, Liou YJ, Wang YC, Su TP, Chou P, Chen JY. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: a cohort study. *Schizophr Res.* 2009;111(1-3):1-8.
9. Bai YM, Lin CC, Chen JY, Chen TT, Su TP, Chou P. Association of weight gain and metabolic syndrome in patients taking clozapine: an 8-year cohort study. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(6):751-6.
10. Barnes TR, Paton C, Hancock E, Cavanagh MR, Taylor D, Lelliott P; UK Prescribing Observatory for Mental Health. Screening for the metabolic syndrome in community psychiatric patients prescribed antipsychotics: a quality improvement programme. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;118(1):26-33.
11. Basu R, Brar JS, Chengappa KN, John V, Parepally H, Gershon S, Schlicht P, Kupfer DJ. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder--bipolar subtype. *Bipolar Disord.* 2004;6(4):314-8.
12. Basu R, Thimmaiah TG, Chawla JM, Schlicht P, Fagiolini A, Brar JS, Khan SA, Challa A, Chengappa KN. Changes in metabolic syndrome parameters in patients with schizoaffective disorder who participated in a randomized, placebo-controlled trial of topiramate. *Asian J Psychiatr.* 2009;2(3):106-11.

13. Bermudes RA, Keck PE Jr, Welge JA. The prevalence of the metabolic syndrome in psychiatric inpatients with primary psychotic and mood disorders. *Psychosomatics*. 2006;47(6):491-7.
14. Bernardo M, Cañas F, Banegas JR, Casademont J, Riesgo Y, Varela C; RICAVA Study Group. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *Eur Psychiatry*. 2009;24(7):431-41.
15. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H, Versnel MA, Drexhage HA, Cohen D. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2012.
16. Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C, Engh JA, Jonsdottir H, Ringen PA, Simonsen C, Vaskinn A, Birkeland KI, Friis S, Sundet K, Andreassen OA. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):917-23.
17. Bisconer, Sarah W.; Harte, Brittany M. B. Patterns and prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients receiving antipsychotic medications: Implications for the practicing psychologist. *Prof Psychol Res Pract*. 2010;41(3):244-52.
18. 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(1-3):162-73.
19. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J; on behalf of the CLAMORS Study Collaborative Group. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizoaffective disorder treated with antipsychotics: Results from the CLAMORS study. *Eur Psychiatry*. 2012;27(4):267-274.
20. Boke O, Aker S, Sarisoy G, Saricicek EB, Sahin AR. Prevalence of metabolic syndrome among inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med*. 2008;38(1):103-12.
21. Brunero S, Lamont S, Fairbrother G. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among patients attending an outpatient clozapine clinic in Australia. *Arch Psychiatr Nurs*. 2009;23(3):261-8.
22. Brunero S, Lamont S. Systematic screening for metabolic syndrome in consumers with severe mental illness. *Int J Ment Health Nurs*. 2009;18(2):144-50.
23. Cardenas J, Frye MA, Marusak SL, Levander EM, Chirichigno JW, Lewis S, Nakelsky S, Hwang S, Mintz J, Altshuler LL. Modal subcomponents of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;106(1-2):91-7.
24. Cerit C, Ozten E, Yildiz M. The prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with schizophrenia. *Turk Psikiyatri Derg*. 2008;19:124-32.
25. Cerit C, Vural M, Bos Gelmez SÜ, Ozten E, Aker AT, Yıldız M. Metabolic syndrome with different antipsychotics: a multicentre cross-sectional study. *Psychopharmacol Bull*. 2010;43(4):22-36.
26. Chakraborty K, Dan A. Prevalence of metabolic syndrome among psychiatric outpatients in a tertiary care centre in eastern India. *Indian J Psychiatry*. 2011;53(1): S50-1.
27. Chang HH, Chou CH, Chen PS, Gean PW, Huang HC, Lin CY, Yang YK, Lu RB. High prevalence of metabolic disturbances in patients with bipolar disorder in Taiwan. *J Affect Disord*. 2009;117(1-2):124-9.
28. Chen CH, Chiu CC, Huang MC, Wu TH, Liu HC, Lu ML. Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(4):925-31.
29. Chen CH, Lin TY, Chen TT, Chen VC, Lin NC, Shao WC, Lu ML. A prospective study of glucose homeostasis in quetiapine-treated

- schizophrenic patients by using the intravenous glucose tolerance test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(4):965-9.
30. Chen CH, Lu ML, Kuo PH, Chen PY, Chiu CC, Kao CF, Huang MC. Gender differences in the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene polymorphisms on metabolic adversity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(1):239-45.
 31. Chen PY, Huang MC, Chiu CC, Liu HC, Lu ML, Chen CH. Association of plasma retinol-binding protein-4, adiponectin, and high molecular weight adiponectin with metabolic adversities in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(8):1927-32.
 32. Chen RC, Dent E, Snars J, Lambert TJ. Enhanced cardiometabolic disease in patients with severe mental illness: Experience from an integrated clinical and research centre. *Diabetes*. 2011; 60(1): A648.
 33. Cheng C, Chiu HJ, Loh el-W, Chan CH, Hwu TM, Liu YR, Lan TH. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;36(1):205-10.
 34. Chi MH, Chen PS. The metabolic syndrome in drug-naive bipolar II disorder patients and the influence of 12-week pharmacological intervention on metabolic disturbances. *Bipolar Disord*. 2012;14(1):67.
 35. Chiarle A, Albert U, D'Ambrosio V, De Cori D, Salvi V, Maina G, Bogetto F. Metabolic syndrome and psychiatric disorders: Comparison between bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder. *Minerva Psichiatr*. 2011;52(2): 71-9.
 36. Chiu CC, Chen CH, Chen BY, Yu SH, Lu ML. The time-dependent change of insulin secretion in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(6):866-70.
 37. Chukwuma J, Morgan D, Sargeant M, Hughes G. A cross-sectional survey of the prevalence of metabolic syndrome in adults with serious mental illness treated with olanzapine or clozapine. *Prim Care Community Psychiatr*. 2008;13(2):53-8.
 38. Coakley C, Bolton P, Flaherty L, Kopeski LM, Slifka K, Sutherland MA. The incidence of metabolic risk factors in an inpatient psychiatric setting. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2012;50(3):24-30.
 39. Colombo GL, Caruggi M, Di Matteo S, Rossi A. An economic evaluation of aripiprazole vs olanzapine adapted to the Italian setting using outcomes of metabolic syndrome and risk for diabetes in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(5):967-76.
 40. Cordes J, Kahl K, Jänner M, Müller H, Wagner M, Maier W, Lautenschlager M, Heinz A, de Millas W, Janssen B, Gaebel W, Michel M, Schneider F, Lambert M, Naber D, Brüne M, Krüger-Özgürdal S, Wobrock T, Riedel M, Klosterkötter J, Bechdolf A. Prevalence of the metabolic syndrome in men and women at risk of psychosis. 3rd European Conference on Schizophrenia Research, Berlin, 2011.
 41. Correll CU, Druss BG, Lombardo I, O'Gorman C, Harnett JP, Sanders KN, Alvir JM, Cuffel BJ. Findings of a U.S. national cardiometabolic screening program among 10,084 psychiatric outpatients. *Psychiatr Serv*. 2010;61(9):892-8.
 42. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res*. 2007;89(1-3):91-100.
 43. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics *Bipolar Disord*. 2008;10(7):788-97.
 44. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):575-83.

45. Coyle D, Macpherson R, Hussaini R, Arnott S. An audit of the metabolic syndrome in two rehabilitation inpatient units. *JPIC*. 2011;7(2):79-84.
46. Crespo Iglesias JM, Sanchez Fernandez I, Gonzalez Garcia A, Martinez Gomez C, Iglesias VL. Metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotic medication monotherapy. *Anales Psiquiatr*. 2008;24(4): 168-75.
47. Curtis J, Henry C, Watkins A, Newall H, Samaras K, Ward PB. Metabolic abnormalities in an early psychosis service: a retrospective, naturalistic cross-sectional study. *Early Interv Psychiatry*. 2011;5(2):108-14.
48. D'Ambrosio V, Salvi V, Bogetto F, Maina G. Serum lipids, metabolic syndrome and lifetime suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;37(1):136-40.
49. Danpakdee S. Prevalence of the metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients receiving clozapine compared with patients receiving haloperidol. *J Nakhon Ratchasima Rajanagarindra Psych Hosp*. 2008;8:34-43.
50. De Almeida KM, De Macedo-Soares MB, Kluger Issler C, Amaral JA, Caetano SC, Da Silva Dias R, Lafer B. Obesity and metabolic syndrome in Brazilian patients with bipolar disorder *Acta Neuropsychiatr*. 2009;21(2):84-8.
51. De Hert M, Hanssens L, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, Peuskens J. A case series: evaluation of the metabolic safety of aripiprazole. *Schizophr Bull*. 2007;33(3):823-30.
52. De Hert M, Kemp DE, Fyans P, Rahman Z, Marler SV, Eudicone JM, Baker RA, Forbes RA, Carlson BX. Long-term metabolic effects of aripiprazole adjunctive to lithium, valproate or lamotrigine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(3):S431.
53. De Hert M, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, Falissard B. The METEOR study of diabetes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drugs. I. Methodology. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2010;19(4):195-210.
54. De Hert M, Mittoux A, He Y, Peuskens J. A head-to-head comparison of sertindole and risperidone on metabolic parameters. *Schizophr Res*. 2010;123(2-3):276-7.
55. De Hert M, Mittoux A, He Y, Peuskens J. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(4):231-9.
56. De Hert M, Peuskens B, van Winkel R, Kalnicka D, Hanssens L, Van Eyck D, Wyckaert S, Peuskens J. Body weight and self-esteem in patients with schizophrenia evaluated with B-WISE. *Schizophr Res*. 2006;88(1-3):222-6.
57. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, Wampers M, Scheen A, Peuskens J, van Winkel R. 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(1-3):295-303.
58. De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res*. 2006;83(1):87-93.
59. de Leon J, Susce MT, Johnson M, Hardin M, Pointer L, Ruaño G, Windemuth A, Diaz FJ. A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia. *Schizophr Res*. 2007;92(1-3):95-102.
60. Díaz-Castro L, Cabello-Rangel H, Cuevas-Pineda GJ, Reza-Garduño H, Castañeda-González CJ. Prevalence of the metabolic syndrome in a psychiatric hospital in Mexico. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39(2):115-22.

61. Ellingrod VL, Miller DD, Taylor SF, Moline J, Holman T, Kerr J. Metabolic syndrome and insulin resistance in schizophrenia patients receiving antipsychotics genotyped for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C/T and 1298A/C variants. *Schizophr Res.* 2008;98(1-3):47-54.
62. Ellingrod VL, Taylor SF, Dalack G, Grove TB, Bly MJ, Brook RD, Zöllner SK, Pop-Busui R. Risk factors associated with metabolic syndrome in bipolar and schizophrenia subjects treated with antipsychotics: the role of folate pharmacogenetics. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(2):261-5.
63. Ezzaher A, Haj MD, Mechri A, Neffati F, Douki W, Gaha L, Najjar MF. Metabolic syndrome in Tunisian bipolar I patients. *Afr Health Sci.* 2011;11(3):414-20.
64. Faghihi T, Radfar M, Abdoli E, Amini H, Hemami MR, Larijani B. Association of serum retinol-binding protein 4 with insulin resistance and metabolic parameters during olanzapine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(2):207-11.
65. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord.* 2005;7(5):424-30.
66. Fagiolini A, Frank E, Turkin S, Houck PR, Soreca I, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(4):678-9.
67. 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.
68. Fan X, Liu EY, Freudenreich O, Park JH, Liu D, Wang J, Yi Z, Goff D, Henderson DC. Higher white blood cell counts are associated with an increased risk for metabolic syndrome and more severe psychopathology in non-diabetic patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;118(1-3):211-7.
69. Feeney L, Kelly F, Lee J, Kelly E, McLaughlin S, O'Boyle JH. Point prevalence of diabetes, obesity, hyperlipidaemia, hypertension and smoking in outpatients on clozapine. *IJPM.* 2007;24(2):59-61.
70. Fernández E, Carrizo E, Fernández V, Connell L, Sandia I, Prieto D, Mogollón J, Valbuena D, Fernández I, de Baptista EA, Baptista T. Polymorphisms of the LEP- and LEPR genes, metabolic profile after prolonged clozapine administration and response to the antidiabetic metformin. *Schizophr Res.* 2010;121(1-3):213-7.
71. Ganguli R, Brar JS, Garbut R, Chang CC, Basu R. Changes in weight and other metabolic indicators in persons with schizophrenia following a switch to aripiprazole. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2011;5(2):75-9.
72. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, Martínez A S, Benabarre A, Sierra P, Torres P, Montes JM, Bousoño M, Bobes J; General Health Status in Bipolar Disorder Collaborative Group. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009;115(3):302-8.
73. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, Florez G, Bascaran MT, Díaz EM, Bousoño M, Bobes J. Impact of substance use on the physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121(6):437-45.
74. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, Sierra P, Perez J, Rodriguez A, Livianos L, Torres P, Bobes J. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008;106(1-2):197-201.
75. Gautam S, Meena PS. Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical (second-generation) antipsychotics. *Indian J Psychiatry.* 2011;53(2):128-33.

76. Genc A, Kalelionulllu T, Tasdemir A, Genc ES, Ozver I, Yesilbas D, Altinbas K, Kurt E. Lithium monotherapy and metabolic syndrome. *Bipolar Disord.* 2012;14(1):87.
77. Goethe JW, Szarek BL, Caley CF, Woolley SB. Signs and symptoms associated with the metabolic syndrome in psychiatric inpatients receiving antipsychotics: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(1):22-8.
78. Gomes FA, Magalhaes PV, Kunz M, Da Silveira LE, Weyne F, Andrezza AC, Cereser KM, Furlanetto TW, Kapczinski F. Insulin resistance and metabolic syndrome in outpatients with bipolar disorder. *Rev Psiquiatr Clin.* 2010;37(2):89-96.
79. Grahovac T, Ružić K, Dadić-Hero E, Sepić-Grahovac D, Sabljic V. Weight gain--as possible predictor of metabolic syndrome. *Psychiatr Danub.* 2011;23(1):105-7.
80. Grover S, Aggarwal M, Chakrabarti S, Dutt A, Avasthi A, Kulhara P, Malhotra N, Somaiya M, Chauhan N. Prevalence of metabolic syndrome in bipolar disorder: An exploratory study from North India. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;36(1):141-6.
81. Grover S, Aggarwal M, Dutt A, Chakrabarti S, Avasthi A, Kulhara P, Somaiya M, Malhotra N, Chauhan N. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia in India. *Psychiatry Res.* 2012.
82. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S, Avasthi A, Kulhara P. Metabolic syndrome among patients receiving clozapine: A preliminary estimate. *Indian J Pharmacol.* 2011;43(5):591-5.
83. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S, Parakh P, Ghormode D. Metabolic syndrome in antipsychotic naïve patients diagnosed with schizophrenia. *Early Interv Psychiatry.* 2012;6(3): 326-31.
84. Guerreiro DF, Navarro R, Telles-Correia D, Martins P, Trigo E, Silva M, Neves A, Góis C, Figueira ML. Effectivity of screening, concepts and attitudes towards metabolic síndrome: a study in bipolar patients followed in Hospital Santa Maria psychiatric consultation. *Acta Med Port.* 2010;23(2):173-82.
85. Gulec Oyekcin D. The frequency of metabolic syndrome in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2009;10(1):26-33.
86. Gulzar M, Rafiq A, O'Cuill M. Prevalence of metabolic syndrome in elderly schizophrenic patients in Ireland. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259 (Suppl 1): S85.
87. Gunes A, Melkersson KI, Scordo MG, Dahl ML. Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(1):65-8.
88. Hägg S, Lindblom Y, Mjörndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(2):93-8.
89. Hanssens L, De Hert M, Kalnicka D, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, Peuskens J. Pharmacological treatment of severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(1):43-9.
90. Hanssens L, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, Reginster JY, Collette J, Peuskens J, De Hert M. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2008;106(2-3):308-14.
91. Hatata H, El-Gohary G, Abd-Elsalam M, Elokda E. Risk Factors of Metabolic Syndrome among Egyptian Patients with Schizophrenia. *Current Psychiatry.* 2008;15(3):476-87.
92. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(5):575-9.
93. Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Sharma B, Borba CP, Forstbauer SI, Miley K, Boxill R, Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Goff DC.

- Ziprasidone as an adjuvant for clozapine- or olanzapine-associated medical morbidity in chronic schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24(3):225-32.
94. Herman G, Van Eyck D, Scheen A, De Hert M. Metabolic disorders in schizophrenic patients treated with second generation antipsychotics. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;63(18):859-69.
 95. Holt RI, Abdelrahman T, Hirsch M, Dhesi Z, George T, Blincoe T, Peveler RC. The prevalence of undiagnosed metabolic abnormalities in people with serious mental illness. *J Psychopharmacol.* 2010;24(6):867-73.
 96. Hughes C, Botts S, Ryan M, Vance K, Gokun J. Clinical management of metabolic syndrome: Does mental illness impact care? *J Pharm Pract.* 2011;24(2):267.
 97. John AP, Koloth R, Dragovic M, Lim SC. Prevalence of metabolic syndrome among Australians with severe mental illness. *Med J Aust.* 2009 Feb 16;190(4):176-9. PubMed PMID: 19220180.
 98. Josiassen RC, Filmyer DM, Curtis JL, Shaughnessy RA, Joseph A, Parson RL, Kacso M, Fedde J, Cornelius MD, Joseph M, Weinstein J, Skuban N, Victor T. An archival, follow-forward exploration of the metabolic syndrome in randomly selected, clozapine-treated patients. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2009;3(2):87-96.
 99. Kagal UA, Torgal SS, Patil NM, Malleshappa A. Prevalence of the metabolic syndrome in schizophrenic patients receiving second-generation antipsychotic agents--a cross-sectional study. *J Pharm Pract.* 2012;25(3):368-73.
 100. Kalenderoglu A, Savas HA, Gergerlioglu HS, Basarali K, Yumru M, Selek S, Buyukbas S, Ergene N. Correlation between metabolic syndrome and serum ghrelin levels in bipolar patients. *Noropsikiyatri Arsivi.* 2010;47(4):328-32
 101. Kang SH, Kim KH, Kang GY, Lee KH, Kim KK, Soh M, Ahn KJ, Kim SH, Lee JI. Cross-sectional prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;128(1-3):179-81.
 102. Kang SH, Lee JI, Chang AK, Joo YH, Kim CY, Kim SY. Genetic polymorphisms in the HTR2C and peroxisome proliferator-activated receptors are not associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia taking clozapine. *Psychiatry Investig.* 2011;8(3):262-8.
 103. Kasteng F, Eriksson J, Sennfalt K, Lindgren P. Metabolic effects and cost-effectiveness of aripiprazole versus olanzapine in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124(3):214-25.
 104. Kato MM, Currier MB, Gomez CM, Hall L, Gonzalez-Blanco M. Prevalence of metabolic syndrome in Hispanic and non-Hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6:74-7.
 105. Kaya MC, Virit O, Altindag A, Selek S, Bulbul F, Bulut M, Savas HA. Prevalence of metabolic syndrome, characteristics of metabolic syndrome and relationship with the antipsychotics used in schizophrenia. *Arch Neuropsychiatry.* 2009;46:13-8.
 106. Kemp DE, Calabrese JR, Tran QV, Pikalov A, Eudicone JM, Baker RA. Metabolic syndrome in patients enrolled in a clinical trial of aripiprazole in the maintenance treatment of bipolar I disorder: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(9):1138-44.
 107. Kemp DE, Eudicone JM, McQuade RD, Chambers JS, Baker RA. Metabolic syndrome and its potential effect on treatment response to aripiprazole: a post hoc analysis of the stabilization phase of a long-term, double-blind study in patients with bipolar disorder (CN138-010). *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(5):631-4.
 108. Kemp DE, Karayal ON, Calabrese JR, Sachs GS, Pappadopulos E, Ice KS, Siu CO, Vieta E. Ziprasidone with adjunctive mood stabilizer in the maintenance treatment of bipolar I disorder: long-term changes in weight and metabolic profiles. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(2):123-31.

109. Kemp DE, Rahman Z, Eudicone JM, Baker RA, Forbes RA, Carlson BX. Long-term metabolic effects of aripiprazole adjunctive to lithium, valproate, or lamotrigine. *Bipolar Disord.* 2011;13(Suppl. 1):60.
110. Kerna V, Nosalova G, Ondrejka I. Metabolic risk in selected second-generation antipsychotics. *Bratisl Lek Listy* 2010;111(12):640-3.
111. Khatana SA, Kane J, Taveira TH, Bauer MS, Wu WC. Monitoring and prevalence rates of metabolic syndrome in military veterans with serious mental illness. *PLoS One.* 2011;6(4):e19298.
112. Kim B, Kim S, McIntyre RS, Park HJ, Kim SY, Joo YH. Correlates of metabolic abnormalities in bipolar I disorder at initiation of acute phase treatment. *Psychiatry Investig.* 2009;6(2):78-84.
113. Kim EY, Lee HJ, Lee NY, Yu HY, Kima YS, Ahna YM. The association between serum leptin, active ghrelin, adiponectin and metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012;14(Suppl. 1):91-2.
114. Kim SH, Kim K, Kwak MH, Kim HJ, Kim HS, Han KH. The contribution of abdominal obesity and dyslipidemia to metabolic syndrome in psychiatric patients. *Korean J Intern Med.* 2010;25(2):168-73.
115. Kim SH, Reaven G, Lindley S. Relationship between insulin resistance and C-reactive protein in a patient population treated with second generation antipsychotic medications. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26(1):43-7.
116. Koponen HJ, Hakko HH, Saari KM, Lindeman SM, Karvonen KM, Isohanni MK, Lauren LH, Savolainen MJ, Järvelin MR. The prevalence and predictive value of individual criteria for metabolic syndrome in schizophrenia: a Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11(2 Pt 2):262-7.
117. Kraemer S, Minarzyk A, 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 a German observational study. *BMC Psychiatry.* 2011;11:173.
118. Kuo PH, Kao CF, Chen PY, Chen CH, Tsai YS, Lu ML, Huang MC. Polymorphisms of INSIG2, MC4R, and LEP Are Associated With Obesity- and Metabolic-Related Traits in Schizophrenic Patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(6):705-711.
119. Kurt E, Altinbas K, Alatas G, Ozver I. Metabolic syndrome prevalence among schizophrenic patients treated in chronic inpatient clinics. *Turk Psikiyat.* 2007; 3:141-5.
120. Larsen JT, Fagerquist M, Holdrup M, Christensen B, Sigalin C, Nilsson PM. Metabolic syndrome and psychiatrists' choice of follow-up interventions in patients treated with atypical antipsychotics in Denmark and Sweden. *Nord J Psychiatry.* 2011;65(1):40-6.
121. Lee E, Leung CM. Atypical antipsychotics and metabolic outcomes in Chinese patients: a comparison of olanzapine and risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(6):707-9.
122. Lee H.J. Lee N.Y. Kim E.Y. Yu H.Y. Ahn Y.M. Kim Y.S. Serum level of leptin, ghrelin, adiponectin according to mood status in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012;14(Suppl. 1):96.
123. Lepore A, Borelli A, Lamorgese M, Lepore C, Bellomo A. Metabolic Syndrome in schizophrenic patients: prevalence and clinical aspects. *Clin Neuropsych J Treat Ev.* 2005;2(4):223-8.
124. Lin CC, Bai YM, Chen JY, Hwang TJ, Chen TT, Chiu HW, Li YC. Easy and low-cost identification of metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotics: artificial neural network and logistic regression models. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(3):225-34.
125. Lin CC, Bai YM, Wang YC, Chen TT, Lai IC, Chen JY, Chen SY, Gau SS, Liou YJ. Improved body weight and metabolic outcomes in overweight or obese psychiatric patients switched to amisulpride from other atypical antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(6):529-36.
126. Lin CC, Yu SC, Wu BJ, Chang DJ. Measurement of waist circumference at different sites affects the detection of abdominal obesity and

- metabolic syndrome among psychiatric patients. *Psychiatry Res.* 2012;197(3):322-6.
127. Lindenmayer JP, Tedeschi F, Yusim A, Khan A, Kaushik S, Smith RC, Parakadavil M. Ziprasidone's effect on metabolic markers in patients with diabetes and chronic schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2012;5(4):185-92.
 128. Lindenmayer JP, Khan A, Praveen R, Thanju A, Hoffman L, Valdez G, Cherath L, Wance D. The relationship between metabolic syndrome (MetS) and neurocognitive functioning in patients with Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2012;71(8): 87S.
 129. L'Italien GJ, Casey DE, Kan HJ, Carson WH, Marcus RN. Comparison of metabolic syndrome incidence among schizophrenia patients treated with aripiprazole versus olanzapine or placebo. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(10):1510-6.
 130. Littrell K, Perry R, Hilligoss N. Insulin resistance and syndrome X among schizophrenic patients. Insulin resistance and syndrome X among schizophrenic patients. American psychiatric association 156th annual meeting. San Francisco, California: American Psychiatric Association. 2003.
 131. Lott SA, Burghardt PR, Burghardt KJ, Bly MJ, Grove TB, Ellingrod VL. The influence of metabolic syndrome, physical activity and genotype on catechol-O-methyl transferase promoter-region methylation in schizophrenia. *Pharmacogenomics J.* 2012.
 132. Mackin P, Bishop DR, Watkinson HM. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry.* 2007;7:28.
 133. Mackin P, Watkinson HM, Young AH. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *Diabetologia.* 2005;48(2):215-21.
 134. Maina G, D'Ambrosio V, Aguglia A, Paschetta E, Salvi V, Bogetto F. Bipolar disorders and metabolic syndrome: a clinical study in 185 patients. *Riv Psichiatr.* 2010;45(1):34-40.
 135. Malhi G, Adams D, Plain J, Coulston C, Herman M, Walter G. Clozapine and cardiometabolic health in chronic schizophrenia: correlations and consequences in a clinical context. *Australas Psychiatry.* 2010;18(1):32-41.
 136. Malhotra N, Grover S, Chakrabarti S, Aggarwal M, Dutt A, Avasthi A, Kulhara P. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder. *Indian J Psychiatry.* 2011;53(5):S28.
 137. Marquina D, Peña R, Fernández E, Baptista T. Abnormal correlation between serum leptin levels and body mass index may predict metabolic dysfunction irrespective of the psychopharmacological treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26(3):169-72.
 138. Marsay C, Szabo CP. Screening for metabolic syndrome-adherence to guidelines. *African J Psychiatry.* 2011;14(1):64-6.
 139. Maslov B, Marcinko D, Milicevic R, Babić D, Dordević V, Jakovljević M. Metabolic syndrome, anxiety, depression and suicidal tendencies in post-traumatic stress disorder and schizophrenic patients. *Coll Antropol.* 2009;33(Suppl 2):7-10.
 140. Mattoo SK, Singh SM. Prevalence of metabolic syndrome in psychiatric inpatients in a tertiary care centre in north India. *Indian J Med Res.* 2010;131:46-52.
 141. McIntyre RS, Woldeyohannes HO, Soczynska JK, Miranda A, Lachowski A, Liauw SS, Grossman T, Lourenco MT, Kim B, Alsuwaidan MT, Kennedy SH. The rate of metabolic syndrome in euthymic Canadian individuals with bipolar I/II disorder. *Adv Ther.* 2010;27(11):828-36.
 142. Mechri A, Ezzaher A, Gzara A, Gaha L, Najjar MF, Douki W. Metabolic syndrome: Prevalence and associated factors in a Tunisian sample of bipolar I patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(Suppl. 3):S426.
 143. Medved V, Kuzman MR, Jovanovic N, Grubisin J, Kuzman T. Metabolic syndrome in female patients with schizophrenia treated with second

- generation antipsychotics: a 3-month follow-up. *J Psychopharmacol.* 2009;23(8):915-22.
144. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, Rosenheck RA, Daumit GL, Hsiao J, Swartz MS, Stroup TS, Lieberman JA. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res.* 2008;101(1-3):273-86.
145. Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, Patel JK, Keefe RS, Stroup TS, Lieberman JA. The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res.* 2005;80(1):9-18.
146. Meyer JM, Pandina G, Bossie CA, Turkoz I, Greenspan A. Effects of switching from olanzapine to risperidone on the prevalence of the metabolic syndrome in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: analysis of a multicenter, rater-blinded, open-label study. *Clin Ther.* 2005;27(12):1930-41.
147. Meyer JM, Rosenblatt LC, Kim E, Baker RA, Whitehead R. The moderating impact of ethnicity on metabolic outcomes during treatment with olanzapine and aripiprazole in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(3):318-25.
148. Misawa F, Shimizu K, Fujii Y, Miyata R, Koshiishi F, Kobayashi M, Shida H, Oguchi Y, Okumura Y, Ito H, Kayama M, Kashima H. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2011;11:118.
149. Montes JM. Use of ziprasidone in patients with schizophrenia in four European countries. *Eur Psychiatry.* 2011;26(1 Suppl 1):29-37.
150. Morgan DW, Sargeant MP, Chukwuma J, Hughes G. Audit of metabolic syndrome in adults prescribed clozapine in community and long-stay in-patient populations. *Psych Bull.* 2008;32(5):174-7.
151. Morrato EH, Cuffel B, Newcomer JW, Lombardo I, Kamat S, Barron J. Metabolic risk status and second-generation antipsychotic drug selection: a retrospective study of commercially insured patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(1):26-32.
152. Mulder H, Cohen D, Scheffer H, Gispens-de Wied C, Arends J, Wilmsink FW, Franke B, Egberts AC. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(1):16-20.
153. Mulder H, Franke B, van der-Beek van der AA, Arends J, Wilmsink FW, Scheffer H, Egberts AC. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(4):338-43.
154. Nagamine T. Direct metabolic effects of risperidone and olanzapine in Japanese schizophrenic patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(1): 177-9.
155. Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability. *CNS Spectr.* 2006;11(7 Suppl 7):32-9.
156. Ng B, Camacho A, Jimenez DE, Bartels SJ. Psychiatric and metabolic disorders. Scope of the problem and treatment options for latinos in the US Mexico border. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(3 Suppl. 1):S18-S19.
157. Ntounas P, Tsopelas C, Chatzimanolis P, Dimitraka M, Pappas D, Siouti E, Touloumis C, Douzenis A, Lykouras L. Metabolic syndrome and risk for coronary heart disease in elderly inpatients with serious mental illness. *Eur Psychiatr.* 2012;27(Suppl.1).
158. Nyboe L, Videbech P. The metabolic syndrome in patients with first-episode schizophrenia-prediction and prevention. *Early Interv Psychiatry.* 2010;4(Suppl. 1):70.
159. Ohlsen RI, Atakan Z, Smith S, Sood P, Papanastasiou E, Featherman A, O'Brien C, Greenwood K, Ismail K, Todd G, Mushore M, Stah D, Murray

- R, Gaughran F. The impact RCT: Prevalence of metabolic syndrome in a severely mentally ill Cohort. *Eur Psychiat*. 2012;27(Suppl.1).
160. Ojala K, Niskanen L, Tiihonen J, Paavola P, Putkonen A, Repo-Tiihonen E. Characterization of metabolic syndrome among forensic psychiatric J Forens Psychiatry Psychol. 2008;19(1):33-51.
 161. Olszewska K, Rybakowski J. A study of prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Postepy Psychiatrii i Neurologii*. 2008;17(2):117-21.
 162. Oncu F, Acuner TT, Atalar F, Turkcan S, Yesilbursa D, Uygur N. Metabolic syndrome and related factors treated with antipsychotics monotherapy and polypharmacy in patients with schizophrenia. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2009; 19(Suppl. 1):S292-5.
 163. Oncu F, Atalar F, Acuner TT, Turkcan S, Yesilbursa D, Uygur N. A study on the prevalence of metabolic syndrome and the relation with polymorphism of a leptin receptor gene Gln223Arg in schizophrenia inpatients with and without treatment resistance. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2009; 19(Suppl. 1):S295-8.
 164. Oyekcin DG. The frequency of metabolic syndrome in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Anatolian J Psychiatry*. 2009;10:26-33.
 165. Pallava A, Chadda RK, Sood M, Lakshmy R. Metabolic syndrome in schizophrenia: a comparative study of antipsychotic-free/naïve and antipsychotic-treated patients from India. *Nord J Psychiatry*. 2012;66(3):215-21.
 166. Pantusa MF, Paparo S, Salerno A. Metabolic syndrome, schizophrenia-spectrum disorders, and antipsychotic drug therapy. Results of a naturalistic study. *QUIP*. 2010;29(3):110-5.
 167. Park KJ, Lee JS, Joo YH. The prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14(Suppl. 1):113.
 168. Patel JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, Lieberman JA; CAFE Investigators. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophr Res*. 2009;111(1-3):9-16.
 169. Pelayo JM, Zapico-Merayo Y, Trabajo-Vega P, Martínez-Pérez MM, Martínez-Diez J, Fernández-Borregan C, Castelao-Lorenzo MJ, Álvarez-Tejeiro P. Relationship between functionality and metabolic syndrome in schizophrenia. 3rd European Conference on Schizophrenia Research, Berlin, 2011.
 170. Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Amado JA, Garcia-Unzueta MT, Ramirez-Bonilla ML, Gonzalez-Blanch C, Martinez-Garcia O, Vazquez-Barquero JL. A 12-week randomized clinical trial to evaluate metabolic changes in drug-naïve, first-episode psychosis patients treated with haloperidol, olanzapine, or risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1733-40.
 171. Prasad Rao G, Reddy MS, Ray D. Metabolic syndrome in bipolar disorder: Many questions, few answers. *Bipolar Disord*. 2011;13(Suppl. 1):78.
 172. Rabe-Jablonska J, Dietrich-Muszalska A, Nawarski G, Pawelczyk T. Metabolic syndrome and its components in patients with first-episode schizophrenia before and after a 1-year antipsychotic treatment. *Postepy Psychiatrii i Neurologii*. 2008;17(3):195-200.
 173. Ramos-Ríos R, Arrojo-Romero M, Paz-Silva E, Carballal-Calvo F, Bouzón-Barreiro JL, Seoane-Prado J, Codesido-Barcala R, Crespí-Armenteros A, Fernández-Pérez R, López-Moríñigo JD, Tortajada-Bonaselt I, Diaz FJ, de Leon J. QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients. *Schizophr Res*. 2010;116(1):35-43.
 174. Rejas J, Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M. Concordance of standard and modified NCEP ATP III criteria for identification of metabolic syndrome in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: a corollary from the CLAMORS study. *Schizophr Res*. 2008;99(1-3):23-8.

175. Rezaei O, Khodaie-Ardakani MR, Mandegar MH, Dogmehchi E, Goodarzynejad H. Prevalence of metabolic syndrome among an Iranian cohort of inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med.* 2009;39(4):451-62.
176. Richter N, Juckel G, Assion HJ. Metabolic syndrome: a follow-up study of acute depressive inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;260(1):41-9.
177. Riesselman A, Baker JM, Bodenber M, Lucas P, Strobl B. Metabolic syndrome monitoring program: A clinical program to screen patients for metabolic syndrome in a state psychiatric hospital. *J Pharm Pract.* 2011;24(2):275-6.
178. Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R, Wilffert B, Cohen D, Al Hadithy AF, Arends J, Mulder H. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics J.* 2012;12(1):62-7.
179. Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R, Wilffert B, Cohen D, Al Hadithy AF, Arends J, Mulder H. Association between the 1291-C/G polymorphism in the adrenergic α -2a receptor and the metabolic syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(6):667-71.
180. Rivas-Vazquez RA, Bello I, Sarria M, Fernandez ND, Rey GJ. Prevalence of metabolic syndrome in a predominantly cuban, psychiatrically ill, and homeless population. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011;13(3).
181. Rosa B, Teresa G, Luigi G. Prevention of metabolic syndrome in patients at onset psychotic. *Early Interv in Psychiatry.* 2010;4(Suppl. 1):134.
182. Roshdy R. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *MECPsych.* 2011;18(2):109-7.
183. Rossi A, Vita A, Tiradritti P, Romeo F. Assessment of clinical and metabolic status, and subjective well-being, in schizophrenic patients switched from typical and atypical antipsychotics to ziprasidone. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23(4):216-22.
184. Rothbard AB, Blank MB, Staab JP, TenHave T, Young DS, Berry SD, Eachus S. Previously undetected metabolic syndromes and infectious diseases among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv.* 2009;60(4):534-7.
185. Saddichha S, Akhtar S. Prehypertension, hypertension and cardiometabolic changes associated with antipsychotic use in schizophrenia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;109:33.
186. Saddichha S, Ameen S, Akhtar S. Incidence of new onset metabolic syndrome with atypical antipsychotics in first episode schizophrenia: a six-week prospective study in Indian female patients. *Schizophr Res.* 2007;95(1-3):247.
187. Sahoo S, Ameen S, Akhtar S. Metabolic syndrome in drug-naïve first-episode psychosis treated with atypical antipsychotics. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007;41(7):629.
188. Salvi V, Albert U, Chiarle A, Soreca I, Bogetto F, Maina G. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(4):318-23.
189. Salvi V, D'Ambrosio V, Bogetto F, Maina G. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder: a 2-year follow-up study. *J Affect Disord.* 2012;136(3):599-603.
190. Salvi V, D'Ambrosio V, Rosso G, Bogetto F, Maina G. Age-specific prevalence of metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;65(1):47-54.
191. Salvi V, Fagiolini A, Dambrosio V, Maina G. A prospective evaluation of metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2011;13(Suppl. 1):83-4.
192. Sánchez-Araña Moreno T, Touriño González R, Hernández Fleta JL, León Pérez P. Prevalence of the metabolic syndrome among schizophrenic patients hospitalized in the Canary Islands. *Actas Esp Psiquiatr.* 2007;35(6):359-67.

193. Sanchez-Arana TM, Moreno T, Ruiz-Doblado S, Hernández-Fleta JL, Touriño-Gonzalez R, León-Pérez P. Quality of life in a sample of schizophrenic patients with and without metabolic syndrome. *JPIC*. 2010;6(2):101-8.
194. Schneiderhan ME, Batscha CL, Rosen C. Assessment of a point-of-care metabolic risk screening program in outpatients receiving antipsychotic agents. *Pharmacotherapy*. 2009;29(8):975-87.
195. Schorr SG, Slooff CJ, Bruggeman R, Taxis K. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psychotic disorders in the Netherlands. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):399-402.
196. Schorr SG, Slooff CJ, Bruggeman R, Taxis K. The incidence of metabolic syndrome and its reversal in a cohort of schizophrenic patients followed for one year. *J Psychiatr Res*. 2009;43(13):1106-11.
197. Sentissi O, Viala A, Bourdel MC, Kaminski F, Bellisle F, Olié JP, Poirier MF. Impact of antipsychotic treatments on the motivation to eat: preliminary results in 153 schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(5):257-64.
198. Shi L, Ascher-Svanum H, Chiang YJ, Zhao Y, Fonseca V, Winstead D. Predictors of metabolic monitoring among schizophrenia patients with a new episode of second-generation antipsychotic use in the Veterans Health Administration. *BMC Psychiatry*. 2009;9:80.
199. Shi L, Zhao Y, Fonseca V, Ascher-Svanum H, Chiang YJ, Winstead D. Healthcare resource utilization, adherence and persistence with antipsychotic therapy among schizophrenia patients with vs. without pre-existing metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(10):2499-506.
200. Shuel F, White J, Jones M, Gray R. Using the serious mental illness health improvement profile [HIP] to identify physical problems in a cohort of community patients: a pragmatic case series evaluation. *Int J Nurs Stud*. 2010;47(2):136-45.
201. Slavkovic V, Tomic Golubovic S, Zikic O, Gugleta D. The influence of antipsychotics on the occurrence of the metabolic syndrome in schizophrenic patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(Suppl. 3):S474-5.
202. Smith RC, Lindenmayer JP, Hu Q, Kelly E, Viviano TF, Cornwell J, Vaidyanathaswamy S, Marcovina S, Davis JM. Effects of olanzapine and risperidone on lipid metabolism in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: a randomized five month study. *Schizophr Res*. 2010;120(1-3):204-9.
203. Srisurapanont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V, Charnsilp C, Jarusuraisin N. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC Psychiatry*. 2007 23;7:14.
204. Steylen P, van der Heijden F, Verhoeven W. Metabolic syndrome in patients treated with antipsychotics: a follow-up study. 3rd European Conference on Schizophrenia Research, Berlin, 2011.
205. Steylen PM, van der Heijden FM, Verhoeven WM, Kok JD, van Soest M, Tuinier S. Metabolic syndrome during clozapine treatment. *Pharmaceutisch Weekblad* 2009;144(3):96-100.
206. Straker D, Correll CU, Kramer-Ginsberg E, Abdulhamid N, Koshy F, Rubens E, Saint-Vil R, Kane JM, Manu P. Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1217-21.
207. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, LaVange LM, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Nussbaum AM, Lieberman JA; Schizophrenia Trials Network. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry*. 2011;168(9):947-56.
208. Stroup TS, Hamer RM, Ray N, Esscok SM, Lieberman JA. The effect of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole

- on risk of cardiovascular disease: Results from the comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP) study. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(Suppl.1):S174.
209. Su HC, Chen CH, Chan AL. Cost of pharmaceutical care in patients with metabolic syndromes caused by atypical antipsychotics. *Value Health*. 2010;13:3:A120.
210. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Kishida I, Yamashita H, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Hatakeyama M, Kaneko S. Comparison of prevalence of metabolic syndrome in hospital and community-based Japanese patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry*. 2011;10:21.
211. Tansupasiri P, Arunpongpaisal S, Pimpanit V, Khiewyoo J. The prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia at the psychiatric outpatient clinic, Srinagarind Hospital. *J Psychiatr Assoc Thailand* 2008;53:98-113.
212. Teixeira PJ, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(4):330-6.
213. Tessier C, Hoeben D, Bergmans P, Korcsog P, Niehaus DJ, Ucok A, Theodoropoulou P, Garcia Fernandez L, Schreiner A. A comparison of the metabolic effects of Paliperidone ER versus oral olanzapine in recently diagnosed and chronic patients with schizophrenia-Results of a randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(Suppl. A):e163.
214. Thompson WK., Kupfer DJ., Fagiolini A., et al. Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute-phase data from a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:783-788.
215. Tirupati S, Chua LE. Body mass index as a screening test for metabolic syndrome in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Australas Psychiatry*. 2007;15(6):470-3.
216. Tirupati S, Chua LE. Obesity and metabolic syndrome in a psychiatric rehabilitation service. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007;41(7):606-10.
217. Van Der Heijden F, Steylen P, Kok H, Slaar A, Verhoeven W. Low rates of treatment of cardiovascular risk factors in patients treated with antipsychotics. *Eur Psychiat*. 2011;26(Suppl. 1).
218. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008;10(2):342-8.
219. van Winkel R, Moons T, Peerbooms O, Rutten B, Peuskens J, Claes S, van Os J, De Hert M. MTHFR genotype and differential evolution of metabolic parameters after initiation of a second generation antipsychotic: an observational study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25(5):270-6.
220. van Winkel R, Rutten BP, Peerbooms O, Peuskens J, van Os J, De Hert M. MTHFR and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;121(1-3):193-8.
221. van Winkel R, van Os J, Celic I, Van Eyck D, Wampers M, Scheen A, Peuskens J, De Hert M. Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbances: results from a comprehensive, naturalistic screening program. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(8):1319-27.
222. Vancampfort D, Probst M, Knapen J, Carraro A, De Hert M. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2012.
223. Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, Maurissen K, Sweers K, Knapen J, De Hert M. Lack of physical activity during leisure time contributes to an impaired health related quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;129(2-3):122-7.
224. Vancampfort D, Sweers K, Probst M, Maurissen K, Knapen J, Minguet P, De Hert M. Association of the metabolic syndrome with physical

- activity performance in patients with schizophrenia. *Diabetes Metab.* 2011;37(4):318-23.
225. Vargas TS, Santos ZE. Prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients. *Scientia Medica* 2011;21(1):1-12.
 226. Vasiknanonte S, Oukantawong S. Metabolic syndrome in antipsychotic treated psychiatric patients. *J Psychiatr Assoc Thailand.* 2009;54:273-286.
 227. Verma S, Liew A, Subramaniam M, Poon LY. Effect of treatment on weight gain and metabolic abnormalities in patients with first-episode psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(9):812-7.
 228. Vidovic D, Ostojic D, Brecic P, Celic I, Bilic P, Bacekovic A, Mandic A, Prazen I, Savic A, Susac J, Jukic V. Metabolic syndrome and score rating in patients with schizophrenia, schizoaffective and bipolar mood disorders. *Socijalna Psihijatrija.* 2011;39(3):133-8.
 229. Vinberg M, Madsen M, Breum L, Kessing LV, Fink-Jensen A. Metabolic syndrome in a cohort of affectively ill patients, a naturalistic study. *Nord J Psychiatry.* 2012;66(2):142-5.
 230. Vuksan-Ćusa B, Jakovljević M, Sagud M, Mihaljević Peleš A, Marčinko D, Topić R, Mihaljević S, Sertić J. Metabolic syndrome and serum homocysteine in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second generation antipsychotics. *Psychiatry Res.* 2011;189(1):21-5.
 231. Vuksan-Cusa B, Marcinko D, Nad S, Jakovljević M. Differences in cholesterol and metabolic syndrome between bipolar disorder men with and without suicide attempts. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(1):109-12.
 232. Vuksan-Cusa B, Sagud M, Jakovljević M. C-reactive protein and metabolic syndrome in patients with bipolar disorder compared to patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub.* 2010;22(2):275-7.
 233. Wampers M, Hanssens L, van Winkel R, Heald A, Collette J, Peuskens J, Reginster JY, Scheen A, De Hert M. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: Results from a 3-month prospective open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(1):17-26.
 234. Wysokinski A, Florkowski A. The prevalence of metabolic syndrome and cigarette smoking in patients with schizophrenia or schizophrenia-like disorders - Preliminary report. *Psychiatria.* 2009;6(1):26-35.
 235. Yang HK, Simoni-Wastila L, Mullins CD, Palumbo F, Onukwugha E, Noel JM. Metabolic syndrome and second generation antipsychotics utilization-impact of psychiatric comorbidity and polypharmacy. *Value Health.* 2010;13(7): A552-3.
 236. Yevtushenko OO, Cooper SJ, O'Neill R, Doherty JK, Woodside JV, Reynolds GP. Influence of 5-HT_{2C} receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2008;192(6):424-8.
 237. Yumru M, Savas E, Gergerlioglu HS, Basarali K, Kalenderoglu A, Savas HA, Buyukbas S. The relationship of metabolic syndrome, serum leptin levels and treatment in bipolar disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni.* 2008;18(2):79-83.
 238. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E, Oral ET, Atagun I. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord.* 2007;98(3):247-52.

b) STUDI CON DATI DI PREVALENZA INCOMPLETI (SOLO NEL GRUPPO SMI):

1. Johnsen E, Gjestad R, Kroken RA, Mellesdal L, Løberg EM, Jørgensen HA. Cardiovascular risk in patients admitted for psychosis compared with findings from a population-based study. *Nord J Psychiatry*. 2011;65(3):192-202.

c) STUDI AD ALTO RISCHIO DI MISCLASSIFICATION BIAS:

1. Benseñor IM, Brunoni AR, Pilan LA, Goulart AC, Busatto GF, Lotufo, PA, Scazufca M, Menezes PR. Cardiovascular risk factors in patients with first-episode psychosis in São Paulo, Brazil. *General Hospital Psychiatry* 2012;34(3):268-75.
2. Centorrino F, Mark TL, Talamo A, Oh K, Chang J. Health and economic burden of metabolic comorbidity among individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(6):595-600.
3. Jones LE, Carney CP. Increased risk for metabolic syndrome in persons seeking care for mental disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2006;18(3):149-55.

d) STUDI CON GRUPPO DI CONTROLLO GIA' UTILIZZATO IN ALTRI STUDI:

1. Meyer J, Loh C, Leckband SG, Boyd JA, Wirshing WC, Pierre JM, Wirshing D. Prevalence of the metabolic syndrome in veterans with schizophrenia. *J Psychiatr Pract*. 2006;12(1):5-10.
2. Ratliff J., Palmese L., Reutenauer E., Liskov E. and Tek C. Individuals with schizophrenia consume more calories while following a similar diet pattern as the general population. *FASEB J*. 2011;25(Meeting Abstracts).

e) STUDI CON DATI GIA' PRECEDENTEMENTE PUBBLICATI:

1. Sicras A, Rejas J, Navarro R, Serrat J, Blanca M. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a cross-sectional assessment of a Health Management Organization database. *Bipolar Disord*. 2008;10(5):607-16.

f) STUDI CON DATI NON ADEGUATI PER LA META-ANALISI:

1. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry*. 2004;49(11):753-60.
2. Lee NY, Kim SH, Jung DC, Kim EY, Yu HY, Sung KH, Kang UG, Ahn YM, Kim YS. The prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia receiving a monotherapy with aripiprazole, olanzapine or risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(5):1273-8.
3. Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2008;20(3):131-7.

STUDI INCLUSI

1. Baptista T, Serrano A, Uzcátegui E, ElFakih Y, Rangel N, Carrizo E, Fernández V, Connell L, de Baptista EA, Quiroz S, Uzcátegui M, Rondón J, Matos Y, Uzcátegui L, Gómez R, Valery L, Novoa-Montero D. The metabolic syndrome and its constituting variables in atypical antipsychotic-treated subjects: comparison with other drug treatments, drug-free psychiatric patients, first-degree relatives and the general population in Venezuela. *Schizophr Res.* 2011;126(1-3):93-102.
2. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2006;2:14.
3. Elmslie JL, Porter RJ, Joyce PR, Hunt PJ, Shand BI, Scott RS. Comparison of insulin resistance, metabolic syndrome and adiponectin in overweight bipolar patients taking sodium valproate and controls. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(1):53-60.
4. Fernández E, Carrizo E, Connell L, Baptista T. Prol2Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene, metabolic syndrome and response to metformin in clozapine-treated patients. *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):262-3.
5. Ferreira L, Belo A, Abreu-Lima C; RICAVA study group. A case-control study of cardiovascular risk factors and cardiovascular risk among patients with schizophrenia in a country in the low cardiovascular risk region of Europe. *Rev Port Cardiol.* 2010;29(10):1481-93.
6. Guan N, Liu H, Diao F, Zhang J, Zhang M, Wu T. Prevalence of metabolic syndrome in bipolar patients initiating acute-phase treatment: a 6-month follow up. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64(6):625-33.
7. Guveli H, Cem Ilnem M, Yener F, Karamustafalioglu N, Ipekcioglu D, Abanoz Z. The frequency of metabolic syndrome in schizophrenia patients using antipsychotic medication and related factors. *Yeni Symposium* 2011;49(2):67-76.
8. Huang MC, Lu ML, Tsai CJ, Chen PY, Chiu CC, Jian DL, Lin KM, Chen CH. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;120(4):274-80.
9. Krane-Gartiser K, Breum L, Glümrr C, Linneberg A, Madsen M, Køster A, Jepsen PW, Fink-Jensen A. Prevalence of the metabolic syndrome in Danish psychiatric outpatients treated with antipsychotics. *Nord J Psychiatry.* 2011;65(5):345-52.
10. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, Olivares T, Williams GC, Tu X, Tang W, Wiener K, Dvorin S, Dietz MB. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry.* 2006;163(7):1273-6.
11. Lee K, Park J, Choi J, Park CG. Heart rate variability and metabolic syndrome in hospitalized patients with schizophrenia. *J Korean Acad Nurs.* 2011;41(6):788-94.
12. Lee NY, Kim SH, Cho B, Lee YJ, Chang JS, Kang UG, Kim YS, Ahn YM. Patients taking medications for bipolar disorder are more prone to metabolic syndrome than Korea's general population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(7):1243-9.
13. Mackin P, Bishop D, Watkinson H, Gallagher P, Ferrier IN. Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. *Br J Psychiatry.* 2007;191:23-9.
14. Maslov B, Jakovljević M, Crncević Z, Ostojić L, Marcinko D, Babić D, Korsić M. Metabolic syndrome and schizophrenia from integrative medicine perspective. *Psychiatr Danub.* 2008;20(3):384-9.
15. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, 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(1):19-32.
16. Padmavati R, McCreddie RG, Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;121(1-3):199-202.
 17. Phutane VH, Tek C, Chwastiak L, Ratliff JC, Ozyuksel B, Woods SW, Srihari VH. Cardiovascular risk in a first-episode psychosis sample: a 'critical period' for prevention? *Schizophr Res.* 2011;127(1-3):257-61.
 18. Rabe-Jablonska J, Pawelczyk T. The metabolic syndrome and its components in participants of EUFEST. *Psychiatr Pol.* 2008;42(1):73-85.
 19. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Järvelin MR, Laurén LH, Savolainen MJ, Koponen HJ. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(5):559-63.
 20. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia - a randomized double-blind controlled, short-term prospective study. *Schizophr Res.* 2008;101(1-3):266-72.
 21. Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R. Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: a cross-sectional assessment of a primary health care database. *Eur Psychiatry.* 2008;23(2):100-8.
 22. Subashini R, Deepa M, Padmavati R, Thara R, Mohan V. Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *J Postgrad Med* 2011;57:272-7.
 23. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Umeda T, Kishida I, Yamashita H, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Hatakeyama M, Nakaji S, Kaneko S. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophr Res.* 2010;123(2-3):244-50.
 24. Suvisaari JM, Saarni SI, Perälä J, Suvisaari JV, Härkänen T, Lönnqvist J, Reunanen A. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(7):1045-55.
 25. Taylor V, McKinnon MC, Macdonald K, Jaswal G, Macqueen GM. Adults with mood disorders have an increased risk profile for cardiovascular disease within the first 2 years of treatment. *Can J Psychiatry.* 2010;55(6):362-8.
 26. Yazici MK, Anil Yağcıoğlu AE, Ertuğrul A, Eni N, Karahan S, Karaağaoğlu E, Tokgözoğlu SL. The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261(1):69-78.
 27. Yildiz B, Turan MT, Bethirli A. Metabolic syndrome in bipolar affective disorder. *Erciyes Tip Dergisi* 2011;33(3): 197-204.

ALLEGATO 2

Form per la raccolta dati

ID Paziente _____

Data ___ / ___ / _____

Data di nascita	___ / ___ / _____				
Sesso	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> F			
Scolarità	ness	elem	medie	super	univer
Occupazione	tempo pieno	part-time	pensione	disoccupato	studente
Stato Civile	libero/a	coniugato/a	separato/a	vedovo/a	
Parametri Fisici:					
Peso (Kg)	_____				
Altezza (cm)	_____				
Circonferenza addominale (cm)	_____				
Pressione Arteriosa (PAS / PAD)	_____ / _____				
Valori Ematici:					
Colesterolemia Tot. (mg/dl)	_____				
HDL (mg/dl)	_____				
LDL (mg/dl)	_____				
Glicemia (mg/dl)	_____				
Trigliceridemia (mg/dl)	_____				
Anamnesi:					
Fumo	attuale	pregresso	mai		
Precedenti Cardiovascolari (IMA, SCA, Ictus, ecc)	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO			
Familiarità per Dist. Cardiovascolari	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO			
Severe Mental Illness	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		_____	
				diagnosi (SCID-I DSM –IV)	
Terapia:					
				Specificare farmaco e dosaggio	
Terapia antipsicotica	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		_____	
Terapia con stabilizzatore dell'umore	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		_____	
Terapia antidepressiva	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		_____	
Terapia ipoglicemizzante	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		_____	
Terapia per dislipidemia	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		_____	
Terapia antiipertensiva	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		_____	

SINOSI

Background

La condizione di disturbo mentale grave è associata ad un'aspettativa di vita inferiore rispetto alla popolazione generale. Le malattie cardiovascolari, oltre a suicidio e morti accidentali, sembrano essere fattori importanti per spiegare l'eccesso di mortalità presente in individui affetti da disturbo mentale grave. Negli ultimi anni c'è stato un crescente interesse sulla sindrome metabolica e sul ruolo che questa può ricoprire nell'aumentare il rischio di mortalità cardiovascolare tra i soggetti affetti da disturbo mentale grave.

Sindrome metabolica in soggetti affetti da disturbo mentale grave: revisione sistematica e meta-analisi

Razionale. Alcuni studi hanno messo in luce il potenziale rischio di sindrome metabolica e altri disturbi cardiovascolari tra soggetti affetti da disturbo mentale grave. Tuttavia, non vi sono evidenze meta-analitiche che abbiano comparato sistematicamente il rischio in individui affetti da disturbo mentale grave con quello presente in soggetti privi di tale condizione.

Obiettivi. L'obiettivo primario di tale revisione sistematica e meta-analisi è la stima del rischio tra soggetti affetti da disturbo mentale grave, rispetto ad individui che ne sono privi, di essere affetti da sindrome metabolica. L'obiettivo secondario è la stima del rischio anche per ogni sottocomponente della sindrome metabolica (obesità addominale, ipocolesterolemia HDL, elevati livelli di pressione arteriosa, di glicemia a digiuno e di trigliceridemia).

Metodi.

Disegno dello studio – Revisione sistematica e meta-analisi

Risorse esplorate – PubMed e Embase.

Selezione degli studi – studi trasversali, caso-controllo e di coorte, in cui fossero presenti dati di prevalenza sulla sindrome metabolica in un gruppo di soggetti affetti da disturbo mentale grave e in un gruppo di controllo privo di patologia psichiatrica.

Estrazione dei dati – Sono state raccolte le informazioni principali sulle specifiche caratteristiche degli studi inclusi ed è stato valutato il rischio potenziale di bias.

Analisi dei dati – I dati sono stati analizzati tramite i software RevMan 5.1 e Stata 11. Gli OR con i relativi intervalli di confidenza sono stati utilizzati quali misura d'associazione. Tutte le analisi aggregate si basavano su modelli a *effetti random*.

Risultati. Sulla base dei criteri di inclusione, 27 articoli sono stati inclusi per la meta-analisi, 18 riportavano anche dati dicotomici di tutte o alcune delle sottocomponenti di sindrome metabolica. Il pooled OR di sindrome metabolica in soggetti affetti da disturbo mentale grave era 1.95 [1.54, 2.47], con un'elevata eterogeneità tra gli studi ($I^2 = 87\%$). I soggetti affetti da disturbo mentale grave avevano inoltre un rischio più elevato per tutte le sottocomponenti di sindrome metabolica, con l'eccezione del criterio della pressione arteriosa. Gli studi selezionati presentavano tuttavia numerose criticità dal punto di vista del rischio di bias.

Discussione. I soggetti affetti da disturbo mentale grave hanno una probabilità doppia di avere sindrome metabolica rispetto alla popolazione generale, ed un rischio più elevato per la maggior parte dei sottocomponenti della sindrome metabolica. Tuttavia, la scarsa qualità ed il rischio di bias presente nella maggior parte degli studi inclusi potrebbero aver influenzato, almeno in parte, tali risultati.

Sindrome Metabolica in soggetti affetti da disturbo mentale grave: studio trasversale comparativo

Razionale. Gli studi presenti in letteratura, come evidenziato dalla meta-analisi, pur mostrando un consistente livello d'associazione tra disturbo mentale grave e sindrome metabolica, presentano elevati livelli di eterogeneità e una bassa qualità.

Obiettivi. L'obiettivo di questo studio è comparare la prevalenza di sindrome metabolica in soggetti affetti da disturbo mentale grave e soggetti privi di tale disturbo, con disegno e metodologia atti a controllare le principali possibili fonti di bias.

Metodi. Il disegno dello studio è di tipo trasversale comparativo. Lo studio è stato effettuato tra marzo 2011 e febbraio 2012 presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria San Gerardo di Monza (MB). Un campione randomizzato di individui affetti da disturbo mentale grave e un gruppo di controllo adeguato privo di tale disturbo sono stati reclutati per la valutazione della prevalenza di sindrome metabolica e le caratteristiche correlate.

Risultati. Abbiamo rilevato una prevalenza del 26.1% di sindrome metabolica (sulla base dei criteri NCEP ATP III) nel gruppo disturbo mentale grave e del 15.9% nel gruppo di controllo. I soggetti affetti da disturbo mentale grave sono risultati avere una probabilità di essere affetti da sindrome metabolica oltre quattro volte superiore rispetto al gruppo di controllo (OR = 4.49 [1.83-10.98]). Per quanto riguarda i criteri di sindrome metabolica, un'ipocolesterolemia HDL (p=0.004) e una trigliceridemia ≥ 150 mg/dl (p=0.041) sono risultati più frequenti nei soggetti affetti da disturbo mentale grave.

Discussione. Abbiamo analizzato un campione epidemiologicamente rappresentativo e randomizzato, di soggetti affetti da disturbo mentale grave in fase di ricovero ospedaliero. Nonostante la prevalenza complessiva di sindrome metabolica nel nostro campione risulti relativamente bassa, le implicazioni di tale risultato mostrano importanti risvolti. Soggetti affetti da disturbo mentale grave hanno una probabilità superiore di oltre quattro volte di essere affetti da sindrome metabolica rispetto alla popolazione generale.

Conclusioni finali

I risultati della meta-analisi e dello studio trasversale comparativo convergono nel rilevare una maggiore probabilità di sindrome metabolica in soggetti affetti da disturbo mentale grave. Prevenzione, diagnosi, monitoraggio e trattamento dei disturbi metabolici associati a disturbo mentale grave dovrebbero diventare parte integrante della gestione a lungo termine dei pazienti affetti da disturbo mentale grave da parte dei clinici. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sul contributo relativo di stile di vita, genetica e altri possibili fattori associati, come la terapia con farmaci antipsicotici, sul rischio di sindrome metabolica e sull'efficacia degli interventi volti alla promozione della salute tra individui affetti da disturbo mentale grave.

