

Due sono le grandi sfide nella cura delle psicosi:

1. il decadimento cognitivo, che caratterizza le psicosi stesse ed è causa importante di disabilità, precedendo spesso la prima manifestazione della malattia;
2. le alterazioni metaboliche: i pazienti affetti da malattie psichiatriche hanno un rischio maggiore di sviluppare diabete mellito, ipertensione arteriosa, obesità e dislipidemia, rischio correlato alla patologia psichiatrica stessa ma anche all'assunzione dei farmaci anti-psicotici, con aumento del rischio cardio-metabolico e della morbilità e mortalità precoce.

Studi recenti dimostrano che **la prevalenza della sindrome metabolica è doppia nei pazienti affetti da psicosi** rispetto a quella della popolazione generale e che l'aspettativa di vita è decisamente ridotta, con un aumento del tasso di mortalità fino a 2-3 volte rispetto alla popolazione generale. L'endocrinologo deve essere quindi consapevole delle relazioni esistenti tra malattie psichiatriche, funzioni cognitive, alterazioni metaboliche e uso di farmaci anti-psicotici per una corretta gestione di questi pazienti.

Peso corporeo

Il BMI di donne affette da schizofrenia è in media maggiore rispetto a quello di donne non affette da malattia. Il BMI è direttamente associato alla compromissione della memoria verbale nei pazienti schizofrenici: maggiore il peso, maggiore il danno cognitivo.

Le psicosi, le sindromi bipolari, la schizofrenia annoverano tra le loro manifestazioni cliniche i **disturbi del comportamento alimentare** con conseguente difficoltà nella gestione nutrizionale dei pazienti.

L'aumento ponderale è attribuibile solo alla malattia o è dovuto anche all'utilizzo di farmaci anti-psicotici?

In una revisione della letteratura sull'effetto degli anti-psicotici tipici ed atipici sull'aumento ponderale, si evidenzia che le due classi di farmaci sono entrambe associate ad aumento di peso (tabella).

Effetto degli anti-psicotici sul peso corporeo		
Anti-psicotici	Farmaco	Incremento ponderale
Atipici	Clozapina e olanzapina	Maggiore
	Risperidone e quetiapina	Intermedio
	Aripiprazolo e ziprasidone	Modesto o nullo
Tipici	Fenotiazine a bassa potenza	Maggiore
	Aloperidolo	Minore

Il **meccanismo** con cui gli anti-psicotici producono un aumento del peso corporeo non è ancora perfettamente noto. Sembra essere importante l'affinità degli anti-psicotici per i recettori istaminergici H1: infatti hanno meno influenza sul peso le sostanze che presentano bassa affinità per i recettori H1, come aripiprazolo, ziprasidone, amisulpiride e aloperidolo. L'antagonismo per il recettore 5HT2C, che sembra essere implicato nei sistemi che regolano l'appetito, appare la causa dell'incremento della massa corporea riscontrabile nei pazienti in trattamento con risperidone, clozapina e olanzapina.

Questi dati sono sovrapponibili a quelli evidenziati nella Consensus Conference del 2004 dell'American Diabetes Association e American Psychiatric Association: nei soggetti trattati con farmaci anti-psicotici di seconda generazione la prevalenza delle tre condizioni avverse (obesità, dislipidemia, diabete) varia a seconda del farmaco utilizzato. La stessa stratificazione di effetti negativi riportata in tabella per il peso si verifica anche per diabete e dislipidemia.

Dal 2004 sono stati introdotti nuovi farmaci anti-psicotici, ma non vi sono ancora studi randomizzati che consentano di trarre delle conclusioni rispetto all'incremento del rischio metabolico.

Rapporto tra alterazioni del metabolismo glucidico e psicosi

È possibile evidenziare una **maggior prevalenza di diabete nei pazienti schizofrenici** rispetto alla popolazione generale. Questo dato, recentemente confermato nei pazienti in terapia con anti-psicotici atipici, era in realtà già stato evidenziato prima dell'introduzione di questa nuova classe di farmaci. Il meccanismo alla base delle alterazioni glicemiche sembra essere l'insulino-resistenza indotta dai farmaci anti-psicotici. Numerose evidenze cliniche sottolineano che l'insorgenza del diabete in questi pazienti è indipendente dall'aumento ponderale e che **la malattia regredisce dopo la sospensione degli anti-psicotici**.

Connessioni tra patologie psichiatriche e metabolismo lipidico

Esistono evidenze che pongono in relazione i livelli di colesterolo con le funzioni cognitive, sia nella popolazione generale sia negli individui affetti da schizofrenia. Uno studio randomizzato della durata di 12 settimane, condotto su adulti dislipidemiche trattati con dieta povera di grassi o con dieta "mediterranea", ha documentato una riduzione nella "capacità di attenzione" associata alla riduzione dei livelli di colesterolo, ma nessuna alterazione sull'umore. Un altro studio randomizzato della durata di 6 mesi, condotto su adulti dislipidemiche trattati con lovastatina, farmaco ipocolesterolemizzante, ha documentato un modesto impatto negativo sulla capacità di attenzione e sulla velocità psico-motoria, ma nessun effetto sulla memoria o sull'umore o su altre misure dell'attività psicologica.

In uno studio randomizzato condotto su pazienti schizofrenici in trattamento con clozapina, olanzapina o aloperidolo, l'indice cognitivo globale ma soprattutto la memoria verbale hanno mostrato una robusta correlazione positiva con i livelli di colesterolo a digiuno. Tale correlazione è risultata presente in ognuno dei gruppi sottoposti ai tre diversi trattamenti ed è rimasta significativa anche quando corretta per i livelli di glucosio, trigliceridi, effetti anti-colinergici dei farmaci, trattamenti ipocolesterolemizzanti.

Questi risultati sottolineano l'importanza degli acidi grassi poli-insaturi nella sintesi dei neurotrasmettitori e nella composizione delle membrane neuronali e recenti dati clinici evidenziano che, almeno nel breve termine, l'elevazione dei lipidi ha un impatto positivo sul miglioramento delle funzioni cognitive, anche se attualmente non è chiara la rilevanza di tale effetto.

Conclusioni

Per tutti questi motivi i pazienti psichiatrici devono essere sottoposti a tutte le indagini ematochimiche e strumentali necessarie per un corretto inquadramento del rischio cardiovascolare e necessitano di controlli frequenti quali pazienti a "rischio metabolico".

Attualmente i farmaci utilizzati per la terapia delle psicosi non sono efficaci nella cura del deficit cognitivo primario che caratterizza queste malattie. Bisogna prevenire i deficit cognitivi secondari, promuovendo la perdita di peso con la dieta e l'esercizio fisico, riportando alla normalità i livelli di pressione arteriosa e incoraggiando attività stimolanti per la memoria e la neurogenesi dell'ippocampo.

L'approccio multidisciplinare permette inoltre, quando possibile, di ottimizzare la scelta e l'utilizzo dei farmaci anti-psicotici, al fine di assicurare la cura con meno ripercussioni sul rischio metabolico.

Bibliografia

1. Wardle J, et al. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering dietary treatment on psychological function. *Am J Med* [2000, 108: 547-53](#).
2. Allison DB, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* [1999, 60: 215-20](#).
3. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* [2004, 27: 596-601](#).
4. Consensus Conference: sindrome metabolica e patologie correlate nella schizofrenia. *Giorn Ital Psicopat* [2006, 12: 140-7](#).
5. Krakowski M, Czobor P. Cholesterol and cognition in schizophrenia: a double-blind study of patients randomized to clozapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res* [2011, 130: 27-33](#).
6. Nasrallah H. Enhancing psychiatric care: A decade of progress. *Curr Psychiatry* 2012, 11: 19-20.