

SINDROME METABOLICA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON GRAVI DISTURBI MENTALI

METABOLIC SYNDROME AND CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH SEVERE MENTAL ILLNESS

DOI: [10.53146/Iriog1202157](https://doi.org/10.53146/Iriog1202157)

ABSTRACT

People with severe mental illness such as Schizophrenia, Bipolar Disorder and Schizoaffective Disorder have a significantly increased risk of developing alterations in glucose and lipid metabolism compared to the general population, leading to weight gain, dyslipidemia, insulin resistance and diabetes. As a result, they have a two-fold increased risk of morbidity and mortality for cardiovascular disease and a life expectancy reduced by 15 years compared to the general population. Metabolic Syndrome, a cluster of risk factors such as abdominal obesity, hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia leading to cardiovascular morbidity and mortality, has been widely investigated in patients with SMI. Numerous studies have been carried out worldwide, reporting a 58% higher risk in patients with SMI compared to the general population. The increased risk is explained by several factors more prevalent in people with SMI, such as the adoption of unhealthy lifestyles, some biological common grounds between mental and metabolic conditions, and, eventually, the use of psychopharmacological medications such as several antipsychotics, mood stabilizers and antidepressants. In this paper we will review the risk of metabolic syndrome in patients with SMI. Finally, given the mounting evidence of a specific risk, the issue of metabolic syndrome in women with SMI and the impact of related factors will also be discussed.

KEYWORDS: severe mental illness; metabolic syndrome; cardiovascular risk; gender differences.

INTRODUZIONE

Le persone affette da gravi disturbi mentali quali Schizofrenia, Disturbo Bipolare e Disturbo Schizoaffettivo, presentano rispetto alla popolazione generale un significativo aumento del rischio di sviluppare alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico, che conducono ad aumento di peso, dislipidemie, insulino-resistenza e diabete^[1]. Un costrutto che ha aiutato i clinici a individuare

i soggetti con aumentato rischio di morbidità cardiovascolare è quello della sindrome metabolica, ovvero la compresenza di obesità addominale, iperglicemia, ipertensione e dislipidemia variamente combinati fra loro. In tutto il mondo sono stati realizzati numerosi studi che hanno indagato la prevalenza di sindrome metabolica in pazienti con gravi disturbi mentali: una meta-analisi ha mostrato che la prevalenza di sindrome metabolica è del 58% più

Michele Fiorani¹
Laura Orsolini¹
Umberto Volpe¹
Virginio Salvi¹

*1 - Dipartimento di
Medicina Sperimentale e
Clinica (DIMSC), Università
Politecnica delle Marche,
Ancona*

Autore di riferimento /
Corresponding Author:

Virginio Salvi

virginiosalvi@gmail.com

alta rispetto alla popolazione generale dei vari paesi [2]. Come conseguenza, le persone con gravi disturbi mentali soffrono con frequenza maggiore di malattie cardiovascolari, con un rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare all'incirca doppio e un'aspettativa di vita ridotta di 15 anni rispetto alla popolazione generale [3,4].

L'aumentato rischio metabolico e cardiovascolare sono spiegati dalla presenza di numerosi fattori maggiormente prevalenti nelle persone che soffrono di disturbi mentali gravi. Come descritto oltre, uno dei principali fattori è l'adozione di comportamenti a rischio, come il fumo di sigaretta, l'abuso alcolico, l'assenza di un'adeguata attività fisica e abitudini alimentari sregolate. Altro fattore chiamato in causa è la terapia psicofarmacologica, in particolare l'uso di antipsicotici atipici e di alcuni stabilizzatori dell'umore. Infine, alcuni aspetti legati alla biologia dei disturbi mentali, come la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene o la presenza di uno stato pro-infiammatorio, possono contribuire a generare obesità e insulino-resistenza⁵. In questo articolo verranno passate in rassegna le evidenze di letteratura sul rischio di sindrome metabolica nei pazienti con gravi disturbi mentali. Infine, data l'evidenza di un rischio specifico nelle donne [6], verrà discusso il rischio di sindrome metabolica nel genere femminile e l'impatto dei fattori ad esso correlati.

DEFINIZIONE DI SINDROME METABOLICA

Il concetto di sindrome metabolica, ufficialmente introdotto dalla World Health Organization (WHO) nel 1998, per identificare l'associazione tra aumento dell'adiposità addominale, ipertensione arteriosa, dislipidemia e iperglicemia quale evidenza predittiva di aumento nel rischio relativo di malattie cardiovascolari [7], ha tuttavia radici ben più lontane. Già Ippocrate nel V secolo a.C. descrisse la compresenza di obesità familiare a distribuzione addominale, con associati iperfagia, letargia e tofi articolari, nella dinastia dei faraoni tolemaici [8]. Tuttavia, solo negli anni '20 dello scorso secolo, il fisiologo svedese Kylin individuò per la prima volta l'associazione tra aumentato rischio cardiovascolare e la compresenza

di iperuricemia, ipertensione e iperglicemia [9]. Negli anni '50 Vague definì i fenotipi dell'obesità e notò un'associazione tra obesità viscerale e aumentato rischio cardiovascolare e di diabete [10]. Successivamente, nel 1988, venne coniato da Reaven il concetto di "Sindrome X" per identificare un gruppo di pazienti caratterizzati da obesità viscerale, ipertensione, dislipidemia e anomalie del metabolismo glucidico, che presentavano un aumentato rischio aterosclerotico [11]. Infine, nel 1991 gli italiani De Fronzo e Ferrannini utilizzarono il termine "Sindrome da insulino-resistenza" come sinonimo di sindrome metabolica, enfatizzando la centralità dell'intolleranza glucidica nella sindrome [12]. Negli anni sono state date numerose definizioni della Sindrome Metabolica. Nel 1998 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ne ha definito per prima i criteri diagnostici; tuttavia la diagnosi si basava sul concetto di insulino-resistenza, difficile da misurare e di disomogenea interpretazione. Per questo motivo nel 1999 l'European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) ha proposto di utilizzare il solo valore di insulinemia a digiuno come indice di insulino-resistenza [13]. Nel 2001, a seguito della verifica dell'analogo valore predittivo della glicemia a digiuno, il National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III), ha descritto nuovi criteri per la diagnosi di Sindrome Metabolica, attribuendo uguale peso a fattori quali obesità addominale, ipertensione, dislipidemia aterogenica e glicemia a digiuno. Questa classificazione è stata per lungo tempo la più utilizzata in ambito clinico e sperimentale anche grazie alla facilità di misurazione e valutazione dei criteri proposti per la diagnosi. Successivamente, nel 2005 l'International Diabetes Federation (IDF) ha modificato ulteriormente i criteri ATP-III, ponendo come criterio fondamentale per la diagnosi la presenza di obesità viscerale, definita in relazione al gruppo etnico di appartenenza [14]. Nello stesso anno l'American Heart Association (AHA) e il National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) hanno adottato alcune modifiche riguardo ai criteri proposti dall'ATP III, quali l'abbassamento della soglia glicemica a 100 mg/die per definire l'i-

perglicemia a digiuno e una pressione arteriosa massima o minima (ma non necessariamente entrambe) oltre la soglia già stabilita in precedenza^[15]. Questi ultimi criteri diagnostici sono i più utilizzati a livello mondiale sia a fini clinici sia di ricerca (Tab.1). Infine, recentemente la IDF e l'AHA/NHLBI hanno unificato i criteri diagnostici della sindrome metabolica: i criteri risultanti sono gli stessi dell'NHLBI con l'aggiunta di criteri specifici per etnia per quanto riguarda l'obesità addominale^[16].

Presenza di almeno 3 dei seguenti 5 criteri:		
	UOMINI	DONNE
Circonferenza addominale	≥94 cm ^a	≥80 cm ^a
	≥102 cm ^b	≥88 cm ^b
	≥150 cm ^c	≥150 cm ^c
Trigliceridemia	≥150 mg/dl oppure terapia in corso per ipertrigliceridemia	≥150 mg/dl oppure terapia in corso per ipertrigliceridemia
Colesterolo HDL ematico	<40 mg/dl	<50 mg/dl
Pressione arteriosa	Diastolica ≥85 mmHg o Sistolica ≥130 mmHg o attuale terapia anti-ipertensiva	Diastolica ≥85 mmHg o Sistolica ≥130 mmHg o attuale terapia anti-ipertensiva
Glicemia a digiuno	>100 mg/dl oppure terapia in corso per iperglicemia	>100 mg/dl oppure terapia in corso per iperglicemia

^a Europa, ^b Canade e Stati Uniti, ^c Asia

Tab.1. Criteri per la diagnosi di sindrome metabolica^[16].

PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA NEI GRAVI DISTURBI MENTALI

Le stime di prevalenza della sindrome metabolica nei pazienti affetti disturbi mentali gravi differiscono tra i vari studi in relazione alla diversità di fattori quali età, sesso, etnia, uso di farmaci, fumo di sigaretta, durata della malattia e paese di origine^[17]. Alcune meta-analisi hanno stabilito la prevalenza della sindrome metabolica nei gravi disturbi mentali: del 32,5% nella schizofrenia^[18], del 37,3% nel disturbo bipolare^[19], infine del 45% nel disturbo schizoaffettivo^[20].

Tali figure di prevalenza appaiono significativamente più alte rispetto a quelle che si osservano nella popolazione generale dei paesi del mondo, con un rischio relativo circa doppio^[18,19].

Pochissimi studi hanno indagato la prevalenza di sindrome metabolica nei gra-

vi disturbi mentali in Italia. Per quanto riguarda la schizofrenia, un primo studio ha evidenziato una prevalenza del 30%^[21], mentre un secondo condotto su soggetti con gravi disturbi mentali e controlli sani, ha individuato una prevalenza del 26%, superiore del 60% rispetto al campione di controllo^[22]. Tassi di prevalenza simili sono stati trovati in pazienti con disturbo bipolare, con una prevalenza del 25-36%^[21,23,24]. Uno di questi studi ha indagato la prevalenza in gruppi di età, evidenziando, accanto al

prevedibile aumento della prevalenza con l'età, come nel sesso maschile fossero presenti tassi di prevalenza elevati anche nei giovani, mentre nel sesso femminile la frequenza diventasse più elevata solo in età più avanzata, ovvero a seguito della menopausa^[24]. In ogni caso tali figure di prevalenza appaiono decisamente più elevate rispetto a quelle individuate

nella popolazione Italiana, del 15-18%^[25,27].

FATTORI DI RISCHIO

I meccanismi fisiopatologici che sottendono un aumentato rischio di sviluppare SM nei pazienti affetti da disturbi mentali gravi non sono ancora completamente chiariti, ma verosimilmente l'eziologia appare multifattoriale^[5]. Di seguito saranno analizzati i principali fattori di rischio.

Stili di vita

Alcune scelte di vita poco salutari, come l'abitudine al fumo, l'eccessivo consumo di bevande alcoliche, una dieta sregolata, un pattern ipnico irregolare e l'assenza di un'adeguata attività fisica, possono costituire importanti fattori di rischio per l'insorgenza di sindrome metabolica. Vi sono dati di letteratura che evidenziano come i soggetti affetti da malattie mentali gravi mettano più frequentemente in atto stili di vita insalubri, prin-

cialmente a causa di deficit cognitivi e alterazioni dell'affettività e della volizione che possono compromettere la loro capacità di adattarsi a stili di vita salutare e di pianificare cambiamenti a seguito dell'insorgenza di aumento di peso o disturbi metabolici [28].

Circa il 60% dei pazienti psichiatrici sono fumatori abituali rispetto al 24% della popolazione generale [29], con picchi che possono raggiungere il 70% nei pazienti in fase maniacale e l'88% nei pazienti con schizofrenia [30]. Il fumo di sigaretta rappresenta di per sé un fattore di rischio indipendente sia per malattie cardiovascolari sia metaboliche, in quanto innalza i livelli ematici di trigliceridi e diminuisce quelli di colesterolo HDL [31]. Inoltre nei fumatori la secrezione di insulina e la sensibilità all'insulina sembrano essere diminuiti rispetto ai non fumatori, aumentando così il rischio di sviluppare insulino-resistenza e diabete [31,32]. Infine il fumo potrebbe provoca un aumento del tono simpatico, aumentando così anche la pressione arteriosa [33].

Per quanto riguarda il consumo alcol, i dati in letteratura sono contrastanti: alcuni studi indicano come un consumo lieve-moderato di alcol sia un fattore protettivo per lo sviluppo di sindrome metabolica, a causa di un incremento dei livelli ematici di colesterolo HDL [34] e di una maggiore sensibilità dei tessuti all'insulina [35]. Uno studio condotto sulla popolazione coreana documenta invece una correlazione dose-dipendente tra insorgenza di sindrome metabolica e consumo di alcol [36]. Una recente meta-analisi di studi prospettici ha suggerito che un consumo eccessivo di alcol potrebbe essere associato a un aumentato rischio di sindrome metabolica, mentre un consumo leggero sembra essere associato a una riduzione del rischio [37]. Si stima che oltre il 30% dei pazienti affetti da malattie mentali abbia un problema di abuso di alcolici [38], fatto che potrebbe contribuire all'insorgenza di dismetabolismi.

È noto come un'attività fisica regolare possa esercitare un effetto benefico sull'omeostasi glucidica [39] e come possa ridurre gli indici infiammatori [40]. Al contrario uno stile di vita sedentario rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare, poiché i soggetti che non svolgono

attività fisica presentano elevati livelli ematici di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL [41], rappresentando così anche un fattore di rischio per la sindrome metabolica, con un rischio relativo circa doppio di sviluppare la sindrome [42]. In uno studio italiano condotto su pazienti con disturbo bipolare, l'assenza di esercizio fisico era significativamente associata all'aumento del rischio di sindrome metabolica, in particolare nei soggetti giovani [24]. Questa suggerisce l'importanza di incoraggiare l'attività fisica nella prevenzione dei disturbi metabolici in pazienti con gravi disturbi mentali.

Le abitudini alimentari rappresentano una delle cause principali e modificabili di malattie cardiovascolari, ed è noto come una dieta sregolata possa determinare insulino-resistenza, dislipidemia, ipertensione e conseguentemente sindrome metabolica [43]. Nello specifico una dieta ricca di grassi saturi e povera in acidi grassi insaturi è associata con obesità, aumentati livelli di colesterolo LDL e insulino-resistenza [44]. Un elevato introito di carboidrati, specialmente di zuccheri raffinati a elevato indice glicemico, è correlato ad un'aumentata trigliceridemia e diminuiti livelli ematici di colesterolo HDL [45]. Una dieta povera di frutta e di fibre si associa a un'aumentata assunzione di cibo, un'alterata omeostasi glucidica e iperlipidemia [46]. Infine un'elevata assunzione di sale può avere un ruolo nello sviluppo di ipertensione arteriosa [47]. I soggetti affetti da patologie dello spettro schizofrenico tendono ad avere una dieta sbilanciata, con un ridotto consumo di fibre e un'aumentata assunzione di calorie e grassi saturi rispetto alla popolazione generale [43]. Anche nei pazienti con disturbo bipolare è stata evidenziata una dieta sbilanciata, caratterizzata dall'alto apporto giornaliero di zuccheri e dall'alto contenuto totale in carboidrati [48]. Inoltre, in questi pazienti si assiste frequentemente a condotte di alimentazione incontrollata [49] che sono state associate allo sviluppo di sindrome metabolica [50]. È quindi evidente come un regime dietetico scarsamente bilanciato possa contribuire allo sviluppo o al peggioramento di anomalie metaboliche in persone affette da gravi disturbi mentali.

Infine anche le alterazioni del sonno,

abituamente presenti nelle persone affette da disturbi psichiatrici, possono incidere sullo sviluppo della sindrome metabolica. È stato dimostrato che sia l'eccessivo aumento sia la diminuzione della durata del sonno sono associati a un incremento del rischio di sviluppare sindrome metabolica ^[51], poiché un'alterazione dei ritmi circadiani può interferire con la normale omeostasi ormonale e metabolica ^[52]. Inoltre è stato osservato che interventi che mirano a migliorare la qualità del sonno possono diminuire la sensazione di fame e il desiderio per cibi dolci ^[53], oltre che a migliorare la sensibilità all'insulina ^[54].

Fattori genetici

Nell'ultimo decennio sono stati condotti studi di associazione genome-wide su larga scala che hanno permesso di individuare polimorfismi genetici associati a malattie cardiovascolari, sindrome metabolica e malattie psichiatriche. Una revisione sistematica ^[55] ha evidenziato 5 geni che sembrano essere condivisi tra disturbi dell'umore e alterazioni cardiometaboliche: un gene che codifica per una subunità dei canali del calcio voltaggio-dipendenti, un gene codificante per una proteina associata all'obesità, due fattori di crescita neurotrofici (BDNF e IGF-1) e un gene che codifica per una proteina coinvolta nel signaling della dopamina, associato ad alterazioni del metabolismo del colesterolo HDL e al Disturbo Bipolare. Inoltre alcuni autori hanno osservato una maggiore tendenza sia all'insulino-resistenza sia al disturbo bipolare in un tipo di polimorfismo del gene che codifica per la tirosina-idrossilasi sul braccio corto del cromosoma 11 ^[56,57]. Anche nella schizofrenia sono presenti dei polimorfismi genetici comuni con la patogenesi della sindrome metabolica, tra questi il gene per la leptina, il gene per la metilnetetraidrofolato-reduttasi e il gene per il recettore 2C della serotonina, il cui antagonismo recettoriale è stato associato all'aumento del peso indotto da alcuni farmaci psicotropi ^[58]. Questi dati sono stati confermati in studi condotti su famiglie di soggetti affetti da schizofrenia, i cui parenti di primo grado hanno maggiori probabilità di sviluppare alterazioni metaboliche rispetto alla popolazione generale ^[59]. Le evidenze descritte sugge-

riscono come la comorbidità tra malattie mentali gravi e la sindrome metabolica sia almeno in parte giustificabile da una base genetica comune.

Fattori immuno-endocrinologici

Numerose evidenze suggeriscono una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e uno stato infiammatorio cronico nei pazienti affetti da gravi disturbi psichiatrici ^[60,61]. Entrambe le condizioni sono correlate anche allo sviluppo della sindrome metabolica ^[52], cosa che può contribuire a spiegare l'elevata frequenza di alterazioni metaboliche in questi pazienti.

L'iper-attivazione dell'asse HPA determina un accumulo di grasso viscerale attraverso un aumento del deposito di lipidi e adipogenesi, in particolare a livello del tessuto adiposo addominale che esprime un'alta densità di recettori dei glucocorticoidi ^[62]. L'ipercortisolemia inoltre determina iperglicemia, sia per induzione di gluconeogenesi sia perché elevati livelli di cortisolo inibiscono il rilascio di insulina da parte del pancreas, inducendo così insulino-resistenza ^[63]. Numerosi studi hanno dimostrato un'alterazione della normale attività dell'asse HPA nei pazienti affetti da schizofrenia: Thakore e colleghi hanno rilevato aumentati livelli plasmatici di cortisolo e maggiore obesità viscerale nei pazienti con schizofrenia, indipendentemente dal trattamento con antipsicotici ^[64]. Ryan e collaboratori hanno dimostrato che in pazienti con schizofrenia al primo episodio psicotico e in assenza di terapia farmacologica, presentavano livelli di cortisolo plasmatico significativamente più elevati unitamente ad aumentati livelli di glicemia e insulinemia a digiuno rispetto al gruppo di controllo ^[65]. In un altro studio condotto su 86 pazienti affetti da schizofrenia, il 50% dei soggetti presentava una risposta anomala al test di soppressione al desametasone; inoltre, anche chi mostrava una risposta normale al test presentava aumentati livelli basali di cortisolo plasmatico rispetto ai controlli sani ^[66]. Più recentemente altri ricercatori hanno studiato un gruppo di 39 pazienti non diabetici con psicosi acuta ed esaminato gli effetti dello stress sull'omeostasi del glucosio: i pazienti sottoposti a una situazione di

stress acuto mostravano un'alterazione della funzione delle cellule beta del pancreas e della sensibilità all'insulina che erano inversamente correlate con il grado di stress, suggerendo che la gravità della malattia può avere un impatto sul metabolismo glucidico mediato dall'attività dell'asse HPA^[67]. Il coinvolgimento dell'asse HPA è stato ampiamente dimostrato anche nel disturbo bipolare: Cassidy e collaboratori hanno osservato una cortisolemia aumentata in pazienti bipolari, specialmente durante gli episodi misti^[68]. Watson e collaboratori, in un campione di 53 soggetti affetti da disturbo bipolare, hanno rilevato i livelli plasmatici di cortisolo sia basali sia dopo somministrazione del test di soppressione al desametasone rispetto ai controlli sani. Tali alterazioni della cortisolemia erano presenti anche nei pazienti eutimici, mettendo in evidenza una disregolazione cronica dell'asse HPA^[69]. Infine è stato dimostrato che i livelli di cortisolo plasmatici sono aumentati nei pazienti con depressione bipolare rispetto a quelli con depressione unipolare, facendo ipotizzare come tale alterazione sia il frutto del processo patologico più che secondaria allo stress dovuto alla sintomatologia depressiva^[70].

Uno stato di infiammazione cronica, caratterizzato da un aumento delle citochine pro-infiammatorie, è stato anch'esso associato a una diminuita sensibilità all'insulina^[64] e alla sindrome metabolica^[72]. In particolare il fattore di necrosi tumorale (TNF α), l'interleuchina-6 e la proteina C reattiva (PCR) sono stati identificati come *markers* infiammatori che possono influenzare lo sviluppo di insulino-resistenza, diabete mellito tipo 2^[73] e sindrome metabolica^[74]. In pazienti affetti da patologie dello spettro schizofrenico sono state descritte alterazioni del sistema immunitario e uno stato infiammatorio cronico con elevati livelli di PCR^[75]. Inoltre Henderson e colleghi hanno osservato un'associazione tra aumentata glicemia a digiuno ed elevati livelli plasmatici di omocisteina in pazienti schizofrenici non obesi e non diabetici^[76]. In soggetti affetti da schizofrenia, durante gli episodi acuti sono state rilevate aumentate concentrazioni plasmatiche di IL-1 β , di IL-6 e del fattore di crescita trasformante β (TGF- β), che ritornava-

no ai livelli normali dopo il trattamento con antipsicotici. Al contrario IL-12, interferone γ e TNF α rimanevano elevati anche dopo il trattamento antipsicotico^[77]. In due diversi studi sono stati rilevati livelli sierici significativamente elevati di interleuchina-6 e TNF α in pazienti affetti da schizofrenia cronica rispetto ai controlli sani^[78-79]. Infine, in uno studio multicentrico è stato osservato come un aumento della conta dei leucociti in pazienti schizofrenici sia predittivo dello sviluppo di sindrome metabolica e di un peggioramento dei sintomi psicotici^[80]. Anche nel disturbo bipolare sono state documentate alterazioni dell'assetto del sistema immunitario: elevati livelli di PCR e altre citochine proinfiammatorie (sTNF-R1, IL-1Ra) sono stati riscontrati in pazienti bipolari in fase maniacale, senza una loro normalizzazione dopo la remissione^[81]. Inoltre elevati livelli di PCR sono stati associati in modo significativo con la presenza di sindrome metabolica in soggetti affetti da disturbo bipolare^[82]. Un ulteriore studio ha rilevato elevati livelli di IL-6 e TNF α durante gli episodi maniacali con livelli di IL-6 che tornano al livello basale dopo il trattamento con stabilizzatori dell'umore mentre il livello di TNF α continuava a rimanere elevato^[83]. Anche durante gli episodi depressivi sono stati riscontrati livelli aumentati di TNF α ^[84] e di IL-6^[85]. Come suggerito da Drexhage e collaboratori, l'attivazione di una risposta infiammatoria cronica mediata dalle citochine proinfiammatorie, potrebbe provocare l'attivazione delle cellule della microglia con conseguente danno neuronale, contribuendo in tal modo alla patogenesi dei gravi disturbi mentali^[86].

Esistono altre basi biologiche comuni che possono giocare un ruolo rilevante nella patogenesi della sindrome metabolica e dei disturbi mentali gravi, come ad esempio alterazioni nel *signaling* della leptina, un ormone peptidico secreto dagli adipociti che regola l'omeostasi dei lipidi e del glucosio che sembra condizionare anche la modulazione dell'umore attraverso il potenziamento della neurogenesi e della neuroplasticità nelle strutture ippocampali e corticali e attraverso la modulazione dell'asse HPA^[87]. Anche lo stress ossidativo sembra essere un meccanismo patogenetico comune,

coinvolto nello sviluppo dei disturbi psichiatrici come delle alterazioni metaboliche [88]. Infine, recentemente si è assistito a un crescente interesse nel ruolo del microbiota intestinale su molti aspetti della salute, inclusi il metabolismo, l'immunità e le neuroscienze. Alcuni autori ipotizzano che i batteri commensali siano un fattore di collegamento tra salute mentale e metabolismo. Recenti evidenze suggeriscono infatti che una disbiosi della flora batterica intestinale possa avere un ruolo nella patogenesi della schizofrenia attraverso meccanismi che coinvolgono un'aumentata permeabilità della parete intestinale con conseguente aumento dell'infiammazione sistemica [89]. È stata inoltre osservata una diminuzione relativa della quota dei *Bacteroidetes* intestinali nei soggetti obesi, rispetto ai controlli normopeso [90]. Una recente revisione ha infine evidenziato una interdipendenza tra ritmi circadiani ed il microbiota intestinale [91]. Infatti alcuni metaboliti prodotti dalla flora batterica residente nell'intestino, come butirrato, derivati polifenolici, vitamine e ammine, possono modulare i ritmi giornalieri dell'ospite. Viceversa, alterazioni del pattern ipnico e alimentare possono modificare la composizione microbica intestinale. Infine una disbiosi della flora batterica può determinare una diminuzione della coniugazione degli acidi biliari, un aumento della produzione di acido solfidrico e la conseguente diminuzione della produzione di butirrato, che a sua volta influenza l'ossidazione e l'omeostasi energetica dell'ospite. Pertanto, alterazioni del microbiota conseguenti a un disallineamento dei ritmi circadiani, quali si osservano di frequente in pazienti con disturbo bipolare, potrebbero contribuire almeno in parte all'aumentato rischio di obesità e di sindrome metabolica che si osserva in questi pazienti.

In conclusione, varie evidenze suggeriscono come la relazione fra disturbi mentali e metabolismo possa essere almeno in parte mediata da alterazioni endocrinologiche e immunitarie.

Terapia psicofarmacologica

In aggiunta agli stili di vita a rischio e all'eventuale presenza di una base fisiopatologica comune alle due condizioni,

alcune terapie psicofarmacologiche utilizzate nel trattamento dei gravi disturbi mentali contribuiscono all'elevata prevalenza di sindrome metabolica. L'uso di antipsicotici è stato spesso associato all'insorgenza di incremento ponderale, talvolta molto elevato, ma è stato anche associato all'insorgenza di dislipidemie, insulino-resistenza, sindrome metabolica e diabete [28, 92-94]. Una recente meta-analisi [95] ha sottolineato come sia gli antipsicotici di prima che quelli di seconda generazione possono determinare un aumento di peso dopo un trattamento medio di 6 settimane, in particolare olanzapina e clozapina sono i neurolettici maggiormente associati ad incrementi ponderali. Un'altra meta-analisi ha mostrato come un uso estensivo di quasi tutti gli antipsicotici, tranne amisulpiride, aripirazolo e ziprasidone, sia associato ad un aumento di peso, con un incremento ponderale più pronunciato nei pazienti drug-naive [96]. Viceversa, gli antipsicotici immessi più recentemente sul mercato, in particolare gli agonisti parziali della dopamina aripirazolo, brexpirazolo e cariprazina così come l'antipsicotico di seconda generazione lurasidone, sembrano indurre un modesto incremento del peso nel breve termine, non significativamente differente a quanto osservato con placebo [95]. I meccanismi che sottendono nell'aumento di peso indotto dagli antipsicotici non sono stati ancora del tutto chiariti, ma sono implicati un aumento dell'appetito, un maggiore introito di grassi e carboidrati, un decremento del dispendio energetico e una diminuzione dell'attività fisica indotta anche dagli effetti collaterali sedativi dei farmaci stessi. Tali effetti sembrano mediati dall'elevata affinità con il recettore H1 dell'istamina a livello ipotalamico, con inibizione del senso di sazietà. Anche l'antagonismo per i recettori α 1A, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e M3 sembra contribuire a determinare l'aumento del peso [97].

Oltre agli effetti sul peso, alcuni antipsicotici, in particolare olanzapina e clozapina ma anche quetiapina, determinano alterazioni metaboliche quali aumento di colesterolo totale, LDL e trigliceridi, clozapina anche aumento della glicemia [95]. Ciò sembra avvenire attraverso differenti meccanismi fisiopatologici

quali l'alterazione della concentrazione plasmatica della leptina^[98] e grelina^[99], oltre al blocco dei recettori muscarinici M3 localizzati sulle cellule β del pancreas^[100], interagendo così l'omeostasi metabolica dell'organismo. Anche nei soggetti affetti da disturbo schizoaffettivo in trattamento con antipsicotici è stata osservata che l'uso di clozapina, olanzapina e aloperidolo determinava un aumento della glicemia, mentre l'uso di olanzapina e clozapina era associato ad aumento del colesterolo^[101].

L'effetto degli stabilizzatori dell'umore sull'aumento di peso nei pazienti con disturbo bipolare è meno pronunciato rispetto a quello che si osserva con l'uso degli antipsicotici^[102]. Per quanto riguarda il litio, nonostante i pazienti riportino l'aumento di peso come l'effetto collaterale più invalidante^[103], una recente meta-analisi ha sottolineato come l'incremento ponderale indotto da litio non sia statisticamente significativo rispetto a placebo, con un aumento medio di 0,5 kg osservato nel lungo termine. Sembra inoltre che tale aumento di peso sia significativo solo per i trattamenti di breve durata^[104]. I meccanismi coinvolti nell'aumento di peso da litio appaiono sono l'incremento della ritenzione idrica, l'insorgenza di ipotiroidismo, benché generalmente subclinico, e un aumento dell'appetito^[105]. Il trattamento con litio non è stato associato ad anomalie lipidiche clinicamente rilevanti a eccezione di un lieve aumento dei trigliceridi [106]. Infine la terapia a lungo termine con litio è stata associata a un incremento annuo della glicemia a digiuno minore dell'1% dopo 10 anni di trattamento, dimostrando la sostanziale neutralità del litio sul metabolismo glucidico^[107]. L'acido valproico è stato associato a un incremento ponderale clinicamente significativo nel 20% circa dei pazienti trattati^[108,109]. Inoltre pazienti in terapia con valproato presentano concentrazioni plasmatiche di insulina, glucosio e trigliceridi più elevate rispetto ai controlli sani^[110]. I meccanismi coinvolti degli effetti metabolici dell'acido valproico sarebbero un'azione sull'ipotalamo, un aumento dell'appetito e un'interferenza con il metabolismo degli acidi grassi^[111]. Per quanto concerne la carbamazepina, questa sembra avere uno scarso impatto

sul peso^[112], mentre è stata associata con un incremento dei livelli di colesterolo LDL^[113]. Infine, fra i farmaci stabilizzatori dell'umore lamotrigina sembra essere il più sicuro, avendo dimostrato un effetto irrilevante sull'aumento di peso e sul metabolismo^[114]: gli studi a lungo termine non hanno evidenziato differenze significative rispetto a placebo sull'aumento di peso^[115,116], mentre altri hanno addirittura evidenziato una diminuzione del peso in pazienti con disturbo bipolare in terapia con lamotrigina^[117,118].

Per quanto riguarda gli antidepressivi, l'effetto sul peso corporeo varia in base all'affinità recettoriale delle molecole prese in considerazione, in particolare è stata rilevata un'associazione significativa tra l'affinità per i recettori H1 dell'istamina e l'aumento di peso^[119]. L'azione anti-istaminergica sembra infatti interferire con l'omeostasi energetica a livello dei nuclei ipotalamici, aumentando anche i livelli plasmatici di leptina^[120]. Più recentemente, uno studio sperimentale ha evidenziato che nei ratti l'olanzapina induce iperfagia e aumento di peso tramite una up-regulation dell'espressione del mRNA e dei recettori H1 a livello ipotalamico^[121]. Gli antidepressivi che si associano a maggior aumento di peso sono quindi quelli che mostrano una maggiore attività anti-istaminergica, quali in particolare amitriptillina, nortriptilina e mirtazapina^[119,122]. Uno studio trasversale condotto su circa 300 pazienti con disturbo bipolare ha inoltre evidenziato un aumento del rischio di sindrome metabolica nei pazienti esposti agli antidepressivi antiistaminergici, con un rischio doppio principalmente mediato da una riduzione dei livelli di colesterolo HDL^[123]. Le evidenze presenti in letteratura permettono quindi di affermare che, nei pazienti affetti da disturbi mentali gravi, l'uso degli antipsicotici atipici, sopra tutti clozapina e olanzapina, determina aumento di peso e dismetabolismi. Fra gli stabilizzatori dell'umore il valproato appare come il farmaco con il maggior impatto sul metabolismo. Infine per quanto riguarda gli antidepressivi l'effetto sul peso sembra essere, come per gli antipsicotici, dovuto principalmente alla loro attività antiistaminergica, condivisa da alcuni vecchi farmaci triciclici e dalla più recente mirtazapina.

FOCUS NELLA DONNA

Benché la prevalenza della sindrome metabolica nella popolazione generale non differisca significativamente nei due sessi, alcuni studi su pazienti con gravi disturbi mentali hanno messo in evidenza tassi significativamente maggiori nella donna. Nello studio di Cohn e collaboratori condotto su pazienti statunitensi con schizofrenia, la prevalenza di sindrome metabolica nelle donne era del 48,5%, contro il 42,6% negli uomini ^[124]. Una rianalisi dello studio CATIE sull'efficacia degli antipsicotici nella schizofrenia, condotto su circa 1500 pazienti, ha confermato queste osservazioni mostrando una maggiore prevalenza di sindrome metabolica nelle donne (54,2%) rispetto agli uomini (36,6%); delle pazienti in studio, tre su quattro avevano obesità addominale ^[125]. Dati simili sono emersi in uno studio di coorte svedese, nel quale le donne con schizofrenia avevano una maggiore prevalenza (38%) rispetto agli uomini (32,8%), con una più elevata frequenza di obesità addominale e per bassi livelli di colesterolo HDL nella donna ^[126]. Risultati simili emergono da uno studio multicentrico spagnolo che ha preso in esame 1452 pazienti affetti da schizofrenia e disturbo schizoaffettivo, in cui il 27,2% delle donne era affetto da sindrome metabolica contro il 23,6% degli uomini. Anche qui si osservava una maggiore prevalenza di obesità addominale e bassi livelli di colesterolo HDL nel sesso femminile ^[127]. Una maggiore prevalenza della sindrome metabolica in donne con schizofrenia è stata inoltre rilevata in diverse etnie, come evidenziato da risultati sovrapponibili ottenuti in studi iraniani, brasiliani, turchi e taiwanesi ^[6; 128-131]. Anche in Italia si osserva una maggiore prevalenza di sindrome metabolica nelle donne con gravi disturbi mentali: nello studio di Santini e colleghi su pazienti in trattamento con antipsicotici, la sindrome metabolica veniva diagnosticata nel 37% delle donne contro il 26% degli uomini ^[21]. L'osservazione di un maggiore rischio metabolico e conseguentemente cardiovascolare nella donna con gravi disturbi mentali è stata replicata in un recente studio multicentrico italiano che ha messo a confronto 300 pazienti con schizofrenia e disturbo bipolare con i dati della popolazione generale forniti

dall'Istituto Superiore di Sanità. Mentre il rischio cardiovascolare a 10 anni, misurato con l'algoritmo del Progetto Cuore, non appariva differente fra i maschi con disturbi mentali e quelli della popolazione generale, le donne con schizofrenia o disturbo bipolare avevano un aumento del punteggio individuale di rischio cardiovascolare superiore del 40% rispetto alle donne sane, principalmente a causa di aumentati livelli di trigliceridi e diminuiti valori di colesterolo HDL ^[132].

La tendenza delle donne a sviluppare alterazioni metaboliche è particolarmente evidente dopo la menopausa e in particolare nelle donne di età superiore a 60 anni [6]. Una potenziale causa per le osservazioni di cui sopra è da individuare nella distribuzione del grasso corporeo: durante la menopausa la fisiologica carenza della produzione di estrogeni porta ad un accumulo di grasso viscerale e insulino-resistenza ^[133].

È stato ipotizzato che il maggior rischio di sviluppare obesità addominale e conseguentemente sindrome metabolica nelle donne con disturbi mentali rispetto agli uomini sia dovuto a vari fattori. Oltre ai già citati effetti della menopausa, fra quelli più strettamente psicopatologici va ricordata la maggiore prevalenza di sintomi depressivi nel genere femminile, con conseguente sedentarietà, alimentazione sregolata e ridotta cura di sé ^[134]. Va anche sottolineato come le donne con disturbi psichiatrici siano più a rischio degli uomini di sviluppare craving per i carboidrati come tentativo di compenso rispetto a vissuti depressivi e disforia ^[135]. Un altro disturbo più frequente nella donna è il disturbo da alimentazione incontrollata, che può associarsi ai gravi disturbi mentali e colpisce cinque volte più frequentemente il genere femminile rispetto a quello maschile ^[136]. Un altro fattore che potrebbe concorrere a determinare il rischio dismetabolico nella donna è l'esposizione a eventi traumatici in età infantile come il neglect, i maltrattamenti o gli abusi sessuali. Una storia di abusi infantili, che determina un significativo aumento del rischio di sviluppare disturbi mentali in età adulta in particolare nella donna ^[137-139], determina altresì un aumento del rischio dello sviluppo di obesità, probabilmente per effetto dell'alterazione del

funzionamento dell'asse HPA^[140,141]. Infine, in particolare tra le pazienti con disturbo bipolare, l'ipotiroidismo appare più comune nelle donne rispetto agli uomini^[142] e tale condizione è stata associata all'insorgenza di sovrappeso e obesità^[143]. Infine anche l'impatto sul metabolismo delle terapie psicofarmacologiche sembra avere caratteristiche diverse in relazione al genere. L'uso di acido valproico è stato associato con anomalie mestruali, come l'oligomenorrea, con l'iperandrogenismo e con la sindrome dell'ovaio policistico, che determina insulino-resistenza e iperinsulinemia attraverso un'aumentata produzione di androgeni e un elevato rilascio di GnRH^[144-146]. Altri studi hanno evidenziato un maggiore aumento di peso nel genere femminile: in uno studio in aperto in cui i pazienti venivano trattati con clozapina per due anni, il rischio di obesità a seguito del trattamento era del 28% nelle donne contro il 3% degli uomini^[147]. In un altro studio nel quale pazienti giovani al primo episodio psicotico venivano randomizzati a trattamento con diversi antipsicotici, si osservava un maggiore aumento di BMI, trigliceridi e insulino-resistenza nelle donne trattate con sulpiride rispetto agli uomini^[148]. Il sesso femminile è stato anche identificato come un fattore predittivo per un significativo aumento di peso negli individui che ricevevano un trattamento combinato con olanzapina e fluoxetina^[149]. Infine alcuni studi sugli antidepressivi, in particolare quelli in cui sono stati utilizzati gli inibitori della ricaptazione della serotonina, hanno rile-

vato che le donne a cui erano prescritte queste molecole aumentavano maggiormente di peso e avevano un maggior rischio di obesità e di sviluppare alterazioni metaboliche rispetto agli uomini (Keers et al., 2010; Bet et al., 2013; Grundy et al., 2014; Noordam et al., 2015).

CONCLUSIONI

I pazienti affetti da gravi disturbi mentali presentano un maggior rischio di sviluppare la sindrome metabolica, condizione che determina aumento della morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari, con conseguente notevole riduzione dell'aspettativa di vita. In questi pazienti a rischio, porre diagnosi di sindrome metabolica appare di fondamentale importanza per poter mettere in atto le opportune strategie preventive. I molteplici e complessi fattori di rischio che predispongono all'insorgenza della sindrome metabolica vanno riconosciuti e, laddove possibile, trattati: in particolare uno stile di vita poco salutare, il ridotto accesso alle cure e l'utilizzo di alcuni psicofarmaci rappresentano fattori di rischio modificabili sui quali è necessario e impellente intervenire in modo specifico. Infine, sebbene ebbene nella popolazione generale non si sia osservata una prevalenza di genere, è importante sottolineare che fra i pazienti con gravi disturbi psichiatrici le donne rappresentano una categoria particolarmente a rischio e dovrebbero essere attentamente monitorate, in particolare dopo la menopausa.

DICHIARAZIONI

Approvazione etica e consenso alla partecipazione - Non applicabile.

Consenso alla pubblicazione - Non applicabile.

Politica di condivisione di dati e materiali - Non applicabile.

Conflitti di interesse - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Interessi finanziari personali - Gli autori non hanno interessi personali da dichiarare.

Finanziamenti - Gli autori non hanno ricevuto finanziamenti.

Occupazione - Non applicabile.

Altri interessi contrastanti - Nessun interesse contrastante.

Contributo degli autori - Michele Fiorani ha scritto il manoscritto. Virginio Salvi ha eseguito l'analisi della letteratura e revisionato il manoscritto. Tutti gli autori hanno letto e approvato il manoscritto finale.

Ringraziamenti - Non applicabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Salvi, V., & Hajek, T. Editorial: Brain-Metabolic Crossroads in Severe Mental Disorders-Focus on Metabolic Syndrome. *Front Psychiatry*. 2019. 10. 492. doi:10.3389/fpsy.2019.00492
2. Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A. J., De Hert, M., Wampers, M., Ward, P. B., et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015. 14(3). p.339-347. doi:10.1002/wps.20252
3. Correll, C. U., Solmi, M., Veronese, N., Bortolato, B., Rosson, S., Santonastaso, P., et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale metaanalysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017. 16(2). p.163-180. doi: 10.1002/wps.20420.

4. Nielsen, R. E., Banner, J., & Jensen, S. E. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nat Rev Cardiol.* 2021. 18(2). p.136-145. doi:10.1038/s41569-020-00463-7
5. Penninx, B., & Lange, S. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018. Mar;20(1). p.63-73. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx.
6. Tzeng, W. C., Chiang, Y. S., Feng, H. P., Chien, W. C., Tai, Y. M., & Chen, M. J. Gender differences in metabolic syndrome risk factors among patients with serious mental illness. *Int J Ment Health Nurs.* 2020. Apr;29(2). p.254-265. doi: 10.1111/inm.12670.
7. Alberti, K. G., & Zimmet, P. Z. 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 Jul;15(7). p.539-553. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
8. Toni, R. La sindrome metabolica. *L'Endocrinologo.* 2017 18. p.1-4. doi:10.1007/s40619-017-0346-7.
9. Kylin, E. Studien. Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamiesyndrome. *Zentralblatt fur innere Medizin.* 1923. 44. p.105-127.
10. Vague P. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956. Jan-Feb;4(1). p.20-34. doi: 10.1093/ajcn/4.1.20.
11. Reaven G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988. Dec;37(12). p.1595-1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
12. DeFronzo, R. A., & Ferrannini, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991. Mar;14(3). p.173-194. doi: 10.2337/diacare.14.3.173.
13. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs.* 1999. 58 Suppl 1. p.7-82. doi:10.2165/00003495-199958001-00003
14. Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006. 23(5). p.469-480. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
15. Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published correction appears in *Circulation.* 2005 Oct 25;112(17):e297] [published correction appears in *Circulation.* 2005 Oct 25;112(17):e298]. *Circulation.* 2005. 112(17). p.2735-2752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
16. Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009. 120(16). p.1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
17. Papanastasiou E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013. 3(1). p.33-51. doi:10.1177/2045125312464385
18. Mitchell, A. J., 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.* 2013. Mar;39(2). p.306-318. doi: 10.1093/schbul/sbr148.
19. Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C. U., Mitchell, A. J., De Herdt, A., Sienaert, P., et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry.* 2013. Mar;170(3). p.265-274. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12050620.
20. Bartoli, F., Crocarno, C., Caslini, M., Clerici, M., & Carrà, G. Schizoaffective disorder and metabolic syndrome: A meta-analytic comparison with schizophrenia and other non-affective psychoses. *J Psychiatr Res.* 2015. Jul-Aug;66-67. p.127-134. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.04.028.
21. Santini, I., Stratta, P., D'Onofrio, S., De Lauretis, I., Santarelli, V., et al. The metabolic syndrome in an Italian psychiatric sample: a retrospective chart review of inpatients treated with antipsychotics. *Riv Psichiatr.* 2016. 51(1). p.37-42. doi:10.1708/2168.23452
22. Carrà, G., Bartoli, F., Carretta, D., Crocarno, C., Bozzetti, A., Clerici, M., et al. The prevalence of metabolic syndrome in people with severe mental illness: a mediation analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014. 49(11). p.1739-1746. doi:10.1007/s00127-014-0835-y
23. 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). p.318-323. doi:10.1016/j.genhosppsy.2008.04.009
24. 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). p.47-54. doi:10.1111/j.1440-1819.2010.02160.x
25. Bonora, E., Kiechl, S., Willeit, J., Oberhollenzer, F., Egger, G., Bonadonna, et al. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003. 27(10). p.1283-1289. doi:10.1038/sj.ijo.0802381
26. Mancía, G., Bousquet, P., Elghozi, J. L., Esler, M., Grassi, G., Julius, S., et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2007. 25(5). p.909-920. doi:10.1097/HJH.0b013e328048d004
27. Giampaoli, S., Stamler, J., Donfrancesco, C., Panico, S., Vanuzzo, D., Cesana, G., et al. The metabolic syndrome: a critical appraisal based on the CUORE epidemiologic study. *Prev Med.* 2009. 48(6). p.525-531. doi:10.1016/j.ypmed.2009.03.017
28. Henderson, D. C., Vincenzi, B., Andrea, N. V., Ulloa, M., & Copeland, P. M. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *Lancet Psychiatry.* 2015. 2(5). p.452-464. doi:10.1016/S2215-0366(15)00115-7
29. Vanable, P. A., Carey, M. P., Carey, K. B., & Maisto, S. A. Smoking among psychiatric outpatients: relationship to substance use, diagnosis, and illness severity. *Psychol Addict Behav.* 2003. 17(4). p.259-265. doi:10.1037/0893-164X.17.4.259
30. Hughes, J. R., Hatsukami, D. K., Mitchell, J. E., & Dahlgren, L. A. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry.* 1986. 143(8). p.993-997. doi:10.1176/ajp.143.8.993
31. Bergman, B. C., Perreault, L., Hunerdosse, D., Kerege, A., Playdon, M., et al. Novel and reversible mechanisms of smoking-induced insulin resistance in humans. *Diabetes.* 2012. 61(12). p.3156-3166. doi:10.2337/db12-0418
32. Cho, N. H., Chan, J. C., Jang, H. C., Lim, S., Kim, H. L., & Choi, S. H. Cigarette smoking is an independent risk factor for type 2 diabetes: a four-year community-based prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009. 71(5). p.679-685. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03586.x
33. Tonstad, S., & Andrew Johnston, J. Cardiovascular risks associated with smoking: a review for clinicians. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006. 13(4). p.507-514. doi:10.1097/01.hjr.0000214609.06738.62
34. Freiberg, M. S., Cabral, H. J., Heeren, T. C., Vasani, R. S., Curtis Ellison, R., & Third National Health and Nutrition Examination Survey. Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US.: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004. 27(12). p.2954-2959. doi:10.2337/diacare.27.12.2954
35. Dixon, J. B., Dixon, M. E., & O'Brien, P. E. Alcohol consumption in the severely obese: relationship with the metabolic

- syndrome. *Obes Res.* 2002. 10(4). p.245-252. doi:10.1038/oby.2002.33
36. Yoon, Y. S., Oh, S. W., Baik, H. W., Park, H. S., & Kim, W. Y. Alcohol consumption and the metabolic syndrome in Korean adults: the 1998 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 2004. 80(1). p.217-224. doi:10.1093/ajcn/80.1.217
 37. Sun, K., Ren, M., Liu, D., Wang, C., Yang, C., & Yan, L. Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr.* 2014. 33(4). p.596-602. doi:10.1016/j.clnu.2013.10.003
 38. Klimkiewicz, A., Klimkiewicz, J., Jakubczyk, A., Kieres-Salomo ski, I., & Wojnar, M. Współwyst powanie uzale nienia od alkoholu z innymi zaburzeniami psychicznymi. Cz 1. Epidemiologia podwójnego rozpoznania [Comorbidity of alcohol dependence with other psychiatric disorders. Part I. Epidemiology of dual diagnosis]. *Psychiatr Pol.* 2015. 49(2). p.265-275. doi:10.12740/PP/25704
 39. Boulé, N. G., Weisnagel, S. J., Lakka, T. A., Tremblay, A., Bergman, R. N., Rankinen, T., et al. Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE Family Study. *Diabetes Care.* 2005. 28(1). p.108-114. doi:10.2337/diacare.28.1.108
 40. Kasapis, C., & Thompson, P. D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2005. 45(10). p.1563-1569. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.077
 41. Tremblay, M. S., Colley, R. C., Saunders, T. J., Healy, G. N., & Owen, N. Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010. 35(6). p.725-740. doi:10.1139/H10-079
 42. Ford, E. S., Kohl, H. W., 3rd, Mokdad, A. H., & Ajani, U. A. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obes Res.* 2005. 13(3). p.608-614. doi:10.1038/oby.2005.65
 43. Dipasquale, S., Pariante, C. M., Dazzan, P., Aguglia, E., McGuire, P., & Mondelli, V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatr Res.* 2013. 47(2). p.197-207. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.10.005
 44. Siri-Tarino, P. W., Sun, Q., Hu, F. B., & Krauss, R. M. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010. 91(3). p.502-509. doi:10.3945/ajcn.2008.26285
 45. Hu, F. B., & Willett, W. C. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA.* 2002. 288(20). p.2569-2578. doi:10.1001/jama.288.20.2569
 46. Delzenne, N. M., & Cani, P. D. A place for dietary fibre in the management of the metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005. 8(6). p.636-640. doi:10.1097/01.mco.0000171124.06408.71
 47. Chen, Q. H., Andrade, M. A., Calderon, A. S., & Toney, G. M. Hypertension induced by angiotensin II and a high salt diet involves reduced SK current and increased excitability of RVLM projecting PVN neurons [published correction appears in *J Neurophysiol.* 2011 Feb;105(2):987]. *J Neurophysiol.* 2010. 104(5). p.2329-2337. doi:10.1152/jn.01013.2009
 48. Elmslie, J. L., Silverstone, J. T., Mann, J. I., Williams, S. M., & Romans, S. E. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry.* 2000. 61(3). p.179-184. doi:10.4088/jcp.v61n0306
 49. Wildes, J. E., Marcus, M. D., & Fagiolini, A. Prevalence and correlates of eating disorder co-morbidity in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2008. 161(1). p.51-58. doi:10.1016/j.psychres.2007.09.003
 50. Hudson, J. I., Lalonde, J. K., Coit, C. E., Tsuang, M. T., McElroy, S. L., Crow, S. J., et al. Longitudinal study of the diagnosis of components of the metabolic syndrome in individuals with binge-eating disorder. *Am J Clin Nutr.* 2010. 91(6). p.1568-1573. doi:10.3945/ajcn.2010.29203
 51. Smiley, A., King, D., & Bidulescu, A. The Association between Sleep Duration and Metabolic Syndrome: The NHANES 2013/2014. *Nutrients.* 2019. 11(11). p.2582. Published 2019 Oct 26. doi:10.3390/nu11112582
 52. Borel A. L. Sleep Apnea and Sleep Habits: Relationships with Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2019. 11(11). p.2628. Published 2019 Nov 2. doi:10.3390/nu11112628
 53. Henst, R., Pienaar, P. R., Roden, L. C., & Rae, D. E. The effects of sleep extension on cardiometabolic risk factors: A systematic review. *J Sleep Res.* 2019. 28(6). p.e12865. doi:10.1111/jsr.12865
 54. Al Khatib, H. K., Hall, W. L., Creedon, A., Ooi, E., Masri, T., et al. Sleep extension is a feasible lifestyle intervention in free-living adults who are habitually short sleepers: a potential strategy for decreasing intake of free sugars? A randomized controlled pilot study [published correction appears in *Am J Clin Nutr.* 2018 Apr 1;107(4):676]. *Am J Clin Nutr.* 2018. 107(1). p.43-53. doi:10.1093/ajcn/nqx030
 55. Amare, A. T., Schubert, K. O., Klingler-Hoffmann, M., Cohen-Woods, S., & Baune, B. T. (The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry.* 2017. 7(1). e1007. doi:10.1038/tp.2016.261
 56. Meloni, R., Leboyer, M., Bellivier, F., et al. Association of manic-depressive illness with tyrosine hydroxylase microsatellite marker. *Lancet.* 1995. 345(8954). p.932. doi:10.1016/s0140-6736(95)90053-5
 57. Chiba, M., Suzuki, S., Hinokio, Y., Hirai, M., Satoh, Y., Tashiro, A., et al. Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. *Metabolism.* 2000. 49(9). p.1145-1149. doi:10.1053/meta.2000.8611
 58. Malan-Müller, S., Kilian, S., van den Heuvel, L. L., Bardien, S., Asmal, L., Warnich, L., et al. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016. 170(1). p.1-17. doi:10.1016/j.schres.2015.11.011
 59. Spelman, L. M., Walsh, P. I., Sharifi, N., Collins, P., & Thakore, J. H. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med.* 2007. 24(5). p.481-485. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02092.x
 60. Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016. 63. p.327-342. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.10.014
 61. Zorn, J. V., Schür, R. R., Boks, M. P., Kahn, R. S., Joëls, M., & Vinkers, C. H. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2017. 77. p.25-36. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.11.036
 62. Björntorp, P., & Rosmond, R. Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci.* 1999. 892. p.297-307. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb07803.x
 63. Anagnostis, P., Athyros, V. G., Tziomalos, K., Karagiannis, A., & Mikhailidis, D. P. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. 94(8). p.2692-2701. doi:10.1210/jc.2009-0370
 64. Thakore, J. H., Mann, J. N., Vlahos, I., Martin, A., & Reznick, R. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002. 26(1). p.137-141. doi:10.1038/sj.ijo.0801840
 65. Ryan, M. C., Collins, P., & Thakore, J. H. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003. 160(2). p.284-289. doi:10.1176/appi.ajp.160.2.284
 66. Mück-Seler, D., Pivac, N., Jakovljevi, M., & Brzovi, Z. Platelet serotonin, plasma cortisol, and dexamethasone suppression test in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1999. 45(11). p.1433-1439. doi:10.1016/s0006-3223(98)00174-7
 67. Shiloah, E., Witz, S., Abramovitch, Y., Cohen, O., Buchs, A., et al. Effect of acute psychotic stress in nondiabetic subjects on beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2003. 26(5). p.1462-1467. doi:10.2337/diacare.26.5.1462
 68. Cassidy, F., Ritchie, J. C., & Carroll, B. J. Plasma dexamethasone concentration and cortisol response during manic episodes. *Biol Psychiatry.* 1998. 43(10). p.747-754. doi:10.1016/s0006-3223(97)00274-6

69. Watson, S., Gallagher, P., Ritchie, J. C., Ferrier, I. N., & Young, A. H. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2004. 184 p.496-502. doi:10.1192/bjp.184.6.496
70. Schmider, J., Lammers, C. H., Gotthardt, U., Dettling, M., Holsboer, F., & Heuser, I. J. Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls: I. *Biol Psychiatry*. 1995. 38(12). p.797-802. doi:10.1016/0006-3223(95)00064-X
71. Festa, A., D'Agostino, R., Jr, Howard, G., Mykkänen, L., Tracy, R. P., & Haffner, S. M. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000. 102(1). p.42-47. doi:10.1161/01.cir.102.1.42
72. Hanley, A. J., Festa, A., D'Agostino, R. B., Jr, Wagenknecht, L. E., Savage, P. J., Tracy, R. P., et al. Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity. *Diabetes*. 2004. 53(7). p.1773-1781. doi:10.2337/diabetes.53.7.1773
73. Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006. 116(7). p.1793-1801. doi:10.1172/JCI29069
74. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006. 444(7121). p.860-867. doi:10.1038/nature05485
75. Miller, B. J., Culpepper, N., & Rapaport, M. H. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014. 7(4). p.223-230. doi:10.3371/CSRP.MICU.020813
76. Henderson, D. C., Copeland, P. M., Nguyen, D. D., Borba, C. P., Cather, C., et al. Homocysteine levels and glucose metabolism in non-obese, non-diabetic chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2006. 113(2). p.121-125. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00621.x
77. Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011. 70(7). p.663-671. doi:10.1016/j.biopsych.2011.04.013
78. Monteleone, P., Fabrizio, M., Tortorella, A., & Maj, M. Plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in chronic schizophrenia: effects of clozapine treatment. *Psychiatry Res*. 1997. 71(1). p.11-17. doi:10.1016/s0165-1781(97)00036-x
79. Naudin, J., Mège, J. L., Azorin, J. M., & Dassa, D. Elevated circulating levels of IL-6 in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1996. 20(3). p.269-273. doi:10.1016/0920-9964(96)00014-x
80. Fan, X., Liu, E. Y., Freudenreich, O., Park, J. H., Liu, D., Wang, J., et al. 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). p.211-217. doi:10.1016/j.schres.2010.02.1028
81. Tsai, S. Y., Chung, K. H., Wu, J. Y., Kuo, C. J., Lee, H. C., & Huang, S. H. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2012. 136(1-2). p.110-116. doi:10.1016/j.jad.2011.08.022
82. Vuksan-Cusa, B., Sagud, M., & Jakovljevi, M. C-reactive protein and metabolic syndrome in patients with bipolar disorder compared to patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2010. 22(2). p.275-277.
83. Kim, Y. K., Jung, H. G., Myint, A. M., Kim, H., & Park, S. H. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007. 104(1-3). p.91-95. doi:10.1016/j.jad.2007.02.01
84. Ortiz-Dominguez, A., Hernández, M. E., Berlanga, C., et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord*. 2007. 9(6). p.596-602. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00493.x
85. Brietzke, E., Stertz, L., Fernandes, B. S., et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009. 116(3). p.214-217. doi:10.1016/j.jad.2008.12.001
86. Drexhage, R. C., Weigelt, K., van Beveren, N., et al. Immune and neuroimmune alterations in mood disorders and schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*. 2011. 101. p.169-201. doi:10.1016/B978-0-12-387718-5.00007-9
87. Paz-Filho, G., Wong, M. L., & Licinio, J. The proinflammatory effects of leptin in the brain and their clinical implications. *Int J Clin Pract*. 2010. 64(13). p.1808-1812. doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02536.x
88. Lopresti, A. L., & Drummond, P. D. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013. 45. p.92-99. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.05.005
89. Xu, R., Wu, B., Liang, J., et al. Altered gut microbiota and mucosal immunity in patients with schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2020. 85. p.120-127. doi:10.1016/j.bbi.2019.06.039
90. Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006. 444(7122). p.1022-1023. doi:10.1038/4441022a
91. Parkar, S. G., Kalsbeek, A., & Cheeseman, J. F. Potential Role for the Gut Microbiota in Modulating Host Circadian Rhythms and Metabolic Health. *Microorganisms*. 2019. 7(2). p.41. doi:10.3390/microorganisms7020041
92. Lean, M. E., & Pajonk, F. G. Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003. 26(5). p.1597-1605. doi:10.2337/diacare.26.5.1597
93. De Hert, M., Detraux, J., van Winkel, R., Yu, W., & Correll, C. U. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2011. 8(2). p.114-126. doi:10.1038/nrendo.2011.156
94. Sifakis, S., Tzachanis, D., Samara, M., & Papazisis, G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol*. 2018. 16(8). p.1210-1223. doi:10.2174/1570159X15666170630163616
95. Pillinger, T., McCutcheon, R. A., Vano, L., et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020. 7(1). p.64-77. doi:10.1016/S2215-0366(19)30416-X
96. Bak, M., Franssen, A., Janssen, J., van Os, J., & Drukker, M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014. 9(4). p.e94112. doi:10.1371/journal.pone.0094112
97. Kroeze, W. K., Hufeisen, S. J., Popadak, B. A., et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*. 2003. 28(3). p.519-526. doi:10.1038/sj.npp.1300027
98. Sentissi, O., Epelbaum, J., Olié, J. P., & Poirier, M. F. Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review. *Schizophr Bull*. 2008. 34(6). p.1189-1199. doi:10.1093/schbul/sbm141
99. Murashita, M., Kusumi, I., Inoue, T., et al. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2005. 30(1). p.106-110. doi:10.1016/j.psyneuen.2004.05.008
100. Weston-Green, K., Huang, X. F., Lian, J., & Deng, C. Effects of olanzapine on muscarinic M3 receptor binding density in the brain relates to weight gain, plasma insulin and metabolic hormone levels. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012. 22(5). p.364-373. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.09.003
101. Lindenmayer, J. P., Czobor, P., Volavka, J., et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2003. 160(2). p.290-296. doi:10.1176/appi.ajp.160.2.290
102. Correll, C. U., Detraux, J., De Lepeleire, J., & De Hert, M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015. 14(2). p.119-136. doi:10.1002/wps.20204

103. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord.* 2016. 4(1). p.27. doi:10.1186/s40345-016-0068-y
104. Gomes-da-Costa, S., Marx, W., Corponi, F., et al. Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021. S0149-7634(21)00310-9. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.07.011
105. Keck, P. E., & McElroy, S. L. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry.* 2003. 64(12). p.1426-1435. doi:10.4088/jcp.v64n1205
106. McIntyre, R. S., McElroy, S. L., Eudicone, J. M., Forbes, R. A., Carlson, B. X., & Baker, R. A. A 52-week, double-blind evaluation of the metabolic effects of aripiprazole and lithium in bipolar I disorder. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011. 13(6). PCC.11m01182. doi:10.4088/PCC.11m01182
107. Tondo, L., Abramowicz, M., Alda, M., et al. Long-term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters. *Int J Bipolar Disord.* 2017. 5(1). p.27. doi:10.1186/s40345-017-0096-2
108. Bowden, C. L., Calabrese, J. R., McElroy, S. L., et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry.* 2000. 57(5). p.481-489. doi:10.1001/archpsyc.57.5.481
109. Tohen, M., Ketter, T. A., Zarate, C. A., et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry.* 2003. 160(7). p.1263-1271. doi:10.1176/appi.ajp.160.7.1263
110. Chang, H. H., Yang, Y. K., Gean, P. W., Huang, H. C., Chen, P. S., & Lu, R. B. The role of valproate in metabolic disturbances in bipolar disorder patients. *J Affect Disord.* 2010. 124(3). p.319-323. doi:10.1016/j.jad.2009.12.011
111. Jallon, P., & Picard, F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf.* 2001. 24(13). p.969-978. doi:10.2165/00002018-200124130-00004
112. Mazereel, V., Detraux, J., Vancampfort, D., van Winkel, R., & De Hert, M. Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. 11:573479. doi:10.3389/fendo.2020.573479
113. Post, R. M., Ketter, T. A., Uhde, T., & Ballenger, J. C. Thirty years of clinical experience with carbamazepine in the treatment of bipolar illness: principles and practice. *CNS Drugs.* 2007. 21(1). p.47-71. doi:10.2165/00023210-200721010-00005
114. Fagiolini, A., & Chengappa, K. N. Weight gain and metabolic issues of medicines used for bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2007. 9(6). p.521-528. doi:10.1007/s11920-007-0071-1
115. Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G., et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003. 64(9). p.1013-1024. doi:10.4088/jcp.v64n0906
116. Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Sachs, G., et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003. 60(4). p.392-400. doi:10.1001/archpsyc.60.4.392
117. Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Ketter, T. A., Sachs, G. S., White, R. L., & Thompson, T. R. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 2006. 163(7). p.1199-1201. doi:10.1176/appi.ajp.163.7.1199
118. Sachs, G., Bowden, C., Calabrese, J. R., et al. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 2006. 8(2). p.175-181. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00308.x
119. Salvi, V., Mencacci, C., & Barone-Adesi, F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016. 26(10). p.1673-1677. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.08.012
120. Schilling, C., Gilles, M., Blum, et al. Leptin plasma concentrations increase during antidepressant treatment with amitriptyline and mirtazapine, but not paroxetine and venlafaxine: leptin resistance mediated by antihistaminergic activity? *J Clin Psychopharmacol.* 2013. 33(1). p.99-103. doi:10.1097/JCP.0b013e31827cb179
121. He, M., Zhang, Q., Deng, C., Wang, H., Lian, J., & Huang, X. F. Hypothalamic histamine H1 receptor-AMPK signaling time-dependently mediates olanzapine-induced hyperphagia and weight gain in female rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2014. 42. p.153-164. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.01.018
122. Serretti, A., & Mandelli, L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2010. 71(10). p.1259-1272. doi:10.4088/JCP.09r05346blu
123. Salvi, V., Barone-Adesi, F., D'Ambrosio, V., Albert, U., & Maina, G. High H1-affinity antidepressants and risk of metabolic syndrome in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2016. 233(1). p.49-56. doi:10.1007/s00213-015-4085-9
124. 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). p.753-760. doi:10.1177/070674370404901106
125. McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Goff, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* 2005. 80(1). p.19-32. doi:10.1016/j.schres.2005.07.014
126. 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). p.93-98. doi:10.1097/01.yic.0000188215.84784.17
127. Bobes, J., Arango, C., Aranda, P., et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res.* 2007. 90(1-3). p.162-173. doi:10.1016/j.schres.2006.09.025
128. Rezaei, O., Khodaie-Ardakani, M. R., Mandegar, M. H., Dogmehchi, E., & Goodarznejad, H. (2009). Prevalence of metabolic syndrome among an Iranian cohort of inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med.* 2009. 39(4). p.451-462. doi:10.2190/PM.39.4.i
129. Teixeira, P. J., & Rocha, F. L. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Braz J Psychiatry.* 2007. 29(4). p.330-336. doi:10.1590/s1516-44462007000400007
130. Cerit, C., Ozten, E., & Yildiz, M. Sizofreni hastalarinda metabolik sendrom sikli i ve ili kili etmenler [The prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with schizophrenia]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2008. 19(2). p.124-132.
131. Huang, M. C., Lu, M. L., Tsai, C. J., et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan. *Acta Psychiatr Scand.* 2009. 120(4). p.274-280. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01401.x
132. Salvi, V., Aguglia, A., Barone-Adesi, F., et al. Cardiovascular risk in patients with severe mental illness in Italy. *Eur Psychiatry.* 2020. 63(1). e96. doi:10.1192/j.eurpsy.2020.94
133. Carr M. C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. 88(6). p.2404-2411. doi:10.1210/jc.2003-030242
134. Sutin, A. R., & Zonderman, A. B. Depressive symptoms are associated with weight gain among women. *Psychol Med.* 2012. 42(11). p.2351-2360. doi:10.1017/S0033291712000566
135. Corsica, J. A., & Spring, B. J. Carbohydrate craving: a double-blind, placebo-controlled test of the self-medication hypo-

- thesis. *Eat Behav.* 2008. 9(4). p.447-454. doi:10.1016/j.eatbeh.2008.07.004
136. Keski-Rahkonen A. Epidemiology of binge eating disorder: prevalence, course, comorbidity, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry.* 2021. 34(6). p.525-531. doi:10.1097/YCO.0000000000000750
137. Conus, P., Cotton, S., Schimmelmann, B. G., et al. Pretreatment and outcome correlates of past sexual and physical trauma in 118 bipolar I disorder patients with a first episode of psychotic mania. *Bipolar Disord.* 2010. 12(3). p.244-252. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00813.x
138. Hodes, G. E., & Epperson, C. N. Sex Differences in Vulnerability and Resilience to Stress Across the Life Span. *Biol Psychiatry.* 2019. 86(6). p.421-432. doi:10.1016/j.biopsych.2019.04.028
139. Stanton, K. J., Denietolis, B., Goodwin, B. J., & Dvir, Y. Childhood Trauma and Psychosis: An Updated Review. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2020. 29(1). p.115-129. doi:10.1016/j.chc.2019.08.004
140. Pine, D. S., Goldstein, R. B., Wolk, S., & Weissman, M. M. The association between childhood depression and adulthood body mass index. *Pediatrics.* 2001. 107(5). p.1049-1056. doi:10.1542/peds.107.5.1049
141. Roberts, A. G., & Lopez-Duran, N. L. Developmental influences on stress response systems: Implications for psychopathology vulnerability in adolescence. *Compr Psychiatry.* 2019. 88. p.9-21. doi:10.1016/j.comppsy.2018.10.008
142. Baskaran, A., Cha, D. S., Powell, A. M., Jalil, D., & McIntyre, R. S. Sex differences in rates of obesity in bipolar disorder: postulated mechanisms. *Bipolar Disord.* 2014. 16(1). p.83-92. doi:10.1111/bdi.12141
143. Pacifico, L., Anania, C., Ferraro, F., Andreoli, G. M., & Chiesa, C. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clin Chim Acta.* 2012. 413(3-4). p.396-405. doi:10.1016/j.cca.2011.11.013
144. McIntyre, R. S., Mancini, D. A., McCann, S., Srinivasan, J., & Kennedy, S. H. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord.* 2003. 5(1). p.28-35. doi:10.1034/j.1399-5618.2003.00009.x
145. Lo, J. C., Feigenbaum, S. L., Yang, J., Pressman, A. R., Selby, J. V., & Go, A. S. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. 91(4). p.1357-1363. doi:10.1210/jc.2005-2430
146. Joffe, H., Cohen, L. S., Suppes, T., et al. Valproate is associated with new-onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2006. 59(11). p.1078-1086. doi:10.1016/j.biopsych.2005.10.017
147. Covell, N. H., Weissman, E. M., & Essock, S. M. Weight gain with clozapine compared to first generation antipsychotic medications. *Schizophr Bull.* 2004. 30(2). p.229-240. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a007074
148. Wu, R. R., Zhao, J. P., Zhai, J. G., Guo, X. F., & Guo, W. B. Sex difference in effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2007. 27(4). p.374-379. doi:10.1097/JCP.0b013e3180cac8db
149. Andersen, S. W., Clemow, D. B., & Corya, S. A. Long-term weight gain in patients treated with open-label olanzapine in combination with fluoxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005. 66(11). p.1468-1476. doi:10.4088/jcp.v66n1118
150. Keers, R., & Aitchison, K. J. Long-term weight gain in patients treated with open-label olanzapine in combination with fluoxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005. 66(11). p.1468-1476. doi:10.4088/jcp.v66n1118
151. Bet, P. M., Hugtenburg, J. G., Penninx, B. W., & Hoogendijk, W. JSide effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013. 23(11). p.1443-1451. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.05.001
152. Grundy, A., Cotterchio, M., Kirsh, V. A., & Kreiger, N. Associations between anxiety, depression, antidepressant medication, obesity and weight gain among Canadian women. *PLoS One.* 2014. 9(6). e99780. doi:10.1371/journal.pone.0099780
153. Noordam, R., Aarts, N., Tiemeier, H., Hofman, A., Stricker, B. H., & Visser, L. E. Sex-specific association between antidepressant use and body weight in a population-based study in older adults. *J Clin Psychiatry.* 2015. 76(6). e745-e751. doi:10.4088/JCP.13m08896