Ospedale Niguarda
Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
Bologna, 18 Maggio 2017

Sindrome metabolica

Definita dalla come «Obesità Centrale»

- IBM ≥ 30kg/m2
- Incremento della circonferenza addominale (M =94 cm, F= 85 cm)

In aggiunta ad almeno 2 delle seguenti condizioni:

- Aumento trigliceridi
- Diminuzione HDL
- Ipertensione
- iperglicemia f

Non è di per sé una condizione patologica, ma identifica gli individui a rischio di sviluppare disturbi cardiodismetabolici

Federazione Internazionale di Diabetologia, IDF 2012

Diabete di tipo 2

Secondo la definizione della Società Italiana Diabetologia (SID):
è causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo ma non porta mai a una carenza assoluta di ormone, che si instaura spesso su una condizione di insulino-resistenzasu base multifattoriale.

Fattori di rischio

BMI ≥25 kg/m² e una o più tra le seguenti condizioni:
- inattività fisica;
- familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- ipertensione arteriosa (≥140/90 mmHg) o terapia antipertensiva in atto;
- bassi livelli di colesterolo HDL (<35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (>250 mg/dl);
- nella donna: parto di un neonato di peso >4 kg o pregresso diabete gestazionale;
- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*;
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari;
- HbA_{1c} ≥39 mmol/mol (5,7%), IGT o IFG in un precedente test di screening.

In assenza del criterio precedente lo screening dovrebbe iniziare all'età di 45 anni.

Se il risultato è normale, lo screening dovrebbe essere ripetuto almeno con intervallo di 3 anni, considerando un test più frequente in relazione ai risultati iniziali (soggetti con disglicemia dovrebbero essere risottoposti a screening annualmente) e allo stato di rischio globale.

Ragazzi/e di età >10 anni o all'inizio della pubertà se questa si verifica a un'età più giovane con sovrappeso (BMI >85° percentile per età e sesso, peso per altezza >85° percentile, o peso >120% del peso ideale per l'altezza) e due dei seguenti fattori di rischio:
- familiarità di primo o secondo grado per diabete tipo 2;
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- segni di insulino-resistenza o condizioni associate a insulino-resistenza (*acanthosis nigricans*, ipertensione, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico, peso alla nascita basso per l'età gestazionale);
- storia materna di diabete o diabete gestazionale durante la gestazione.

Frequenza dello screening: ogni 3 anni.

Sistema Socio Sanitario
Ospedale Niguarda
Regione Lombardia
Bologna, 18 Maggio 2017

Effetti iatrogeni

L'80% dei pazienti in trattamento con antipsicotici presenta incremento ponderale, soprattutto fra i giovani
(Alvarez-Jimenez M, Gonzalez-Blanch C, Crespo-Facorro B, et al. . CNS Drugs.2008)

L'incremento ponderale è legato alla molecola: ci sono evidenze che dimostrano un rapido cambiamento nell'assetto metabolico in volontari sani in seguito a breve esposizione ad alcuni antipsicotici
(Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Lancet. 2013;.
Teff KL, Rickels MR, Grudziak J, Fuller C, Nguyen H-L, Rickels K. Diabetes. 2013)

L'olanzapina è strettamente correlata con l'incremento ponderale e il dismetabolismo, viene consigliata da alcune linee guida come seconda scelta nel trattamento del primo episodio psicotico
(ENSP Medical Management Writing Group. Orygen Youth Health Research Centre. 2014.)

Monitoraggio dei parametri nei primi 12 mesi dall'esordio psicotico e dall'inizio del trattamento farmacologico
(NSW Guideline, J Curtis 2016 IEPA Conference)

Epidemiologia

Mental Health Commission of New South Wales

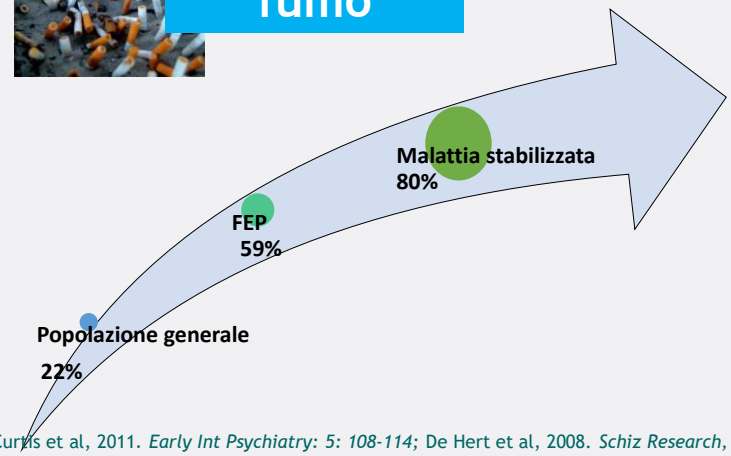
Ospedale Niguarda
Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
Bologna, 18 Maggio 2017

Epidemiologia

Modifiable risk factor	Schizophrenia	Bipolar disorder
Obesity	45-55%; 1.5-2 times increased risk	21-49%; 1-2 times increased risk
Smoking	50-80%; 2-3 times increased risk	54-68%; 2-3 times increased risk
Diabetes	10-15%; 2 times increased risk	8-17%; 1.5-2 times increased risk
Hypertension	19-58%; 2-3 times increased risk	35-61%; 2-3 times increased risk
Dyslipidemia	25-69%; 5 times increased risk	23-38%; 3 times increased risk
Metabolic syndrome	37-63%; 2-3 times increased risk	30-49%; 1.2-5 times increased risk

Mental Health Commission of NSW (2016). Physical health and mental wellbeing: evidence guide, Sydney.

fumo



Curtis et al, 2011. *Early Int Psychiatry: 5: 108-114*; De Hert et al, 2008. *Schiz Research, 101: 295-303*; John et al 2009. *MJA 2009; 190: 176-179*; Brunero et al 2009, *Archives of Psych Nursing: 23; 261-268*. Galletly et al 2012. *ANZJP 46: 753-61……*

La salute fisica come prossimo goal della psichiatria

Healthy Active Lives (HeAL)[19]

A group of clinicians, service users, family members and researchers from more than 11 countries joined forces to develop an international consensus statement on improving the physical health of young people with psychosis. The statement, called Healthy Active Lives (HeAL), aims to reverse the trend of people with severe mental illness dying early by tackling risks for future physical illnesses. Compared with their peers who have not experienced psychosis, young people with psychosis face a number of preventable health inequalities including:

- a lifespan shortened by 15-20 years
- two to three times the likelihood of developing cardiovascular disease, making it the single most common cause of premature death (more than suicide)
- two to three times the likelihood of developing type 2 diabetes
- three to four times the likelihood of being a smoker.

The HeAL statement reflects international consensus on a set of key principles, processes and standards. It aims to combat the stigma, discrimination and prejudice that prevent young people experiencing psychosis from leading healthy active lives, and confront the perception that poor physical health is inevitable. The HeAL declaration sets out five-year targets aimed to reduce future cardiovascular risk in young people with psychosis.

HeAL can be downloaded at http://www.iphys.org.au/

Sistema Socio Sanitario

Ospedale Niguarda

Regione Lombardia

Se usati, I farmaci antipsicotici vengano regolarmente rivisti secondo le raccomandazioni per minimizzare i rischi di obesità, diabete e malattie cardiovascolari

Il 90% degli utenti conoscano I loro rischi per obesità, diabete e malattie cardiovascolari

Il 75% non presenti un aumento di peso superiore del 7% del loro peso premorboso dopo 2 anni dall'inizio del trattamento antipscotico

Il 75% mantenga I livello di glucosio, il profilo lipidico e la pressione sanguigna nel range di normalità

Il 90% riceva consigli per promuovere la salute

<30% fumi tabacco

>50% si dedichi a un'attività fisica appropriata all'età

Sistema Socio Sanitario

Ospedale Niguarda

Regione Lombardia

ALGORITMO PER L'INTERVENTO NEI PAZIENTI CHE ASSUMONO ANTIPSICOTICI[1]

Fumo → Fumatore attivo → Intervento individuale breve. Considerare invio al Centro antifumo. → **Obiettivo**: Cessazione abitudine tabagica

Stile di vita → Dieta povera e/o Vita sedentaria → **Obiettivo**: Migliorare la dieta. Ridurre l'apporto calorico. Attività fisica (almeno 30 min/die).

Parametri antropometrici (BMI; Circonferenza vita)
- BMI → BMI ≥25 kg/m² e/o incremento ponderale > 5% in un mese → **Obiettivo**: BMI 18.5-24.9 kg/m² CIRCONFERENZA VITA < 94 cm (M) e <80 cm (F)
- Circonferenza vita → M ≥94 cm F> 80 cm → Considerare metformina (off label)

Pressione arteriosa → Normale tendente ad elevata (130/85-90) mmHg Ipertensione grado I (140-159/90-99) mmHg → Fino a grado I: agire sugli stili di vita (ridurre consumo di sale e di alcolici, controllare peso corporeo, fare es fisico, stop fumo). Se grado II o III considerare considera terapia antipertensiva → **Obiettivo**: PA sistolica <140 mmHg *PA diastolica <90 mmHg o < 85 mmHg in diabetici*

Assetto glicemico (glicemia a digiuno; HbA_{1c}) → Glicemia a digiuno ≥100 mg/dl O HbA_{1c} ≥ 6% → **Ad alto rischio di diabete**: HbA_{1c} 6.0% - 6.49% Glicemia a digiuno 100-125 mg/dl
1) cercare altri fattori di rischio e fare OGGT
2) agire sui fattori di rischio e aumentare esercizio fisico
3) Se inefficace valutare metformina (off label)

→ **Obiettivo**: Prevenire o ritardare l'esordio di diabete. HbA_{1c}< 6% Glicemia a digiuno <100 mg/dl

Diabete Glicemia a digiuno >126 mg/dl (2 prelievi) o OGGT positiva o HbA_{1c} ≥6.5% Visita endocrinologica Vedi Linee Guida diabete → **Obiettivo**: HbA_{1c} <7% Impedire l'insorgere o ridurre le complicanze del diabete

Assetto lipidico → LDL>100 mg/dl → Seguire linee guida sulle dislipidemia. Intervenire sugli stili di vita. Se insufficiente, o è presente un rischio cardiovascolare elevato, proporre terapia → **Obiettivo**: Ridurre Ch totale del 30% O Ch totale < 200 mg/dl e LDL<100 mg/dl TG <150 mg/dl in pz con malattia cardiovascolare o diabete

Sindrome ovaio policistico → Almeno due dei seguenti: 1.Oligo/amenorrea-anovulazione 2. Iperandrogenismo (segni clinici/laboratorio) 3. Ovaio policistico (Ecografia) → Terapia estroprogestinica e counselling MST. Considerare metformina (offlabel). Calo ponderale (del 5-10%) → **Obiettivo**: Ciclo mestruale regolare. Ridurre l'insulino-resistenza.

Psicoeducazione sul benessere fisico, che includa suggerimenti su una sana alimentazione e l'attività fisica.

Chiedere una consulenza specialistica (per visita, diagnosi e suggerimenti terapeutici), quando necessario

Abbreviazioni:
BMI = Indice di massa corporea: peso/altezza(m)²; Ch tot = colesterolo totale; LDL = frazione colesterolo LDL; HDL = frazione colesterolo HDL; TG= trigliceridi; PA = pressione arteriosa; OGGT= curva da carico di glucosio; HbA1c: emoglobina glicata; MST= malattie sessualmente trasmesse.

Ospedale Niguarda
Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
Bologna, 18 Maggio 2017

Interventi:

Counselling nutrizionale: ridurre pasti già pronti e "junk" food, ridurre introito calorico per prevenire l'incremento ponderale, evitare bevande zuccherate o succhi di frutta, aumentare l'introduzione di fibre.

Attività fisica: intervento strutturato di tipo psicoeducativo riguardo un salutare stile di vita. Consigliare attività fisica per almeno 30 minuti al giorno (ad es. camminata) o 150 minuti alla settimana.

Se inefficace, dopo 3 mesi considerare specifici interventi farmacologici (vedi box a lato).

Anamnesi e visita a seguito dell'introduzione o della rivalutazione della terapia antipsicotica.

Durante la valutazione:
Anamnesi: storia di incremento ponderale soprattutto quando è stato rapido (es. > 5% in 1 mese).
Valutare fumo, attività fisica, anamnesi familiare (diabete, obesità, malattia cardiovascolare in parenti di primo grado con età inferiore ai 60 anni), diabete gestazionale, sindrome dell'ovaio policistico.

Visita medica: peso, altezza, circonferenza vita, PA. Per i primi due mesi di terapia il peso va rilevato ogni 2 settimane, poi ogni sei mesi.

Esami di laboratorio (a digiuno): glicemia, HbA_{1c}, assetto lipidico (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi). **ECG**: Necessario se presente un'anamnesi personale o familiare positiva per malattia cardiovascolare, o se il paziente sta assumendo alcuni farmaci noti per causare alterazioni all'ECG (es: eritromicina, antidepressivi triciclici, anti aritmici.... vedi http://crediblemeds.org/everyone/composite-list-all-drugs/?rfnAll).

Lo screening non basta →

INTERVIENI!

SU TUTTI I PAZIENTI NELLA "ZONA ROSSA"

Questo algoritmo riguarda i pazienti cui sono stati prescritti antipsicotici; ciò non vieta che lo stesso possa essere applicato anche ad altri pazienti in terapia con psicofarmaci differenti. NB: alcuni farmaci psicotropi (es: litio, ac. Valproico, clozapina) necessitano di esami di laboratorio specifici, non contemplati in questo algoritmo.

Il MMG e lo psichiatra lavoreranno insieme per assicurare al paziente un attento monitoraggio ed un appropriato intervento clinico, rendendo partecipe il paziente nel processo decisionale.

Il MMG sarà la figura professionale di riferimento nel seguire gli interventi sulla salute fisica.

Lo psichiatra sarà invece il responsabile degli adeguamenti della terapia antipsicotica.

Soggetti ad alto rischio di DMT2

IFG o IGT o regresso diabete gestazionale o HbA_{1c} 5-6,49% (vedi pag. 7)

Età ≥ 45 anni, specialmente se con BMI ≥ 25 kg/m²

Età < 45 anni e uno o più tra le seguenti condizioni:
- inattività fisica
- familiarità di primo grado per DMT2 (genitori, fratelli)
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio
- ipertensione arteriosa (≥ 140/90 mmHg) o terapia antipertensiva in atto
- basso livello di colesterolo HDL (< 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (≥ 250 mg/dl)
- nella donna, parto di un neonato di peso > 4 kg
- basso peso alla nascita (< 2,5 kg)
- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come "acanthosis nigricans"
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari

Ragazzi/e di età > 10 anni, con BMI > 95° percentile e due tra le seguenti condizioni:
- familiarità di primo o secondo grado per DMT2
- madre con diabete gestazionale
- segni di insulino-resistenza o condizioni associate (ipertensione, dislipidemia, acanthosis nigricans, ovaio policistico, basso peso alla nascita)
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio

Specifici interventi farmacologici:

Linee guida Ipertensione Arteriosa: Mancia G., Fagard R, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013 Jul;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/eht151. Epub 2013 Jun 14.

Linee guida Dislipidemie: Catapano AL, Reiner Z, et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis. 2011 Jul;217(1):3-46.

Linee guida Diabete:
http://www.aemmedi.it/pages/lineeguida_e_raccomandazioni/

Trattamento dei soggetti a rischio di diabete:
Quando gli interventi sullo stile di vita falliscono, considerare la metformina (MMG). Nota bene che l'uso off-label deve essere ben specificato in cartella e richiede uno specifico consenso informato. Cominciare con una dose bassa es 500 mg/die a salire, se tollerata dal punto di vista gastro intestinale, fino a 1500-2000 mg/die.

Rivedere la scelta dell'antipsicotico: è la priorità se c'è un rapido incremento ponderale (es: 5 % in un mese) dopo l'inizio dell'antipsicotico oppure se si presentano dislipidemie, alterazioni della PA o della glicemia entro i primi 3 mesi.
Allo psichiatra è richiesto di identificare quale antipsicotico sia il possibile responsabile di queste alterazioni metaboliche e di considerare una prescrizione differente con minori effetti collaterali.
I dosaggi prescritti dovrebbero seguire le linee guida, la terapia va razionalizzata ed evitata la polifarmacoterapia, quando possibile.
Ponderare bene rischi e benefici di un eventuale switch di antipsicotico. I vantaggi di uno switch verso un nuovo antipsicotico sono minimi se il paziente è in terapia da oltre un anno con beneficio clinico.

[1]**M. Ferrara, F. Mungai, F. Starace.** Adattamento italiano di **"Positive Cardiometabolic Health Algorithm"** da Curtis, J., Newall H. & Samaras, K. (2012) The heart of the matter: cardiometabolic care in youth with psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 2012; 6: 347-353.

www.heti.nsw.gov.au/adolescentcma

Adolescent Version

Positive Cardiometabolic Health: An early intervention framework for adolescents on psychotropic medication

Adapted from Curtis J, Newall H, Samaras K. ©HETI 2011

Lifestyle — Smoking | Diet | Activity
Overweight / Obesity — Weight, BMI | Waist
Blood Pressure
Glucose
Blood Lipids
Polycystic ovary syndrome

Lifestyle advice to include diet, physical activity and smoking prevention or cessation

RED ZONE

- Current Smoker
- Poor diet
- Sedentary lifestyle
- BMI ≥ 85th centile* AND/OR Weight ↑> 5kg over 3 months
- Waist:height ratio ≥ 0.5 AND/OR Waist ↑> 5cm over 3 months
- ≥ 90th centile^ systolic AND/OR diastolic (use appropriate cuff size for arm circumference)
- FPG ≥ 5.6 mmol/L OR RPG ≥ 11.1 mmol/L AND/OR HbA_{1c} ≥ 42 mmol/mol (≥6%)
- Total Chol ≥ 5.2 mmol/L; LDL ≥ 3.4 mmol/L; HDL < 1.03 mmol/L; Trig ≥ 1.7 mmol/L
- Delayed menarche, No periods for 3 months, Acne, Hirsutism

Intensify and individualise structured nutritional counseling and lifestyle interventions (consider dietitian and/or exercise professional referral)

Medication review (consider antipsychotic switching; review medications and rationalize any polypharmacy)

INTERVENTION

- Individualised Smoking cessation program (quitnow.gov.au, icanquit.com.au)
- ↓ Energy intake; Stop soft drinks / juices; ↑ Vegetables & fibre (eatforhealth.gov.au)
- ↓ Sedentariness; ↓ Screen time; ↑ Physical activity (exerciseismedicine.org.au)
- Consider metformin: BMI ≥ 95th centile* refer to specialist
- ≥ 95th centile^: Refer to GP or specialist
- At high risk of Diabetes: FPG : 5.6-6.9 mmol/L, HbA_{1c} 42-47 mmol/mol (6.0-6.4%); OGTT; if abnormal, refer to specialist; Consider metformin
- Diabetes: FPG ≥ 7.0 mmol/L, RPG ≥ 11.1 mmol/L, HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol (≥6.5%); Endocrine referral
- Refer to GP or specialist
- Check prolactin; Consider metformin (ensure contraception if sexually active)

TARGET

- Smoking prevention or cessation
- Improve quality of diet
- Physical activity (eg > 60 mins per day); Screen-based activities < 2hrs/day
- BMI ≤ 85th centile^; Waist:height ratio < 0.5
- < 90th centile^
- Prevent Diabetes: FPG ≤ 5.5 mmol/L, HbA_{1c} < 42 mmol/mol (<6.0%)
- HbA_{1c} 42-53 mmol/mol (6.0-7.0%)
- Total Chol < 4.4 mmol/L; LDL < 2.85 mmol/L; HDL > 1.55 mmol/L; Trig < 1.02 mmol/L
- Regular menstrual cycle

*BMI sex-specific centile chart, either US-CDC or WHO. Ensure that the same chart is used over time to allow for consistent monitoring of growth ^Pediatrics 2004; 114;555
BMI = Body Mass Index | FPG = Fasting Plasma Glucose | RPG = Random Plasma Glucose | Total Chol = Total Cholesterol | LDL = Low Density Lipoprotein | HDL = High Density Lipoprotein | Trig = Trigylcerides

History & examination following initiation or change of psychotropic medication:

History: Seek history of smoking, poor diet (eg high calorie, high fat/ sugar), physical activity and sedentariness (eg screen time), polycystic ovary syndrome. Ask about family history (diabetes, obesity, early CVD), gestational diabetes. Note ethnicity.

Frequency: As below. Consider more frequently if changing medications, rapid weight gain, abnormal lipids, glucose or blood pressure.

	Baseline	Weekly**	3 months	6 months	9 months	12 months
Personal / FHx	✓					✓
Lifestyle Review*	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Weight	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Height (BMI)	✓			✓		✓
Waist Circumference	✓		✓	✓	✓	✓
Blood Pressure	✓		✓	✓		✓
FPG/RPG/HbA_{1c}	✓		✓	✓		✓
Lipid Profile^	✓		✓	✓		✓
LFTs	✓			✓		✓
Vitamin D	✓			✓		✓

*Smoking, diet & physical activity
^Total cholesterol LDL, HDL, triglycerides. If fasting samples are impractical, then non-fasting samples are satisfactory for most measurement, except for triglycerides

** Weight should be assessed 1- 2 weekly in the first 6 - 8 weeks following initiation or change of medication. Adolescents may be at particular risk of rapid early weight gain and this may predict severe weight gain in the longer term

Other baseline investigations are not included here and need to be performed as clinically required (eg TFTs, UECs, FBC, ECHO). Additional monitoring requirements apply for those on mood stabilizers & clozapine (eg medication plasma levels). Prolactin measurement only recommended if symptomatic. Consider ECG/ cardiology review if concern re QT prolongation or cardiovascular risk factors present.

Ensure adequate contraception and sexual health advice. Some medications used to treat metabolic disorder are contraindicated in pregnancy (eg some antihypertensives and lipid lowering drugs). Other issues such as sleep and substance use have not been included in this resource though are important to discuss with all adolescents.

The general practitioner and psychiatrist/mental health clinician will work together to ensure appropriate monitoring and interventions are provided and communicated

Download Adolescent version of Positive Cardiometabolic Health algorithm: www.heti.nsw.gov.au/cmalgorithm

After 12 months, continue to monitor regularly, with increased frequency if abnormality of physical health emerges, which should then prompt appropriate action and/or continuing review at least every 3 months

Don't just screen... INTERVENE for all adolescents in the RED ZONE

Interventions:

Promote benefits of healthy lifestyle to parents and carers

Strategies include: metabolic apps, lifestyle workbook, weblinks.

Review of psychotropic medications: Normally psychiatrist supervised and should involve discussion with adolescent and parents/carer. Choose lower metabolic liability medication first-line where possible. Review diagnosis and ensure ongoing need for all psychotropic medications. Consider switching to a more weight neutral medication where possible. Avoid antipsychotic polypharmacy. Avoid off-label use of antipsychotic medications.

If adolescent has not successfully reached their targets after 3 months, then consider specific pharmacological interventions.

Specific Pharmacological Interventions:

Consider metformin trial if:
- impaired fasting glucose
- polycystic ovary syndrome
- obesity or rapid weight gain

Note that **off-label** use requires documented informed consent

Metformin therapy: start at 250mg before dinner for two weeks, then increase to 250mg bd. Dose can be increased by 500 mg per week to a maximum of 2 grams daily. If side-effects of nausea, abdominal cramping, shift to after meal (or the XR preparation)

Lipid lowering therapy: (use PBS guidelines): consider lipid lowering therapy if severe hyper-lipidemia or with other risk factors with appropriate specialist referral

Anti-hypertensive therapy: refer to specialist paediatrician

Vitamin D:
- <50 nmol/L: replenish stores: cholecalciferol 4,000 IU per day for one month;
- maintenance: 1,000 IU daily. Target 80-140 nmol/L.