

## ORIGINALES

# Obesidad y síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia

I. Villegas Martínez, J. López Román, A.B. Martínez González y J.A. Villegas García

Cátedra de Fisiología. Universidad Católica de Murcia. Guadalupe. Murcia. España.

Los pacientes con enfermedades del espectro esquizofrénico son más obesos que la media de la población. En este dato epidemiológico colabora la propia enfermedad (debido a alteraciones centrales de los neurotransmisores relacionados con la saciedad), potenciada por la acción de algunos antipsicóticos (clozapina, olanzapina, etc.). Asimismo, la mortalidad de este grupo de población es más alta que la general, y en ello tiene mucho que ver esa obesidad junto con otros factores añadidos, como la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia, factores todos ellos que constituyen el llamado síndrome metabólico.

En la actualidad, los estudios sobre la obesidad se están multiplicando se vive una situación compleja en la que todavía no se reconocen los mecanismos últimos que actúan, aunque se sabe bastante acerca de los complicados mecanismos reguladores del organismo en los que están implicados de múltiples agentes (insulina, leptina, neuropéptido Y, *agouty related-protein*, proopiomelanocortina, *cacain and amphetamine related transcript*, galanina, ghrelin, endocannabinoides, betaendorfinas, encefalinas y denorfinas, etc.). En esta revisión se estudia la acción de la enfermedad mental y de su tratamiento farmacológico sobre este intrincado funcionamiento regulador.

*Palabras clave:*

Esquizofrenia. Obesidad. Síndrome metabólico.

## Obesity and metabolic syndrome in patients with

Obesity is more frequent in patients with schizophrenia than in the general population. The illness itself plays a role in this epidemiological datum (due to alterations in central neurotransmitters related to satiety), enhanced by the action of some antipsychotic drugs (clozapine, olanzapine). Obesity is one of the factors that leads to the higher mortality found in these patients than in the general population, in addition to other factors such as insulin resistance and hypertriglyceridemia. All these factors together constitute metabolic syndrome.

Studies on obesity are being published with increasing frequency. Currently, the situation is complex and the mechanisms involved remain unknown, although much is known about the body's complex regulatory mechanisms, in which multiple agents are involved (insulin, leptin, neuropeptide Y, *agouty related-protein*, proopiomelanocortin, *cocain and amphetamine related transcript*, galanin, ghrelin, endocannabinoids, beta-endorphins, enkephalins and dynorphin). The influence of mental illness and its pharmacological treatment on this intricate regulatory function is the subject of the present review.

*Key words:*

Schizophrenia. Obesity. Metabolic syndrome.

## INTRODUCCIÓN

El paciente esquizofrénico presenta un elevado riesgo del llamado síndrome metabólico. Hábitos derivados de la enfermedad, como el sedentarismo, así como altera-

ciones del metabolismo asociados con ella, como un aumento de la resistencia a la insulina, del cortisol y de la hiperglucemia se ven potenciados por los efectos secundarios de una gran parte de los antipsicóticos, dando como resultado la asociación de una serie de factores de riesgo que disminuyen la esperanza de vida de estos pacientes.

Ahora sabemos que el factor neurotrófico derivado del cerebro se expresa menos en pacientes obesos con una alimentación rica en azúcares simples y grasas saturadas. Hay datos que confirman una menor capacidad

Correspondencia: Dra. I. Villegas Martínez.

Cátedra de Fisiología. Universidad Católica de Murcia.

Campus de Los Jerónimos. Guadalupe. Murcia. España.

Correo electrónico: irugordi@um.es

Los resultados de este trabajo forman parte de estudios...

antioxidante en sujetos con dietas hipercalóricas. La actividad física aumenta la expresión de neurotrofinas y de HSP (proteínas del choque térmico), que son un restaurador cerebral y un citoprotector, respectivamente, por lo que cabe suponer que el sedentarismo tendrá el efecto contrario.

Todo ello confirma experiencias clínicas de muchos psiquiatras que han comprobado que la mejoría de muchos enfermos va unida a la introducción de hábitos saludables tan sencillos como controlar la alimentación (disminución de las calorías y cambio de la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas por la de pescados y la de glúcidos simples por hidratos de carbono complejos), practicar de manera cotidiana una actividad física, eliminar el tabaquismo, etc.

## EL SÍNDROME METABÓLICO

La asociación de un conjunto de factores de riesgo que pueden conducir a cardiopatía isquémica, diabetes y enfermedades por sobrepeso se conoce en la actualidad como síndrome metabólico. El tercer informe del Adult Treatment Panel III (ATP III)<sup>1</sup> ha formulado una nueva definición, que consiste en cumplir al menos tres de las siguientes alteraciones: obesidad abdominal (circunferencia de la cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres); hipertrigliceridemia (triglicéridos séricos  $\geq$  150 mg/dl [1,69 mmol/l]; concentración baja de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), < 40 mg/dl [1,04 mmol/l] en varones y < 50 mg/dl [1,29 mmol/l] en mujeres), presión arterial elevada (130/85 mmHg) o glucosa sérica en ayunas elevada (110 mg/dl). Suele asociarse con sedentarismo y tabaquismo (fig. 1).

Esta alteración disminuye la cantidad y la calidad de vida y se asocia con otros efectos secundarios (parkinsonismo), lo que da lugar a una imagen peculiar de paciente obeso, rígido, fumador y sedentario que es muy estigmatizante.

En un metaanálisis efectuado por Allison et al<sup>2</sup> en el que se compara el índice de masa corporal (ICM) de sujetos normales de una población de casi 100.000 personas con esquizofrenia se llega a la conclusión de que los pacientes con esta enfermedad son más obesos que la población general, lo que sugiere que el aumento de peso inducido por antipsicóticos es un factor importante para un grupo significativo de sujetos.

El problema de la obesidad en los pacientes con esquizofrenia es tan serio que, citando a Fontaine et al<sup>3</sup> con la misma crudeza que él lo expone, si con el uso de clozapina podemos prevenir 492 muertes por suicidio por 100.000 esquizofrénicos, con el aumento de peso inducido por el uso de antipsicóticos se producirán 416 muertes (datos basados en el Framingham Heart Study y

citados por Fontaine et al<sup>3</sup>). Se trata de una estimación muy dura, pero quizá nos ayude a situar el problema en su contexto real y dramático. Hay que añadir que este aumento de peso es mayor en pacientes jóvenes no obesos y se produce en las primeras semanas de tratamiento<sup>4</sup>, lo que es realmente preocupante.

Aunque en algún caso hay estudios que relacionan el aumento de peso con una mayor respuesta terapéutica a antipsicóticos atípicos, como la clozapina y la olanzapina (no con la risperidona)<sup>5</sup>, la mayoría de los estudios indica que este aumento de peso es independiente del sexo, la gravedad, la comedición y el pronóstico<sup>6</sup>. Por otro lado, casi todos los antipsicóticos atípicos inducen en mayor o menor medida este aumento de peso, con la excepción de la ziprasidona<sup>7</sup>.

En el estudio EIRE<sup>8</sup>, realizado en España en 636 pacientes, se observó un aumento de peso tras el tratamiento con antipsicóticos > 7%; el mayor porcentaje correspondió a la olanzapina (45,7%), seguida de la risperidona (30,6%) y el haloperidol (22,4%).

Este aumento de peso documentado en muchos de los enfermos con esquizofrenia añade un factor de riesgo más a los causados por los fármacos, el tabaquismo, el aislamiento, et.c, tan habituales en este colectivo de pacientes. De hecho, se ha documentado el agravamiento de la diabetes en adultos (MOD) en pacientes que tomaban clozapina y olanzapina, respectivamente, por lo que se recomienda seguir de cerca la glucemia en los enfermos con esquizofrenia que toman antipsicóticos atípicos<sup>9,10</sup>.

Por tanto, no extraño que la esperanza de vida sea menor en los pacientes con esquizofrenia<sup>11-13</sup>, por un lado por el agravamiento de enfermedades subyacentes, por otro lado por los antipsicóticos y sus riesgos cardíacos<sup>14,15</sup>, por la polifarmacia<sup>16</sup>, por la incidencia de tabaquismo y hábitos de vida poco saludables<sup>17</sup> y, finalmente, por sí misma, tal como subrayan Rosh et al<sup>18</sup>. Es conveniente resaltar este último aspecto, ya que en algunos estudios se ha comprobado que los pacientes con esquizofrenia sin tratamiento antipsicótico presentan una mayor resistencia a la insulina y valores plasmáticos de glucosa, insulina y cortisol más elevados que en la población normal<sup>19</sup>.

A ello habría que añadir que en algunos estudios se relaciona la obesidad con la falta de cumplimiento en la medicación de los pacientes<sup>20,21</sup>, aspecto de gran importancia clínica. En este sentido, aparece como un inmenso contrasentido la baja atención que los facultativos (en general) prestan a este síndrome en estos pacientes<sup>22</sup>.

## ¿PERO, POR QUÉ ENGORDAN LOS PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA?

En muchos trabajos se ha obtenido un ICM similar entre población general y los pacientes diagnosticados de un primer episodio de esquizofrenia; sin embargo, los valores de los pacientes crónicos son significativamente más altos, lo que indica que la obesidad en estos pacientes está relacionada con la medicación y/o el curso de la enfermedad<sup>23</sup>. En algunos estudios se ha postulado la supuesta relación entre la ganancia de peso y el mejor pronóstico en los pacientes, e incluso se han definido marcadores (como el factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]) del aumento de peso a largo plazo, aunque son pocos los que sustentan ambas hipótesis; no obstante, el aumento de TNF- $\alpha$  asociado con el uso de clozapina está bien documentado<sup>24</sup>.

Paykel et al<sup>25</sup> denominaron *carbohydrate craving* al deseo imperioso de tomar dulces cuando se comenzaba el tratamiento con amitriptilina. Muchos clínicos han escuchado en las consultas comentar a los familiares de un paciente tratado con algunos antidepresivos (como la citada amitriptilina) o antipsicóticos que su apetito ha aumentado (sobre todo de hidratos de carbono).

Tras diversos estudios se ha determinado que los medicamentos que inducen un aumento de peso interfieren, de alguna manera, en el feedback que regula la ingesta y el apetito, de manera similar al efecto que se produce en otras enfermedades psiquiátricas, como la bulimia, y que en este hecho están implicadas interacciones medicamentosas con los sistemas monoaminérgico y colinérgico, así como con la hiperprolactinemia que algunos causan. En términos generales, la neurotransmisión de tipo alfaadrenérgica se relaciona con un aumento del apetito, mientras que la betaadrenérgica, histaminérgica, dopaminérgica y serotoninérgica provoca saciedad, al tiempo que la colinérgica no parece afectar al apetito<sup>26</sup>.

Pero también es posible que la leptina tenga mucho que ver. Se trata de una hormona proteínica producida por los adipocitos (también por la placenta y sistema digestivo). Su gen (ob en ratones y LEP en humanos) y su expresión (la leptina) fueron identificados por primera vez hace 6 años por un equipo de investigadores de la Universidad de Harvard, dirigidos por Jeffrey Friedman; éste fue clonado y secuenciado en 1994 y tiene la característica de expresarse solamente en el tejido adiposo<sup>27</sup>.

En el ratón *ob/ob*, las mutaciones de este gen producen obesidad, hiperfagia, hiperglicemia, resistencia a la insulina, hipotermia e infertilidad. En el ser humano está comprobada su relación con la obesidad, e incluso se han descrito manifestaciones similares en pacientes en los que hay evidencia de un déficit congénito de leptina secundario a una delección en el gen codificador<sup>28</sup>.

En el ser humano, la leptina está presente en la sangre periférica en forma libre y unida a proteínas. Datos recientes sugieren que posee un ritmo de secreción pulsátil, siguiendo un ritmo circadiano<sup>29</sup>. Es importante, en el

ámbito clínico, saber que el IMC y el sexo predicen el 63% de la varianza de leptina plasmática.

El receptor de la leptina fue identificado en 1995 mediante el empleo de leptina marcada y se puso de manifiesto su presencia en los plexos coroideos, el núcleo arcuato, el hipotálamo y la eminencia media<sup>30</sup>. Posee una estructura similar a la de la interleucina 6 (IL-6); está compuesto por una zona externa receptora de 816 aminoácidos, un dominio transmembrana corto de 34 aminoácidos y un dominio citoplasmático largo efector, cuya función es activar las señales intracelulares, en general a través de la proteína G. Posteriormente se han identificado receptores en otras zonas cerebrales y, además, una distribución amplia en otros tejidos periféricos del organismo. La leptina atraviesa la barrera hematoencefálica mediante un sistema de transporte saturable e independiente de la insulina<sup>30</sup>.

La expresión de la leptina en el tejido adiposo se incrementa tras la ingesta de alimentos y disminuye durante el ayuno y en la diabetes mellitus. Sólo en algunos pacientes obesos se han identificado mutaciones del gen de la leptina o su receptor; sin embargo, la mayoría de los casos de obesidad en el ser humano están relacionados con las concentraciones de leptina (lo que puede significar un estado de resistencia a la leptina). La capacidad de transporte de la leptina en obesos es baja, lo que proporcionaría esa resistencia a la leptina<sup>30</sup>.

Los mecanismos por los cuales el sistema nervioso central (SNC) regula el metabolismo de la glucosa en respuesta a la leptina no se conocen a la perfección, ya que son muy complejos. La leptina parece llevar la información de la masa grasa del organismo hacia el núcleo arcuatus del hipotálamo, donde regularía negativamente al neuropéptido Y (NPY) y al agouty related-protein (AgRP) (ambos potentes agentes orexígenos), y positivamente a otros neuropéptidos, como la proopiomelanocortina (POMC) y el cocaine and amphetamine related transcript (CART), lo que contribuiría a la regulación de la ingesta de nutrientes y al mantenimiento del peso corporal<sup>24</sup> (fig. 2).

Otras señales eferentes identifican a la leptina (y en menor medida a la insulina) como inhibidores de otros agentes orexígenos, como la galanina (péptido orexígeno relacionado con el NPY) y la CRH (hormona liberadora de corticotropina); de hecho, la exposición a la leptina y la galanina disminuye la secreción de NPY en un 33% (si las vías CRH están intactas). La ghrelin, como la galanina, los endocannabinoides, las betaendorfinas, las encefalinas y las dinorfinas, son regulados negativamente por la leptina (también por la interleucina IL-1 $\beta$ ). Este péptido (ghrelin) se sintetiza en las células de la submucosa gástrica y está implicado en una regulación de ida y vuelta entre la función motriz gástrica (ingreso de nutrientes) y el SNC<sup>28</sup>.

La insulina, los glucocorticoides y los estrógenos son reguladores positivos de la síntesis de leptina, mientras que las catecolaminas, a través de sus receptores betaadrenérgicos, los andrógenos y los ácidos grasos de cadena larga, inhiben su síntesis<sup>28</sup>.

Por otro lado, ahora sabemos que hay relación entre el tipo de dieta y la concentración plasmática de la leptina. En un estudio realizado por investigadores de la Clínica Mayo de Rochester (Estados Unidos) se analizó la relación entre el consumo de pescado y los valores plasmáticos de leptina en dos tribus vecinas de Tanzania. Una de ellas, con 279 miembros, consume pescado cada día, mientras que en la otra (con 379 miembros) apenas toma pescado. Ambos grupos consumen aproximadamente la misma cantidad diaria de calorías, pero un cuarto de las calorías totales del grupo que vive cerca del lago procede del pescado, en tanto que la otra tribu consume la mayor parte de calorías a partir de frutas y verduras. Pues bien, el grupo de consumidores de pescado tenían una leptina de 2,5 ng/ml, mientras que en la otra, la concentración de leptina era de 12 ng/ml. A partir de estos datos, los autores sugieren que “una dieta rica en pescado puede cambiar la relación entre la leptina y la grasa corporal, y ayudar al cuerpo a ser más sensible al mensaje de esta hormona”<sup>31</sup>.

No hay mucha información acerca de los valores de leptina en los pacientes con esquizofrenia, pero la que hay parece confirmar que son bajos<sup>32</sup>, aunque aumentan algo con la mayoría de los antipsicóticos atípicos, como clozapina y olanzapina, mientras que no lo hacen tanto con la quetiapina y prácticamente no varían con la risperidona<sup>33</sup>.

Hasta el momento no hay evidencia de que la leptina induzca obesidad en pacientes tratados con antipsicóticos. En la mayoría de los pacientes con esquizofrenia obesos, los elevados valores plasmáticos de leptina parecen ser la consecuencia, más que la causa, de la obesidad; sin embargo, esto no significa que esta elevación sea inocua, ya que afecta a la presión arterial y al metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos<sup>34</sup>. No obstante, lo que está documentado es que los pacientes con esquizofrenia tratados con olanzapina presentan un aumento plasmático de leptina y un incremento del peso (por cierto, en algunos estudios este aumento de peso se detiene con la administración de nizatidina<sup>32</sup>). En pacientes que toman clozapina, la leptina no aumenta significativamente (pero sí el TNF- $\alpha$ , como ya hemos mencionado) y, sin embargo, el aumento de peso es el más representativo<sup>35</sup>.

Hay evidencias que indican que la leptina desempeña un papel en el mantenimiento de la fluidez de la membrana de los eritrocitos, lo que contribuye a mantener las propiedades reológicas de la sangre y, por tanto, está en íntima relación con el endotelio vascular, es decir, la

presión arterial y las enfermedades cardiovasculares<sup>36</sup>. En animales, la hiperleptinemia induce hipertensión<sup>37</sup> y, de hecho, en este momento se estudia la relación entre la leptina y el óxido nítrico (NO), ya que en algunos estudios se ha observado que la leptina incrementa el metabolismo de la serotonina por inhibición de la síntesis en el cerebro de NO<sup>38</sup>. Por tanto, no es extraño que los cambios que afectan a la leptina plasmática debido a las alteraciones (aún desconocidas en su mayor parte) de los enfermos mentales generen una cascada de acontecimientos metabólicos y puedan alterar, por sí mismos, el curso de la enfermedad mental.

Hay pocos estudios sobre los hábitos alimenticios de estos pacientes en comparación con los de la población general, pero en los que hay se confirma que son similares en cuanto al contenido en macronutrientes, aunque curiosamente son mucho más monótonas y el mismo alimento se repite una y otra vez<sup>39</sup>. Por otro lado, mantener el peso puede no ser suficiente. En este sentido, son muy interesantes los experimentos en los que se relaciona la restricción calórica con un aumento de la “vida útil” en el cerebro (tiempo durante el cual el cerebro mantiene sus funciones estables dando lugar a una vida productiva y creativa), y en los cerebros de las ratas, sometidas a dietas restrictivas se ha encontrado un aumento en la expresión de proteínas del choque térmico (HSP) y otros chaperones moleculares<sup>40</sup>. De hecho, algunos estudios epidemiológicos sugieren que las dietas restrictivas disminuyen el riesgo de enfermedades neurodegenerativas<sup>41</sup>. Del mismo modo, se sabe que las dietas restrictivas aumentan los valores de HSP-70 y GRP-78 en las neuronas corticales, estriatales y del hipocampo en ratas mantenidas durante meses con dietas hipocalóricas<sup>42</sup>.

El tipo de grasa ingerido en la dieta es muy importante en estos pacientes. Una dieta rica en azúcares simples y ácidos grasos saturados reduce la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); de hecho, la presencia de valores bajos de BDNF se asocia con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico (fig. 3).

La grasa ingerida con los alimentos tiene una función dual en el organismo, ya que a su función energética se asocia una importante función como reguladora de la expresión génica que, a su vez, afecta al metabolismo de los lípidos, los hidratos de carbono y las proteínas, así como al crecimiento celular y a su diferenciación. Los ácidos grasos interactúan con el genoma a través de distintos mecanismos que incluyen diversos factores de transcripción (PPAR, LXR, HNF-4, NF-kappaB y SREBP), y lo hacen mediante enzimas reguladoras de vías metabólicas, como la ciclooxigenasa, la proteína cinasa C o los cambios en la estructura de la membrana celular que afecta a los receptores de la proteína G o del receptor ligando de la tirosinasa<sup>43</sup>. No es, pues, ex-

traño que abundan los trabajos en los que se relacionan los cambios en la ingesta de grasas (con una aumento de las derivadas de pescado n-3) con la mejoría clínica de estos pacientes<sup>44</sup>.

En este sentido, ya hay varias publicaciones de paneles de expertos en las que se recomienda controlar el aumento de peso, la glucemia, el perfil lipídico y, según el antipsicótico empleado, vigilar la prolactina (risperidona), el intervalo QT en el electrocardiograma (ziprasidona) o realizar ecocardiogramas (clozapina)<sup>45</sup>. Todo ello tiene como objetivo controlar no sólo los clásicos efectos secundarios de los antipsicóticos, sino también el síndrome metabólico<sup>46</sup>, tal como recomiendan la American Diabetes Association, la American Psychiatric Association y la American Association of Clinical Endocrinologists en una reciente reunión de consenso<sup>47</sup>.

Como consecuencia final, podríamos decir que una dieta en la que predominen los hidratos de carbono complejos, los ácidos grasos monoinsaturados y n-3, rica en vitaminas y antioxidantes y normocalórica, junto con una actividad física adecuada y un control médico que contemple la vigilancia de los efectos secundarios de la medicación, incluido el síndrome metabólico, pueden mejorar la calidad y cantidad de vida de estos pacientes y optimizar el curso clínico de su enfermedad, lo que se ha contratado en las ocasiones en que se ha llevado a cabo<sup>48</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:149-61.
2. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:215-20.
3. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, et al. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res.* 2001;101:277-88.
4. Wetterling T, Mussigbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:316-21.
5. Czobor P, Volavka J, Sheitman B, et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:244-51.
6. Hummer M, Kemmler G, Kurz M, et al. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995;5:437-40.
7. Taylor DM, Mcaskill R. Atypical antipsychotics and weight gain: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101:416-32.
8. Bobes J, Rejas J, García-García M, et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res.* 2003;62:77-88.
9. Beliard S, Valero R, Vialettes B. Atypical neuroleptics and diabetes. *Diabetes Metab.* 2003;29:296-9.
10. Stip E, Tranulis C, Legare N, Poulin MJ. Diabetes and schizophrenia, which links? *Presse Med.* 2003;32:1566-71.
11. Bralet MC, Yon V, Loas G, Noisette C. Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients. *Encephale.* 2000;26:32-41.
12. Hannerz H, Borga P, Borritz M. Life expectancies for individuals with psychiatric diagnoses. *Public Health.* 2001;115:328-37.
13. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, et al. Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatr.* 2001;179:498-502.
14. Davidson M. Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiatr.* 2002;63:511.
15. Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 2004;192:19-27.
16. Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R, et al. Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2002;57:147-56.
17. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatr.* 2000;77:212-7.
18. Rosh A, Sampson BA, Hirsch CS. Schizophrenia as a cause of death. *J Forensic Sci.* 2003;48:164-7.
19. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatr.* 2003;160:284-9.
20. Kurtzthaler I, Fleischhacker WW. The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:32-7.
21. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res.* 2004;66:51-7.
22. Le Fevre PD. Improving the physical health of patients with schizophrenia: therapeutic nihilism or realism? *Scott Med J.* 2001;46:11-3.
23. Wetterling T, Pest S, Mussigbrodt H, Weber B. Bodyweight in inpatients with schizophrenia. *Psychiatr Prax.* 2004;31:250-4.
24. Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatr.* 1999;156:312-4.
25. Paykel ES, Mueller PS, De la Vergne PM. Amitriptyline, weight gain and carbohydrate craving: a side effect. *Br J Psychiatr.* 1973;123:501-7.
26. Wetterling T, Mussigbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:316-21.
27. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395:763-70.
28. Borrajo E. Aspectos actuales de la obesidad. *An Esp Pediatr.* 2002;56:1-11.
29. Prolo P, Wong ML, Licinio J. Leptin. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30:1285-90.
30. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides.* 1996;17:305-11.
31. Winnicki M, Somers VK, Accurso V, Phillips BG, Puato M, Palatini P, et al. Fish-rich diet, leptin, and body mass. *Circulation.* 2002;106:289-91.
32. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Pollmacher T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology.* 2001;73:243-7.
33. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:598-604.
34. Baptista T, Lacruz A, Meza T, Contreras Q, Delgado C, Mejias MA, et al. Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? *Can J Psychiatr.* 2001;46:829-34.
35. Kivircik BB, Alptekin K, Caliskan S, Comlekci A, Oruk G,

- Tumuklu M, et al. Effect of clozapine on serum leptin, insulin levels, and body weight and composition in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:795-9.
36. Tsuda K, Nishio I. Leptin and membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension: an electron paramagnetic resonance investigation. *Am J Hypertens*. 2004;17:375-9.
  37. Beltowski J, Wojcicka G, Marciniak A, Jamroz A. Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Sci*. 2004;74:2987-3000.
  38. Calapai G, Corica F, Corsonello A, et al. Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitric oxide synthesis. *J Clin Invest*. 1999;104:975-82.
  39. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Nutritional assessment of patients with schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Bull*. 2003;29:393-7.
  40. Weindruch R, Sohal RS. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Caloric intake and aging. *N Engl J Med*. 1997;337:986-94.
  41. Mayeux R, Costa R, Bell K, et al. Reduced risk of Alzheimer's disease among individuals with low calorie intake. *Neurology*. 1999;59:S296-7.
  42. Yu ZF, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration reduce focal ischemic brain damage and improve behavioral outcome: evidence for a preconditioning mechanism. *J Neurosci Res*. 1999;57:830-9.
  43. Jump DB. Fatty acid regulation of gene transcription. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2004;41:41-78.
  44. Villegas I, Villegas JA. Soporte nutricional al tratamiento convencional de las enfermedades del espectro esquizofrénico. [Accedido 25 Ag 2004]. Disponible en: [http://www.onlinepsiquiatria.com/page\\_artinfo.php?artid=14&PHPSESSID=69689bd4d2ffd4e35a7077a00576be4e](http://www.onlinepsiquiatria.com/page_artinfo.php?artid=14&PHPSESSID=69689bd4d2ffd4e35a7077a00576be4e)
  45. Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatr*. 2004;161:1334-49.
  46. Aquila R, Emanuel M. Interventions for weight gain in adults treated with novel antipsychotics. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatr*. 2000;2:20-3.
  47. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatr*. 2004;65:267-72.
  48. Littrell KH, Hilligoss NM, Kirshner CD, Petty RG, Johnson CG. The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain. *J Nurs Scholarsh*. 2003;35:237-41.

**Fig. 1.** Interacción de factores que conducen a sobrepeso en pacientes tratados de esquizofrenia.

**Fig. 2.** Mediación de la leptina en diversos agentes en relación con el apetito.

**Fig. 3.** Entrenamiento cognitivo, restricción de calorías y ejercicio físico, claves en la rehabilitación del enfermo con esquizofrenia.

Tomada de Mattson MP, et al. *Physiol Rev*. 2002;82:637-72.