- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.187.121 Mon, 29 Apr 2024, 10:29:48

Frazione polifenolica del bergamotto per il trattamento della sindrome metabolica nella schizofrenia: uno studio pilota

Bergamot polyphenolic fraction for the treatment of metabolic syndrome in schizophrenia: a pilot study

ANTONIO BRUNO[1]*, ROCCO ANTONIO ZOCCALI[1], GIANLUCA PANDOLFO[1], CLEMENTE CEDRO[1], CARLO GUARNA[1], MARIA ROSARIA ANNA MUSCATELLO[1]

E-mail: antonio.bruno@unime.it; dott.a.bruno@libero.it

[1]Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università di Messina

RIASSUNTO. Introduzione. La frazione polifenolica del bergamotto (BPF) ha dimostrato di possedere buona efficacia nel trattamento dei pazienti affetti da sindrome metabolica (SM) e pertanto potrebbe rappresentare una strategia promettente nel trattamento degli effetti collaterali indotti da antipsicotici di seconda generazione (SGA) in soggetti schizofrenici in trattamento con tali farmaci. **Materiali e metodi.** A 15 pazienti schizofrenici in trattamento stabilizzato con SGA e 15 soggetti di controllo non affetti da patologie psichiatriche, che presentavano valori ematici di colesterolo totale compresi tra 200 e 239 mg/dl, è stato somministrato un integratore contenente BPF (1000 mg) per un periodo di 60 giorni. A tutti i soggetti all'inizio e alla fine del trattamento sono state eseguite la misurazione dell'indice di massa corporea (BMI) e una serie di esami ematochimici per la valutazione degli aspetti metabolici (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, glicemia). **Risultati**. In entrambi i gruppi si è evidenziata una riduzione significativa del BMI (BMI T_0 vs T_{finale} (media±DS)= schizofrenici: 34,5±5,7 vs 33,9±5,4, p=,041; controlli: 28,1±4,5 vs 27,3±4,1, p=,016 - $BMI_{cambiamento}$ schizofrenici vs controlli (media±DS)= -0,59±0.7 vs -0,72±0,8, p=,378); colesterolo totale e LDL risultano invece essere diminuiti esclusivamente nel gruppo di controllo (colesterolo $totale_{cambiamento}$ schizofrenici vs controlli (media±DS)= 8,2±31,5 vs -35,1±31,1, p=,003; $LDL_{cambiamento}$ schizofrenici vs controlli (media±DS)= 14,1±29,4 vs -9±38,9, p=,014). **Discussione.** La differenza di efficacia dei BPF sulla dislipidemia tra i soggetti schizofrenici e il gruppo di controllo potrebbe essere spiegata dai diversi meccanismi patogenetici che sono alla base delle alterazioni metaboliche nei soggetti in trattamento con SGA e nei pazienti che non assumono questa classe di farmaci. **Conclusioni.** Ulteriori studi si rendono necessari al fine di valutare in questa categoria di soggetti i possibili effetti sulla dislipidemia di dosi maggiori di BPF.

PAROLE CHIAVE: sindrome metabolica, antipsicotici, schizofrenia, bergamotto, polifenoli.

SUMMARY. Introduction. Bergamot polyphenolic fraction (BPF) showed to be effective in the treatment of metabolic syndrome (MS); therefore it could be a promising strategy for the treatment of side effects induced by second generation antipsychotics (SGAs) in schizophrenic patients. **Methods.** 15 schizophrenic outpatients treated with SGAs and 15 non-psychiatric control subjects, with total cholesterol values between 200 and 239 mg/dl, took a BPF supplement at the oral daily dose of 1000 mg for 60 days. Body mass index (BMI) and a series of blood tests for the evaluation of metabolic parameters (total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, glycemia) were determined. **Results.** In both groups a significant reduction in BMI (BMI T_0 vs T_{final} (mean±SD)= schizophrenics: 34.5±5.7 vs 33.9±5.4, p=.041; controls: 28.1±4.5 vs 27.3±4.1, p=.016 - BMI_{change} schizophrenics vs controls (mean±SD)= -0.59±0.7 vs -0.72±0.8, p=.378) emerged; conversely, total cholesterol and LDL decreased only in the control group (total $cholesterol_{change}$ schizophrenics vs controls (mean±SD)= 8.2±31.5 vs -35.1±31.1, p=.003; LDL_{change} schizophrenics vs controls (mean±SD)= 14.1±29.4 vs -9±38.9, p=.014). **Discussion.** Our findings suggest that BPF significantly reduced BMI both in schizophrenic patients and healthy controls, with no differences between the two groups. The difference of efficacy of BPF on dyslipidemia between schizophrenic subjects and the control group could be explained by the difference in pathogenic mechanisms underlying the metabolic alterations in subjects receiving SGAs and in patients who do not take this class of drugs. **Conclusions.** Further studies are necessary in order to evaluate in this category of subjects the possible effects on dyslipidemia of higher doses of BPF.

KEY WORDS: metabolic syndrome, antipsychotics, schizophrenia, bergamot, polyphenols.

INTRODUZIONE

La sindrome metabolica (SM) è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di almeno tre fattori tra obesità, ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo ad alta densità (HDL), intolleranza al glucosio e ipertensione, che rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare e interessa il 10-30% degli abitanti dei paesi industrializzati[1].

In ambito psichiatrico, la schizofrenia sembra rappresentare un fattore di rischio per la SM; i pazienti schizofrenici

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.187.121 Mon, 29 Apr 2024, 10:29:48

presentano, infatti, tassi di prevalenza della SM molto superiori a quelli riscontrati nella popolazione generale o nei controlli sani[2]. Oltre alla patologia di per sé, vi è una crescente preoccupazione relativa alle possibili conseguenze metaboliche dei farmaci antipsicotici, soprattutto atipici o di seconda generazione (SGA)[3]. La precisa relazione tra farmaci antipsicotici e SM rimane incerta, ma è evidente che i pazienti schizofrenici trattati con farmaci antipsicotici sviluppano caratteristiche individuali della SM, e la sindrome stessa, con maggiore frequenza rispetto ai soggetti non trattati farmacologicamente: studi cross-sectional hanno riportato medie di prevalenza di SM pari al 4-26% nei soggetti drug-naïve e dell'11-69% nei pazienti psichiatrici in trattamento farmacologico[2]. Inoltre, la politerapia con antipsicotici, in confronto alla monoterapia, può essere associata in modo indipendente a un aumento del rischio di sindrome pre-metabolica e ad alti tassi di SM[4,5].

I molteplici interventi farmacologici disponibili per il trattamento delle alterazioni legate alla SM spesso risultano scarsamente efficaci e presentano diversi effetti collaterali[6,7], suggerendo così la necessità di utilizzare approcci terapeutici alternativi. L'approccio nutraceutico per la gestione della SM può rappresentare una strategia promettente nella prevenzione del rischio cardio-metabolico. In particolare, la frazione polifenolica derivante dal bergamotto (BPF) ha dimostrato di possedere effetti benefici nei pazienti affetti SM inducendo un miglioramento concomitante del profilo lipemico, glicemico e dell'alterata vasodilatazione endotelio-mediata[8-11].

Precedenti lavori hanno dimostrato che, in pazienti affetti da dislipidemia, basse dosi di BPF (500 mg/die) determinavano una riduzione dei valori ematici di colesterolo già dopo soli 30 giorni di somministrazione e che la differenza con dosaggi maggiori (1000 mg/die) risultava essere significativa esclusivamente sulla componente ad alta densità (HDL)[12]. Nei soggetti in trattamento con SGA, invece, la supplementazione di BPF alla dose di 500 mg/die per 60 giorni è risultata scarsamente efficace sui parametri clinici e metabolici[13], mentre dosaggi maggiori (1000 mg/die) somministrati per tempi brevi (30 giorni) hanno determinato una significativa riduzione del peso corporeo e dell'indice di massa corporea (body mass index - BMI), suggerendo che i BPF a dosaggi alti possono rappresentare un potenziale trattamento per contrastare l'aumento di peso indotto dagli SGA[14].

Sulla base delle evidenze presenti in letteratura, questo studio si è proposto di valutare l'effetto sul peso corporeo, sui valori ematici di colesterolo e sugli altri parametri metabolici, della somministrazione di un integratore contenente BPF alla dose di 1000 mg/die e per un periodo di 60 giorni, in un gruppo di soggetti schizofrenici in trattamento stabilizzato con SGA.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Quindici pazienti schizofrenici in trattamento stabilizzato con SGA (clozapina, olanzapina, quetiapina) da almeno 3 mesi, selezionati consecutivamente presso l'ambulatorio dell'UO di Psichiatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino di Messina, e 15 soggetti non affetti da patologie psichiatriche, reclutati presso diversi ambulatori di medicina di base della Provincia di Reggio Calabria, sono stati inclusi nello studio. Tutti i soggetti al momento dell'arruolamento presentavano valori ematici di colesterolo totale compresi tra 200 e 239 mg/dl. Nessuno dei soggetti valutati era affetto da altre patologie che potessero interferire con l'esito del protocollo di studio (significative patologie mediche concomitanti, disturbi cerebrali organici, demenza senile, storia di dipendenza da alcol o da sostanze, ritardo mentale); le pazienti in stato di gravidanza e/o di allattamento sono state escluse dallo studio.

Tutti i pazienti partecipanti allo studio hanno regolarmente fornito il consenso informato scritto dopo una esaustiva e dettagliata spiegazione del protocollo di ricerca, che è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki e approvato dal locale Comitato Etico.

Disegno dello studio

Lo studio, della durata di 60 giorni, si è svolto con modalità open-label e ha previsto per l'intera durata dell'indagine la somministrazione giornaliera per via orale di un integratore contenente 1000 mg di BPF (pari a un apporto di 430 mg di polifenoli di cui: naringina= 55mg, neoeriocitrina= 46 mg, neoesperidina= 58 mg, melitidina= 7,3 mg, bruteridina= 18 mg). Durante tutta la durata dell'osservazione il dosaggio dell'antipsicotico è rimasto invariato; inoltre, non sono stati somministrati ulteriori farmaci psichiatrici o con possibili effetti sui parametri metabolici.

Nel corso dello studio i pazienti sono stati sottoposti a due visite: baseline (settimana 0) e finale (60 giorni). A ogni controllo, sono stati eseguiti un esame obiettivo fisico e la misurazione del peso corporeo, del BMI e una serie di esami ematochimici per la valutazione degli aspetti metabolici (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, glicemia).

Al momento dell'arruolamento è stato inoltre consigliato a tutti i partecipanti di mantenere durante l'intera durata dello studio un'alimentazione varia ed equilibrata (15% proteine, 30% grassi e 55% carboidrati) che garantisse un apporto calorico giornaliero pari a $Q=kA^2$, con k pari a 600 per gli uomini e 540 per le donne e A indicativa dell'altezza espressa in metri ed elevata al quadrato. La possibile comparsa di eventi avversi è stata indagata tramite colloquio con i pazienti.

Analisi statistica

Considerata la piccola dimensione del campione e la distribuzione non normale dei dati, si è optato, ai fini dell'elaborazione statistica, per l'utilizzo di test di tipo non parametrico. Le differenze all'interno dei gruppi tra il tempo basale di arruolamento e il tempo finale dello studio sono state valutate mediante il Wilcoxon rank-sum test; le differenze tra i gruppi sono state valutate mediante il test di Mann-Whitney. Sono stati considerati significativi i risultati per valori di $p<,05$. L'analisi statistica è stata eseguita mediante lo Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

RISULTATI

I 15 pazienti schizofrenici (9M/6F) in trattamento con antipsicotici atipici inclusi nello studio si caratterizzavano per un'età media di 46,92 anni (DS=6,2) e un livello di istruzione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.187.121 Mon, 29 Apr 2024, 10:29:48

di 10,08 anni (DS=2,5); i 15 soggetti (10M/5F) del gruppo di controllo selezionati per la ricerca presentavano un'età media di 56,90 anni (DS=8,2) e un livello di istruzione di 10,50 anni (DS=2,6).

La Tabella 1 mostra i valori relativi ai parametri clinico-metabolici valutati al baseline e dopo 60 giorni nel gruppo di soggetti in trattamento con antipsicotici atipici: è stata riscontrata una riduzione significativa del BMI (BMI T_0 vs T_{finale} (media±DS)= 34,5±5,7 vs 33,9±5,4, p=,041); non sono emerse differenze significative negli altri parametri clinico-metabolici valutati, rimasti sostanzialmente invariati rispetto all'inizio dello studio.

La Tabella 2 riporta i parametri clinico-metabolici misurati al tempo iniziale e finale (60 giorni) dello studio nel gruppo di soggetti di controllo. L'analisi statistica ha evidenziato cambiamenti significativi del BMI (BMI T_0 vs T_{finale} (media±DS)= 28,1±4,5 vs 27,3±4,1, p=,016), del colesterolo totale (colesterolo totale T_0 vs T_{finale} (media±DS)= 236,2±14,1 vs 201,1±34,7, p=,003) e del LDL (LDL T_0 vs T_{finale} (media±DS)= 163,9±24,5 vs 150,7±36,7, p=,034), valori che risultano diminuiti rispetto all'inizio del trattamento.

La Tabella 3 presenta le medie di cambiamento nei due gruppi alla fine dello studio relativamente ai parametri clinico-metabolici considerati. L'analisi dei dati effettuata mediante il Mann-Whitney Test ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi relativamente alle variabili colesterolo totale (colesterolo $totale_{cambiamento}$ schizofrenici vs controlli (media±DS)= 8,2±31,5 vs -35,1±31,1, p=,003) e LDL ($LDL_{cambiamento}$ schizofrenici vs controlli (media±DS)= 14,1±29,4 vs -9±38,9, p=,014) che risultano essere diminuite esclusivamente nel gruppo di controllo. In entrambi i gruppi emerge invece una tendenza alla riduzione dei valori relativi al BMI e alla concentrazione ematica di trigliceridi.

La somministrazione di BPF è stata generalmente ben

Tabella 1. Parametri demografici e clinico-metabolici dei pazienti (9M/6F) in trattamento con SGA: statistiche descrittive e differenze al Wilcoxon test fra il baseline e la fine dello studio (60 giorni).

	Baseline		60 giorni		T0 vs T_{finale}
	Media	Deviazione standard	Media	Deviazione standard	p
Età	46,92	6,2	-	-	**-**
Scolarità (anni)	10,08	2,5	-	-	**-**
BMI	34,53	5,7	33,93	5,4	**,041**
Trigliceridi	217,92	91,7	211,42	70,2	,857
Colesterolo TOT	213,25	27,3	221,42	30,2	,327
HDL	49,40	11,1	42,33	10,4	,172
LDL	122,66	27,3	136,80	26,6	,386
Glicemia	99,33	13,6	108,50	18,1	,071
BPRS totale	40,33	6,8	38,67	4,5	,191

Tabella 2. Parametri demografici e clinico-metabolici dei soggetti di controllo (10M/5F): statistiche descrittive e differenze al Wilcoxon test fra il baseline e la fine dello studio (60 giorni).

	Baseline		60 giorni		T0 vs T_{finale}
	Media	Deviazione standard	Media	Deviazione standard	p
Età	56,90	8,2	-	-	**-**
Scolarità (anni)	10,50	2,6	-	-	**-**
BMI	28,06	4,5	27,34	4,1	**,016**
Trigliceridi	137,42	58,2	132,25	73,3	,307
Colesterolo TOT	236,25	14,1	201,08	34,7	**,003**
HDL	46,67	9,7	44,83	9,1	,385
LDL	163,91	24,5	150,75	36,7	**,034**
Glicemia	106,42	9,3	104,17	6,9	,859

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.187.121 Mon, 29 Apr 2024, 10:29:48

Tabella 3. Cambiamento dei parametri clinico-metabolici: statistiche descrittive e differenze al Mann-Whitney test fra i soggetti in trattamento con SGA e il gruppo di controllo.

	Soggetti in trattamento con SGA		Soggetti di controllo		Mann-Whitney Test
	Media	Deviazione standard	Media	Deviazione standard	p
BMI	-0,59	0,79	-0,72	0,8	,378
Trigliceridi	-6,50	93,8	-6,00	40,2	,514
Colesterolo TOT	8,16	31,5	-35,16	31,1	**,003**
HDL	-5,40	10,2	-1,83	10,4	,628
LDL	14,06	29,4	-9,00	38,9	**,014**
Glicemia	9,16	16,6	-2,25	11,1	,160

tollerata; nessuno dei soggetti inclusi nello studio ha presentato l'insorgenza di effetti collaterali dovuti al trattamento; inoltre, relativamente al gruppo di soggetti in trattamento con antipsicotici atipici, non sono emersi alla fine dello studio cambiamenti significativi nella sintomatologia clinica valutata con la Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS ($BPRS_{totale}$ T_0 vs T_{finale} (media±DS)= 40,33±6,8 vs 38,6±4,5, p=,191).

DISCUSSIONE

Gli SGA sono farmaci di comprovata efficacia, comunemente usati nella pratica clinica per il trattamento della schizofrenia e delle psicosi, spesso associati a effetti collaterali di tipo dismetabolico. Fra le alterazioni metaboliche potenzialmente indotte dagli SGA l'aumento di peso è di frequente la prima manifestazione e può portare in breve tempo a obesità con dislipidemia, intolleranza al glucosio e diabete mellito di tipo 2[15]. Di conseguenza, gli effetti metabolici indotti dagli SGA rappresentano un serio problema medico da affrontare con approcci terapeutici differenti al fine di migliorare l'aspettativa di vita dei soggetti affetti da schizofrenia.

Il bergamotto (*Citrus bergamia*) è una pianta endemica della regione Calabria, che differisce dagli altri agrumi per il peculiare profilo e l'elevato contenuto di flavonoidi e glicosidi flavonoidi (neoeriocitrina, neoesperidina, naringina, rutina, neodesmina, roifolina e poncirina) presenti nel suo succo e nell'albedo[16], il cui potenziale terapeutico nelle condizioni di dislipidemia è stato negli ultimi anni indagato in diversi studi[8-12].

I nostri risultati hanno confermato quanto precedentemente riportato in letteratura, indicando che la somministrazione di BPF alla dose di 1000 mg/die per un periodo di 60 giorni non ha modificato nei pazienti schizofrenici in trattamento con SGA i parametri metabolici relativi all'assetto lipidico e glucidico, rimasti sostanzialmente invariati rispetto alla valutazione al baseline, mentre ha determinato una riduzione del BMI. Di contro, i BPF sono risultati particolarmente efficaci nel gruppo di controllo (soggetti non in trattamento con antipsicotici) dove, oltre a determinare una diminuzione del BMI, hanno ridotto in modo significativo i valori ematici di colesterolo totale e di LDL.

Nel tentativo di spiegare tale discrepanza di risultati, va ricordato che i meccanismi farmacologici alla base dell'associazione degli antipsicotici con i disturbi metabolici possono essere diversi dai meccanismi responsabili di SM nei pazienti che non assumono questa classe di farmaci. Più specificatamente si ipotizza che l'interazione farmacologica degli antipsicotici avvenga sia a livello del sistema nervoso centrale (ipotalamo e tronco encefalico), sia in periferia per mezzo di alcuni neurotrasmettitori, neuropeptidi e ormoni (insulina, grelina, leptina e altre adipochine) determinando, attraverso un aumento dell'appetito e una riduzione della capacità di percezione della sazietà, uno squilibrio neuroendocrino nella regolazione dell'omeostasi del controllo energetico e del peso corporeo[17,18]. Nella SM non indotta da antipsicotici, invece, un ruolo patogenetico predominante viene riconosciuto alla insulino-resistenza accompagnata da un'alterazione del funzionamento del tessuto adiposo viscerale e della produzione di adipochine (leptina, resistina e visfatina), citochine proinfiammatorie (TNF, IL1, IL6) e molecole protrombotiche (PAI-1), che influenzano fortemente il metabolismo lipidico e glucidico[19,20]. Tale differenza potrebbe, quindi, giustificare l'assenza di efficacia dei BPF sulla dislipidemia nei soggetti che assumono antipsicotici e lascia ipotizzare la possibilità di valutare dosaggi maggiori e tempi più prolungati di somministrazione idonei a ridurre prima l'obesità e, secondariamente, le alterazioni metaboliche a essa correlate.

Relativamente alla sicurezza e tollerabilità del trattamento, la somministrazione di BPF alla dose di 1000 mg/die è risultata ben tollerata durante l'intera durata dello studio (60 giorni), come evidenziato dall'assenza di dropout correlati alla comparsa di eventi avversi.

I risultati ottenuti devono essere interpretati con estrema prudenza a causa di diversi limiti, rappresentati principalmente dall'esiguità del campione esaminato, dalla durata limitata dell'osservazione, dalla mancanza di un trattamento comparativo. Inoltre, ai partecipanti allo studio è stato consigliato di seguire un regime dietetico ben specifico e, sebbene non si possa essere certi di quanto siano stati realmente rispettati i suggerimenti nutritivi, non è pertanto possibile escludere che la riduzione di BMI riscontrata sia anche conseguenza delle indicazioni alimentari fornite. Infine, tutti i soggetti reclutati appartenevano a una zona limitata dell'Italia meridionale; a causa delle differenze genetiche, di stili di vita e alimentari (per es., dieta mediterranea) tra gruppi etnici, sembra difficile generalizzare questi risultati ad altre popolazioni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.187.121 Mon, 29 Apr 2024, 10:29:48

CONCLUSIONI

I nostri attuali risultati, confermando i precedenti riscontri su tale categoria di pazienti[13,14], tendono a suggerire che, per ottenere gli effetti positivi sui parametri metabolici, nei soggetti schizofrenici trattati con SGA potrebbero occorrere dosaggi più elevati di BPF (>1000 mg), dosaggi d'altra parte già impiegati in altre popolazioni cliniche e con un buon profilo di tollerabilità e sicurezza[8]. Trial clinici randomizzati e controllati, che prevedano diversi tempi di somministrazione e follow-up, sono necessari al fine di meglio valutare il reale potenziale terapeutico dei BPF nei soggetti schizofrenici in trattamento con antipsicotici e di verificare quali strategie nutraceutiche possono risultare più utili ed efficaci nel controllo degli effetti collaterali di natura metabolica conseguenti all'utilizzo di tale categoria di farmaci.

Take home messages

- I soggetti affetti da schizofrenia trattati con farmaci antipsicotici riportano medie di prevalenza di sindrome metabolica (SM) fino al 69%.
- I molteplici interventi farmacologici disponibili per il trattamento delle alterazioni legate alla SM spesso risultano scarsamente efficaci e presentano diversi effetti collaterali.
- La frazione polifenolica del bergamotto (BPF) ha dimostrato di possedere effetti benefici nei pazienti affetti SM migliorando il profilo lipemico, glicemico e l'alterata vasodilatazione endotelio-mediata.
- I nostri risultati hanno confermato che la somministrazione di BPF non determina nei soggetti schizofrenici in trattamento con antipsicotici la riduzione della dislipidemia.
- L'assenza di efficacia dei BPF sulla dislipidemia nei soggetti schizofrenici potrebbe essere spiegata dai diversi meccanismi patogenetici che sono alla base delle alterazioni metaboliche in tale categoria di pazienti.

Ringraziamenti: si ringrazia la Princeps srl, Cuneo - Italia per aver fornito le quantità di integratori necessarie allo svolgimento dello studio.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Vitale C, Marazzi G, Volterrani M, Aloisio A, Rosano G, Fini M. Metabolic syndrome. Minerva Med 2006; 97: 219-29.
2. Malhotra N, Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P. Metabolic syndrome in schizophrenia. Indian J Psychol Med 2013; 35: 227-40.
3. Haddad PM. Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data. Br J Psychiatry Suppl 2004; 47: S80-6.
4. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment: pharmacological mechanisms. Pharmacol Ther 2010; 125: 169-79.
5. Misawa F, Shimizu K, Fujii Y, et al. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects? A cross-sectional study. BMC Psychiatry 2011; 11: 118.
6. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. The relationship of statins to rhabdomyolysis, malignancy, and hepatic toxicity: evidence from clinical trials. Curr Atheroscler Rep 2009; 11: 100-4.
7. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. Ann Intern Med 2009; 150: 858-68.
8. Gliozzi M, Carresi C, Musolino V, et al. The effect of bergamot-derived polyphenolic fraction on LDL small dense particles and nonalcoholic fatty liver disease in patients with MS. Adv Biol Chem 2014; 4: 129-37.
9. Di Donna L, Iacopetta D, Cappello AR, et al. Hypocholesterolaemic activity of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl flavanones enriched fraction from bergamot fruit (Citrus bergamia): "in vivo" studies. J Funct Foods 2014; 7: 558-68.
10. Ciccone MM, Zito A, Cortese F, et al. Bergamot polyphenols: a phytotherapeutic approach to hyperlipidemia and hypercholesterolemia control. Pharmacologia 2015; 6: 120-4.
11. Toth PP, Patti AM, Nikolic D, et al. Bergamot reduces plasma lipids, atherogenic small dense LDL, and subclinical atherosclerosis in subjects with moderate hypercholesterolemia: a 6 months prospective study. Front Pharmacol 2016; 6: 299.
12. Mollace V, Sacco I, Janda E, et al. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. Fitoterapia 2011; 82: 309-16.
13. Bruno A, Pandolfo G, Crucitti M, et al. Low-dose of bergamot-derived polyphenolic fraction (BPF) did not improve metabolic parameters in second generation antipsychotics-treated patients: results from a 60-days open-label study. Front Pharmacol 2017; 8: 197.
14. Bruno A, Pandolfo G, Crucitti M, Maisano A, Zoccali RA, Muscatello MRA. Metabolic outcomes of bergamot polyphenolic fraction administration in patients treated with second-generation antipsychotics: a pilot study. J Nutr Biochem 2017; 40: 32-5.
15. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. J Clin Psychiatry 2007; 68: 8-13.
16. Nogata Y, Sakamoto K, Shiratsuchi H, Ishii T, Yano M, Ohta H. Flavonoid composition of fruit tissues of citrus species. Biosci Biotechnol Biochem 2006; 70: 178-92.
17. Matsui-Sakata A, Ohtani H, Sawada Y. Receptor occupancy-based analysis of the contributions of various receptors to antipsychotics-induced weight gain and diabetes mellitus. Drug Metab Pharmacokinet 2005; 20: 368-78.
18. Canfrán-Duque A, Casado ME, Pastor O, et al. Atypical antipsychotics alter cholesterol and fatty acid metabolism in vitro. J Lipid Res 2013; 54: 310-24.
19. Alberti KG, Zimmer P, Shaw J. The IDF Epidemiology Task force Consensus Group. The Metabolic Syndrome: a new worldwide definition. Lancet 2005; 366: 1059-62.
20. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. Am J Med 2007; 120 (3 Suppl 1): S12-8.