

Paula Busquets Hernández, Irene Gauchia Vilalta y Anna Sabater Seller

TRABAJO DE FINAL DE GRADO

**TRATAMIENTO DEL INCREMENTO DE PESO INDUCIDO POR OLANZAPINA EN
PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Dirigido por el Dr. Francesc Xavier Sureda Batlle

Grau de Nutrició Humana i Dietética



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2024

RESUMEN

Objetivos: Evaluar las evidencias bibliográficas existentes sobre tratamientos para el control del incremento de peso ocasionado por olanzapina en pacientes esquizofrénicos.

Metodología: Se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos bibliográficas Pubmed, Cochrane Library y ClinicalTrials.gov, entre los años 2013 - 2023, y se realizó siguiendo las recomendaciones de PRISMA. Se identificaron un total de 189 artículos, de los que se seleccionaron 15, que se incluyeron en esta revisión sistemática.

Resultados: Todos los estudios hallados tenían un diseño de doble ciego excepto 1 triple ciego y 1 donde no se aplicaron ciegos. De dichos estudios 12 aplicaron intervenciones de tipo farmacológico, 2 de tipo nutricional y 1 de tipo motivacional.

Conclusión: Las intervenciones farmacológicas tuvieron buenos resultados, pero destacaron por su gran tasa de abandono debido a los efectos adversos. Por ello, se propone como intervención más adecuada la aplicación conjunta de métodos dietéticos y educaciones/motivacionales para atenuar el aumento de peso y controlar los parámetros metabólicos alterados por olanzapina en pacientes esquizofrénicos.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the existing bibliographic evidence on treatments for controlling the gain weight caused by olanzapine in schizophrenic patients.

Methods: A search of articles was made in the bibliographic databases Pubmed, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov, between 2013-2023, and it was carried out following the PRISMA recommendation. A total of 189 articles were identified and 15 of them were included in this systematic review.

Results: All of the studies found had a double-blind design except for 1 triple-blind and 1 where no blinds were applied. 12 of them used pharmacological interventions, 2 were nutritional and 1 was motivational.

Conclusion: Pharmacological interventions showed good results, but were notable for their dropout rate due to adverse effects. Therefore, the combined application of nutritional and motivational intervention is proposed as the most suitable option to attenuate weight gain and control metabolic parameters altered by olanzapine in schizophrenic patients.

RESUM

Objectiu: Avaluat les evidències bibliogràfiques existents sobre tractaments per al control de l'increment de pes ocasionat per la olanzapina en pacients esquizofrènics.

Mètodes: Es va realitzar una cerca d'articles en les bases de dades electròniques de Pubmed, Cochrane Library i ClinicalTrials.gov, entre els anys 2013 - 2023, i es va realitzar seguint les recomanacions de PRISMA. Es van identificar un total de 189 articles, dels quals es van seleccionar 15, que es van incloure en aquesta revisió sistemàtica.

Resultats: Tots els estudis trobats tenien un disseny de doble cec excepte 1 doble cec i 1 on no es van aplicar cecs. D'aquests estudis 12 van ser intervencions de tipus farmacològic, 2 de tipus nutricional i 1 de tipus motivacional.

Conclusions: Les intervencions farmacològiques van tenir bons resultats, però van destacar per la seva gran taxa d'abandó degut als efectes adversos. Per això, es proposa com a intervenció més adequada l'aplicació conjunta de mètodes dietètics i educacions/motivacionals per a atenuar l'augment de pes i controlar els paràmetres metabòlics alterats per olanzapina en pacients esquizofrènics.

INTRODUCCIÓN

La olanzapina es un medicamento antipsicótico atípico autorizado para el tratamiento de trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar (depresión maníaca) en adultos y niños mayores a 13 años (1). Con una vida comercial de 28 años, es uno de los principios activos más usados a nivel nacional para estas indicaciones, dado que proporciona una excelente eficacia y adherencia en los pacientes, sobre todo desde los primeros episodios psicóticos. Su dosis recomendada es inicialmente de 10 mg cada 24 horas, si bien las dosis de mantenimiento oscilan entre 5 y 20 mg cada 24 horas. (2)

Los pacientes que padecen esquizofrenia suelen ser diagnosticados entre los 16 y los 30 años, justo después de manifestar su primer episodio de psicosis. Diagnosticar a un adolescente como esquizofrénico puede ser complejo, ya que los síntomas de la esquizofrenia temprana, como pueden ser el distanciamiento de los amigos y familiares, un menor rendimiento en la escuela y los trastornos del sueño asociados, así como un estado irritable o depresivo o falta de motivación, son también comunes en el desarrollo típico y normal de la adolescencia. (3) Una vez diagnosticada la enfermedad, el tratamiento asociado se deberá mantener por el resto de su vida.

Actualmente, se desconoce cuáles son las causas exactas que llevan a padecer un trastorno esquizofrénico, pero las investigaciones sugieren que varios factores pueden contribuir a su aparición, entre los cuales encontramos factores genéticos, ambientales o cambios estructurales y de funcionamiento cerebral.

Es importante reconocer los síntomas de la esquizofrenia, los cuales varían entre pacientes, pero generalmente se dividen en tres categorías: de tipo *psicótico* (alucinaciones, delirios, trastorno del pensamiento y movimiento), aquellos que suelen denominarse *negativos* (pérdida de motivación, alejamiento de la vida social, dificultad para mostrar emociones y problemas para funcionar normalmente) y los *cognitivos* (falta de atención, concentración y memoria). (4)

Estos pacientes suelen ser difíciles de tratar, ya que presentan una característica común y resistente al tratamiento, llamada anhedonia, que consiste en la disminución de la capacidad para experimentar emociones placenteras (5); por este motivo suelen presentar un claro descuido personal, aislamiento social e inhibición afectiva, además de ser individuos deprimidos y que presentan ansiedad, ira o una combinación de ambas (6). También cabe destacar la prevalencia de un estilo de vida no saludable con hábitos sedentarios, dieta poco variada y tabaquismo (7).

Hoy en día, tras años de experiencia en el uso de olanzapina, se atesora un amplio conocimiento sobre este fármaco. Se ha evidenciado que los pacientes que toman antipsicóticos atípicos en general experimentan menos síntomas extrapiramidales (temblores, postura rígida, movimientos involuntarios en cara, dedos o lengua) que los tratados con los denominados antipsicóticos de primera generación como el haloperidol e incluso otros de segunda generación como la risperidona (8). Se ha hipotetizado que la mejor tolerabilidad de los antipsicóticos atípicos se debe a su peculiar selectividad por diferentes tipos de receptores, específicamente por los receptores serotoninérgicos de tipo 5HT2A. En concreto, y según la ficha técnica del fármaco (9), la olanzapina muestra antagonismo serotoninérgico, dopaminérgico y colinérgico concordante con el perfil de unión a receptores 5-HT2A/2C, 5HT3, 5-HT6; receptores de dopamina D1, D2, D3, D4 y D5, y receptores muscarínicos colinérgicos M1-M5. Por todo ello, y al parecer gracias a este perfil característico, se disminuye la probabilidad de padecer efectos adversos de tipo extrapiramidal. (10)

A pesar de estos beneficios, los antipsicóticos atípicos tienen más probabilidades de incrementar el riesgo de sufrir diferentes trastornos metabólicos [tabla 1].

Determinados estudios epidemiológicos muestran que las personas con enfermedades mentales graves, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar, tienen un mayor riesgo de sufrir obesidad y síndrome metabólico en comparación a la población general (11,12). Asimismo, las patologías relacionadas con el síndrome metabólico como la hipertensión, hipercolesterolemia y la diabetes tipo 2 elevan el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (13).

[Tabla 1]: Efectos de los antipsicóticos de segunda generación:

Nombre genérico	Aumento de peso	Dislipemia	Diabetes tipo 2
Olanzapina	Alto	Alto	Alto
Clozapina	Alto	Alto	Alto
Risperidona	Moderado	Moderado - Bajo	Bajo
Ziprasidona	Bajo	Bajo	Bajo
Quetiapina	Moderado	Moderado	Moderado - Bajo
Aripiprazol	Bajo	Bajo	Bajo
Paliperidona	Bajo	Bajo	Bajo

Tabla adaptada de Carli M y cols (11).

La olanzapina ha liderado durante los últimos 14 años el mercado de los fármacos antipsicóticos, tal y como se observa en la [figura 1](#), además su uso se ha extendido también a otros trastornos mentales. Por ello, la población de pacientes que pueden estar sometidos a un mayor riesgo para la salud es amplia.

[Figura 1]:

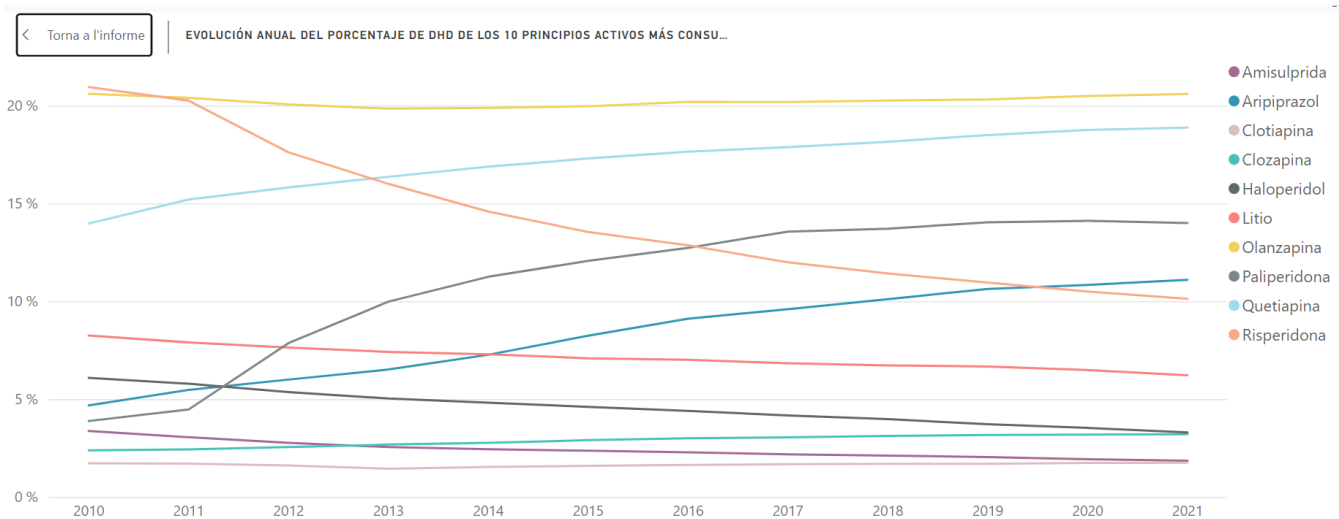


Tabla exportada de la base de datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (14)

En la ficha técnica del medicamento se especifica que la olanzapina puede tener diversos efectos adversos, como por ejemplo alteraciones lipídicas, hiperglucemia y diabetes, y se recomienda la medición de la glucemia basal y valores lipídicos a las 12 semanas de empezar el tratamiento y después anualmente.

A su vez, se tipifican los efectos adversos enumerados en orden decreciente de frecuencia, donde los intervalos son: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 a 1/10) y poco frecuentes (1/1.000 a 1/100). Así, los trastornos del metabolismo y la nutrición como el aumento de peso son muy frecuentes con este fármaco. Además, como frecuentes se hallan las alteraciones en niveles de colesterol elevado, niveles de glucosa elevada, niveles de triglicéridos elevados, glucosuria y aumento del apetito. Y, por último, en poco frecuentes encontramos la aparición o exacerbación de diabetes asociada a cetoacidosis o coma.

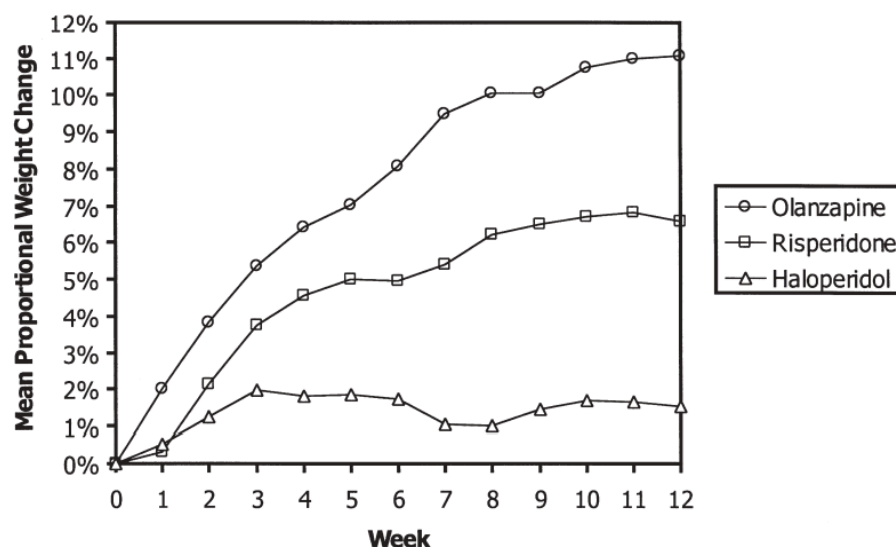
No obstante, si se trata de pacientes geriátricos, estos efectos adversos cambian, siendo muy frecuentes el aumento de peso, niveles de triglicéridos elevados y aumento del apetito. (9)

Por lo que se refiere a la magnitud del incremento de peso, en un estudio se evidenció que, durante las primeras seis semanas de tratamiento con olanzapina, los participantes del ensayo ganaron un promedio de 3,2 kg con dosis altas y 1,9 kg a dosis más bajas. (15)

En otro estudio prospectivo comparativo entre la olanzapina, la risperidona y el haloperidol, se observó que el primero presentó una ganancia de peso significativamente mayor ($7,2 \pm 6,3$ kg) que el segundo ($3,9 \pm 4,8$ kg) y el tercer fármaco ($1,1 \pm 3,3$ kg). En la figura 2, podemos ver representada la curva de ganancia de peso en porcentaje entre la olanzapina, risperidona y haloperidol durante 12 semanas. (16)

De hecho, es tan elevado el aumento de peso que en un estudio realizado en pacientes con anorexia secundaria a quimioterapia se utilizó la olanzapina con el propósito de remontar el bajo peso de los pacientes. (17)

[Figura 2]:



Gráfica comparativa del aumento de peso en olanzapina, risperidona y haloperidol. (16)

Esto es importante a tener en cuenta, ya que los pacientes con trastornos mentales graves tienen una esperanza de vida de un 20% más corta comparado con el resto de la población, debido a enfermedades coronarias y otras etiologías. Un metaanálisis estableció que al menos el 10% de las personas que padecen estos trastornos muestran un riesgo del 53% mayor de sufrir enfermedades cardiovasculares, un 78% mayor de desarrollar una enfermedad cardíaca y un riesgo de 85% de muerte por enfermedad cardíaca comparado con la población general. (18, 19, 20, 21)

Existe un gran interés en la comunidad científica por determinar cuál es el mecanismo de acción responsable del incremento de peso corporal causado por la olanzapina, puesto que ello permitiría un abordaje terapéutico del mismo. Como ya se ha comentado, la olanzapina muestra afinidad por diferentes tipos de receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos. Asimismo, también es afín al receptor de la histamina de tipo H1, que parece ser responsable de la regulación del sueño, pero también es capaz de bloquear receptores muscarínicos M1-M4 localizados en el sistema nervioso central y en las glándulas salivales y gástricas.

Se sabe que la dopamina es relevante para la ingesta de alimentos al regular la expresión de α -MSH y orexina, por lo que el antagonismo D2 puede provocar un aumento del hambre y, por tanto, un aumento de peso. En el sistema nervioso central, y en concreto en el núcleo arqueado, existe una alta densidad de receptores D2 y D3, y su bloqueo puede contribuir a la desregulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Además, el antagonismo D2 induce hiperprolactinemia con consecuencias en la regulación y el metabolismo de los alimentos. El núcleo arqueado es un sensor relevante para la homeostasis energética porque es sensible a diversos mediadores neurohumorales como la leptina, la orexina, la insulina, el GLP-1, la colecistoquinina y la grelina.

La serotonina actúa en los centros hipotalámicos. Las neuronas serotoninérgicas se proyectan en los centros de proopiomelanocortina (POMC) del núcleo arqueado que expresan receptores 5-HT_{2A/2C}, los cuales reducen el apetito. La olanzapina es un potente antagonista de los receptores 5-HT_{2A/2C} lo que explicaría el aumento del apetito, y, en consecuencia, del peso. En modelos animales, la administración de antagonistas selectivos de 5-HT_{2A/2C} produjo aumentos significativos en la resistencia a la insulina y la secreción de insulina en respuesta a la estimulación de la glucosa.

Durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos también aparecen alteraciones en la expresión y función de los neuropéptidos orexigénicos y anorexígenos hipotalámicos, incluido el neuropéptido Y (NPY), el *Agouti-related peptide* (AgRP) y las melanocortinas, principalmente debido a su interferencia con los sistemas monoaminérgicos.

Por otro lado, se ha demostrado que la olanzapina reduce la expresión del péptido anorexigénico POMC y, a la inversa, aumenta la expresión del péptido orexigénico AgRP y NPY.

Aparte, la olanzapina puede inducir un aumento de los niveles de glucagón incluso cuando los niveles de glucosa periférica son altos. El glucagón aumenta la expresión de glucosa 6-fosfatasa (G6Pasa) y fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) en los hepatocitos, que al mismo tiempo determinan la tasa de producción de glucosa hepática. (11)

En un estudio clínico realizado en pacientes esquizofrénicos, se investigó otro de los posibles mecanismos que llevan al aumento de peso. La grelina es un péptido que se sintetiza en el estómago y que tiene un papel en la regulación del comportamiento alimentario, concretamente en la estimulación del apetito. La olanzapina puede incrementar la concentración de grelina circulante, induciendo el apetito y consecuentemente aumentando el peso. (22)

Este incremento de peso también puede deberse al incremento de ingesta calórica causada indirectamente por el fármaco, y sumado a una falta de actividad física.

Por lo tanto, los mecanismos sobre los que interviene la olanzapina son múltiples y complejos, dificultando el abordaje del tratamiento del incremento de peso provocado por este fármaco.

La drástica subida de peso en tan poco tiempo evidencia que este efecto secundario puede llegar a ser muy preocupante para la salud del paciente. Si además sumamos a ello la anhedonia que se presenta en la esquizofrenia, resulta en un problema de difícil tratamiento, ya que el paciente no suele preocuparse por su salud ni por la apariencia física que presenta. Además, realizar una dieta adecuada a sus necesidades y el ejercicio físico pertinente para contrarrestar el aumento de peso puede ser de una gran complejidad. Por este mismo motivo, y dada la importancia de abordar este problema de salud, el objetivo de este estudio es realizar un análisis, a través de la búsqueda bibliográfica, de las medidas terapéuticas (farmacológicas o no) que permitan contrarrestar la radical subida de peso causada por la olanzapina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

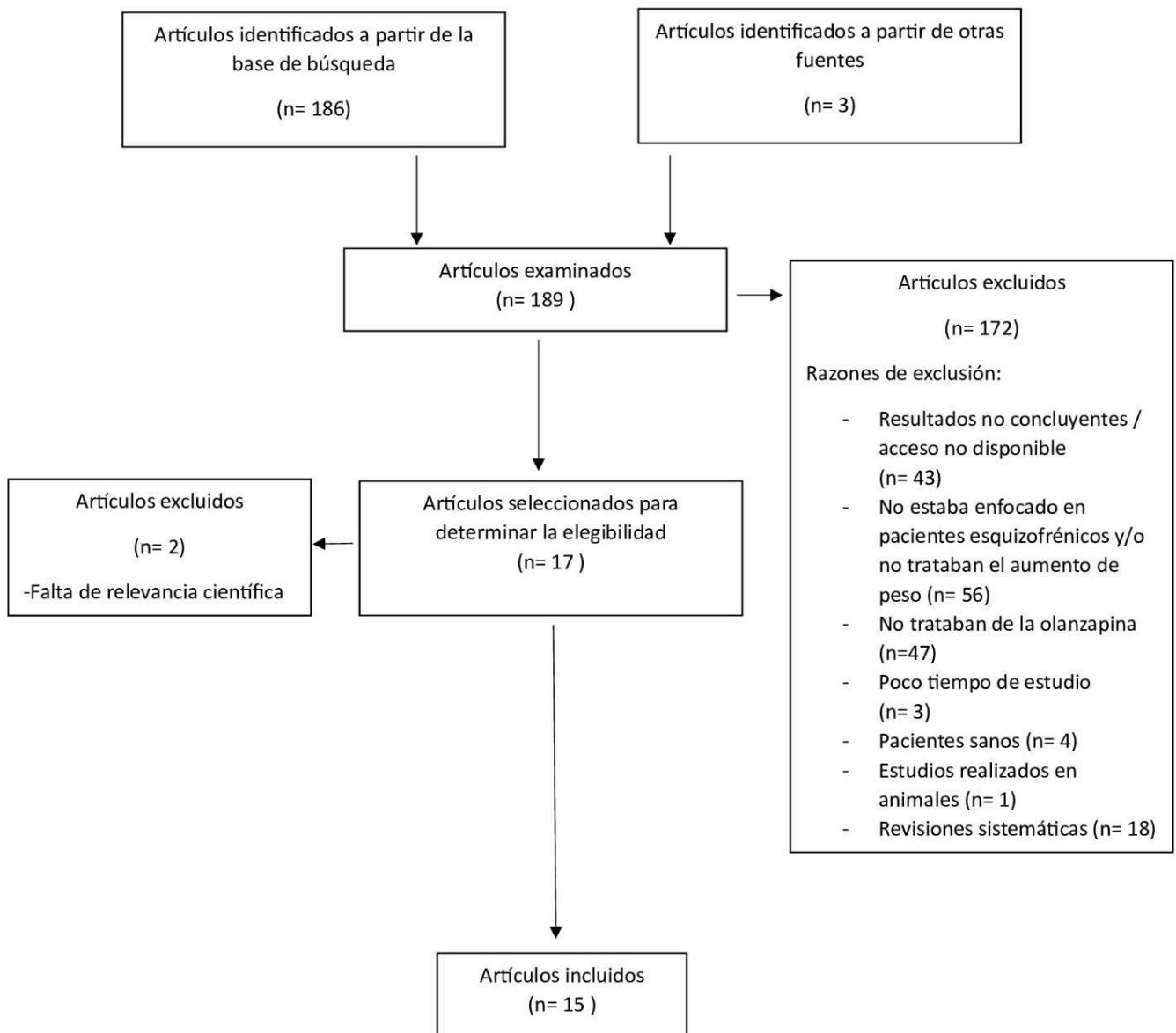
El protocolo de nuestro estudio se realizó siguiendo las recomendaciones de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (23). Se realizaron búsquedas en bases de datos bibliográficas de Pubmed, Cochrane Library y ClinicalTrials.gov.

Los términos de búsqueda/sintaxis en Pubmed fueron los siguientes: (olanzapine) AND (weight) y los filtros aplicados fueron: “human”, “clinical trial” y “metanálisis”, limitando la búsqueda a los últimos diez años. También ampliamos la búsqueda en otros fármacos, en específico con naltrexona, naloxona, samidorfano, amantadina, metformina bupropion, orlistat y zonisamida que son fármacos utilizados comúnmente para el tratamiento de la obesidad o del control del peso, para poder observar sus efectos junto con la olanzapina, por lo tanto, realizamos una segunda búsqueda adicional con la sintaxis: (olanzapine) AND (weight) AND [(naltrexone) OR (naloxone) OR (samidorphan)) OR (amantadine)) OR (metformin) OR (bupropion) OR (orlistat) OR (zonisamide)].

Selección de artículos

Los artículos incluidos en nuestro estudio se seleccionaron en base a los siguientes criterios: ensayos clínicos controlados y metaanálisis en pacientes esquizofrénicos tratados con olanzapina y/o placebo junto con tratamiento para el control del peso y publicados entre el 2013 y 2023. Se han excluido de este estudio los artículos sobre estudios realizados en pacientes sanos o bien en pacientes con otros trastornos mentales distintos a la esquizofrenia. No hubo restricciones en el origen o edad de los participantes.

[Figura 3]: Diagrama de flujo de los artículos.



RESULTADOS

Inicialmente, se seleccionaron un total de 186 artículos a partir de nuestra búsqueda y además, se incluyeron 3 artículos más procedentes de otras fuentes. El recuento total de artículos fue de 189 artículos, de los cuales 172 fueron excluidos por: resultados no concluyentes, no tener relación con el objetivo del estudio, poco tiempo de estudio, no usaban olanzapina como tratamiento, estudios con pacientes sin esquizofrenia, estudios realizados en animales y revisiones sistemáticas. [Figura 3].

De los 17 artículos restantes para determinar su elegibilidad se excluyeron 2 por falta de evidencia científica, dando así un total de 15 artículos científicos idóneos para esta revisión sistemática.

Para la evaluación de los estudios se han seguido los criterios PICO, tal y como se refleja en la figura 4, cuyos componentes clave son: pacientes, intervención, comparación y resultados.

[Figura 4] Tabla de resultados en PICO

Ensayo	Pacientes	Edad	Intervención	Dosis	Tiempo de tratamiento	Tiempo de intervención	Comparador	% tasa de abandono	Resultados	Comentarios
1. Ye Yang y cols 2021.	70	18-55	Estudio aleatorizado, doble ciego. OLZ y probióticos (Bifidobacterium, Lactobacillus y Enterococcus)	250 mg probióticos Dosis OLZ flexible (3 veces al día)	3 meses	3 meses	Grupo control no suplementado con probióticos	4,29%	Mitigación de peso en el grupo con probióticos pero a las 8-12 semanas el efecto desaparece	
2. Daly EJ y cols 2012	498	18-65	Estudio aleatorizado, doble ciego. Administración JNJ-37822681 + OLZ	10-30 mg dosis de JNJ-37822681 y 10 mg OLZ	3 meses	3 meses	OLZ + PLA	40%	Los grupos de JNJ-37822681 mostraron un menor aumento de peso vs placebo	Efectos adversos JNJ-37822681: insomnio y acatisia
3. Huang J y cols 2022.	150	18-50	Ensayos aleatorios de doble ciego Ensayo 2. Administración de OLZ grupo control y OLZ/probióticos y fibra dietética en grupo intervención	OLZ 19,1 mg y 850 mg de probióticos	3 meses	3 meses	Grupo control con OLZ	-	El aumento de peso fue menor en el grupo intervención y también se observó un mejor control de resistencia a la insulina	
4. Methapatara W y cols	64 (32 grupo)	18-65	5 sesiones en las cuales se realizaron	Sujetos del grupo	3 meses	3 meses	Grupo control que no realizó	-	El peso corporal del grupo de intervención	Aumento de AF +

2011	control - 32 grupo intervención)		entrevistas motivacionales para caminar adecuadamente, educación nutricional y de actividad física.	intervención completaron 3000-5000 pasos/día en un podómetro			ejercicio ni recibió educación nutrición / actividad física.		se redujo. Al final del estudio hubo una diferencia de -2,21kg en el grupo de intervención.	entrevista motivacional como programa eficaz para reducción corporal y IMC.
5. Correll CU y cols 2020	561	18-55	Estudio aleatorizado doble ciego. Administración de 10 mg OLZ y 10 mg SAM	OLZ/SAM 10 mg - 10 mg	6 meses	6 meses	Grupo control administrado con OLZ 10 mg	36,2%	Buena tolerancia del tratamiento y con un menor aumento de peso y de circunferencia de la cintura	La mayoría de abandonos fue debido a efectos adversos: somnolencia, boca seca y aumento de hambre.
6. Correll CU y cols 2023	550 (276 grupo control - 274 grupo intervención)	18-55	Estudio de doble ciego. Administración de 10mg de SAM con 10-20mg de OLZ	OLZ/SAM 20mg-10mg	6 meses	6 meses	Grupo control administrado con 10-20mg OLZ	13,45%	Aumento >10% del grupo control vs grupo OLZ/SAM	Reducción del 45% riesgo padecer síndrome metabólico del OLZ/SAM
7. Martin WF y cols 2019	309 (75 placebo, 80 OLZ + 5mg	18-50	Doble ciego. 4 grupos, administración OLZ con SAM 3 dosis	5-20 mg/día OLZ administrada con 5, 10 o	6,2 meses	7,2 meses	Inicio - final del ensayo	39,48%	Cambio porcentual 51% menor en OLZ/SAM que solo OLZ.	Grupo de pacientes de PLA pasó a tomar 20mg

	SAM, 86 OLZ + 10 mg SAM, 68 OLZ+ 20 mg SAM)		distintas o PLA	20 mg de SAM o PLA						de SAM a las 12 semanas, se observó una mitigación del aumento de peso. Mayoría de abandonos fue por somnolencia, mareos, sedación y estreñimient o
8. Kahn RS y cols 2021	265 (único grupo de seguimie nto)	18-55	Doble ciego, fase 3 del estudio ENLIGHTEN-2	OLZ/SAM 20/10 mg	13 meses	48 meses	Inicio -final del ensayo	37,21%	El peso, circunferencia de cintura y parámetros metabólicos se mantuvieron estables.	Pacientes que venían ya de un estudio de 24 semanas de OLZ/SAM
9. Kahn RS y cols 2023	428 (211 OLZ/SAM, 215 OLZ)	18 - 40	Ensayo aleatorizado y controlado. Triple ciego Administración de OLZ y SAM. ENLIGHTEN-early Triple ciego	OLZ/SAM 10 mg	3 meses	4 meses	Grupo control OLZ	23,47%	Aumento de peso 3,37 kg grupo OLZ/SAM y 4,70 kg en grupo OLZ. El aumento de peso OLZ/SAM se estabilizó a las 6 semanas mientras que aumentó en grupo OLZ	La combinación OLZ/SAM mitiga el aumento de peso asociado a OLZ en todas las etapas de la

										enfermedad
10. Yagoda S y cols 2020	281 (único grupo)	18-70	Ensayo clínico. Doble ciego Extensión abierta. Administración de OLZ y SAM. Doble ciego.	OLZ/SAM 10/10 mg/día o 20/10 mg día	13 meses	48 meses	Inicio-final del ensayo	33,9%	27,6% pacientes tuvo un aumento de peso (>7%) y 11,8% disminuyó de peso (>7%)	Pacientes que habían completado ENLIGHTEN-1 de 4 semanas. Estabilización del peso después de 6 semanas. Parámetros metabólicos estables durante todo el estudio.
11. Karen A y cols 2005	21 (12 grupo amantadina, 9 grupo placebo)	-	Doble ciego controlado. Administración de AMAN al grupo intervención	-	3 meses	3 meses	Grupo control con PLA	14,28%	Grupo AMAN disminuyó -0,07 kg peso en comparación con grupo control (+1,24 kg)	Sugiere que la AMAN ayuda a controlar la estabilización de peso.
12. Julie R Larsen y cols 2017	103 participantes (60 hombres y 43 mujeres)	18-65 años (siendo la edad media de 42,5)	Ensayo controlado aleatorizado. Doble ciego. Administración de LIRA como tratamiento complementario al tratamiento estable	1,8 mg/día de GLP1-liraglutida o PLA en función del grupo al azar correspondiente	4 meses	4 meses	Pacientes con LIRA y pacientes con PLA	6,8%	La administración subcutánea de LIRA fue segura y eficaz además de mejorar la tolerancia a la glucosa y las variables metabólicas e indujo una pérdida de peso	Pérdida de peso en grupo intervención 5,3 kg Efectos adversos: aumento

		años)	con CLOZ u OLZ						superior a la del grupo placebo sin afectar negativamente a la situación psiquiátrica de los pacientes.	nivel amilasa, molestias tracto gastrointestinal, náuseas. Los efectos desaparecen con el tiempo.
13. Amirhossein Modabberni y cols 2014	36 pacientes (18 placebo, 18 melatonina) aleatorizado, doble ciego	18-65 años	Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo Se inició el tratamiento con OLZ a 5 mg/d y se aumentó hasta 25, 18 pacientes fueron administrados con 3 mg de MELA y los otros 18 con PLA	3 mg de MELA	2 meses	2 meses	Pacientes con MELA y pacientes con PLA	25%	El tratamiento con MELA a corto plazo atenúa el aumento de peso, la obesidad abdominal y posiblemente la hipertrigliceridemia inducida por la OLZ	Sin diferencias entre los dos grupos por lo que se refiere a trastornos metabólicos . Los pacientes del grupo de <u>melatonina</u> experimentar on una reducción significativamente mayor en sus puntuaciones PANSS
14. Michael Poyurovsky y cols 2012	43 pacientes estudio	-	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado	Se administró REBO (4	1,5 meses	1,5 meses	Grupo control con PLA	4,73 %	La combinación de REBO y BETA produce una atenuación	7 pacientes del 1er grupo y 4 del 2ndo

	aleatorizado de doble ciego		controlado con placebo. OLZ + REBO + BETA o OLZ + PLA Los pacientes no recibieron una dieta especial ni un programa de ejercicio	mg/día) + BETA (48 mg/día) (N=29) o PLA con OLZ (10 mg/día) (N=14)					clínicamente significativa del aumento de peso inducida por OLZ. Grupo intervención = 2,37 kg Grupo control= 4,67 kg	interrumpieron la medicación o la retiraron
15. Robert C. Smith y cols 2018	51 pacientes (29 beta, 22 pla).	12/ 17 años +18	Ensayo clínico aleatorizado de Doble ciego controlado con placebo 34 píldoras distribuidas aleatoriamente, unas cápsulas llevaban BETA y otras PLA (lactosa monohidrato).	En el estudio en china se inició la BETA a 6 mg/d y se aumentó a 36 mg/día y en el estudio en EEUU, se empezó con 8 mg/día y se aumentó a 48 mg/día	3 meses	3 meses	Pacientes con BETA y otros con PLA	15%	La BETA fue significativamente mejor que el PLA para prevenir el aumento de peso (3,1 kg menos de peso que el placebo), el IMC y la cintura	
ABREVIACIONES:	<ul style="list-style-type: none"> ● Olanzapina = OLZ ● Sertralina = SER ● Samidorfano = SAM ● Amantadina = AMAN ● Liraglutida = LIRA 					<ul style="list-style-type: none"> ● Clozapina = CLOZ ● Melatonina = MELA ● Reboxetina = REB ● Betahistina = BETA ● Placebo = PLA 				

La mayoría de los artículos presentan estudios aleatorizados controlados. En 13 de ellos hubo doble ciego y 1 de triple ciego. Uno de los estudios no estuvo cegado, ya que se basó en entrevistas motivacionales a los pacientes para observar si seguían las indicaciones dietéticas y de estilo de vida.

La gran parte de los estudios fueron realizados en personas adultas, a excepción de un estudio en el cual se centró en una muestra de niños y adolescentes, con un rango de edad de 12 hasta los 17 años. El rango de abandono de los estudios seleccionados se encuentra entre un 10 - 40%.

Por lo que se refiere al tipo de intervención, de los estudios examinados 1 era de tipo motivacional, 2 de tipo nutricional, y 12 de tipo farmacológico.

La duración de los estudios fue variable, siendo el de menor duración de 6 semanas, seguido de otro ensayo de 8 semanas. En general, los estudios mencionados contemplan un lapso de tiempo de 12 semanas. Dos de las investigaciones duraron 52 semanas y una incluso 3 años. Asimismo, se prolongaron dos de estos ensayos clínicos hasta los 4 años.

DISCUSIÓN

El presente estudio presenta las distintas terapias que en los últimos años se han utilizado para contrarrestar el aumento de peso ocasionado por la olanzapina. Dicho medicamento ha liderado durante los últimos 14 años el tratamiento de la esquizofrenia, sin que se haya considerado que el incremento de peso que produce como efecto secundario sea un condicionante importante para su prescripción.

En esta revisión sistemática se incluyen un total de 15 artículos publicados en los últimos 10 años, lo que dado la importante utilización de la olanzapina, y las elevadas complicaciones que causa su uso en el paciente esquizofrénico, parece un número limitado de estudios.

Esto puede indicar que la comunidad médica quizá no considere un problema de primera magnitud el fenómeno del incremento de peso ocasionado por olanzapina, ya que sus efectos beneficiosos son de más importancia clínica para el psiquiatra.

Este reducido número de evidencias también puede ser debido a una aceptación de los riesgos que se le suponen a cualquier fármaco por parte del prescriptor. Es decir, como la olanzapina es eficaz para la esquizofrenia y al mismo tiempo, no presenta síntomas extrapiramidales en el paciente, se decide hacer uso de ella aun sabiendo los efectos adversos que produce, ya que una vez se valoran todos los factores, la mejora del paciente es más importante que el potencial aumento de peso.

Esta revisión sistemática identificó que, de los 15 artículos, 12 de ellos mitigaban el aumento de peso a través de un tratamiento farmacológico. Esto puede ser debido a que es la vía de tratamiento más sencilla a la que se puede adherir el paciente esquizofrénico por su situación clínica y de anhedonia. El tratamiento farmacológico es de fácil aplicación y de interés para la industria farmacéutica. Seis de estos artículos con intervención farmacológica usan samidorfano como tratamiento combinado con olanzapina. Estos estudios evidenciaron que el tratamiento tuvo un menor aumento de peso, hasta un 51% menor en el grupo OLZ/SAM (7) y se estabilizó a las 6 semanas (10), mientras que en el grupo OLZ continuó aumentando. También disminuyó la circunferencia de cintura y tuvo un mejor control de los parámetros metabólicos evaluados, reduciendo un 45% el riesgo de padecer síndrome metabólico (6).

El tiempo de intervención de dos de los estudios se alargó hasta los 48 meses (8, 10), esto nos puede indicar que la administración de OLZ/SAM es un tratamiento a largo plazo eficaz para mitigar el incremento de peso. Sin embargo, cabe destacar que dichos estudios presentan las mayores tasas de abandono de todos los artículos seleccionados, siendo la máxima del 39,48% (7) seguido de 37,21% (8) y la mínima del 13,45% (6). Los pacientes notificaron que la mayor causa de este abandono fue

debido a los efectos secundarios que producía la combinación de estos dos fármacos como: somnolencia, boca seca, mareos, sedación y aumento del apetito (5, 7). Este hallazgo es de gran importancia para valorar la utilidad de esta combinación, y si merece la pena exponer a los pacientes a estos efectos adversos priorizando los beneficios en la estabilización de peso y disminución del síndrome metabólico. La comercialización de este fármaco combinado, fue aprobado por la FDA en el año 2021, bajo el nombre comercial Lybalvi®. Es importante recalcar que en España no está autorizada la venta de samidorfano, por lo tanto, no es un tratamiento que pueda usarse actualmente en nuestro país. Aun así, quizá sería interesante evaluar su posible uso en un futuro.

En segundo lugar, el fármaco más usado fue la betahistina. En el artículo que trata solo de la administración de betahistina (15), se evidenció una atenuación significativa del aumento de peso inducido por la olanzapina, en concreto, un 3,1 kg menos de peso, y del incremento de IMC y cintura. Fue el único realizado en pacientes menores de edad. La combinación con olanzapina causó muy pocos efectos adversos, lo que puede ser de gran interés para las personas diagnosticadas con esquizofrenia en edades tempranas, ya que los buenos resultados se combinan con una baja tasa de abandono. Este tratamiento podría ser de interés para líneas de investigación futuras, ya que actualmente no se dispone de la evidencia necesaria para corroborar dicha información.

Otro estudio (14) combinó el tratamiento de BETA/OLZ con reboxetina. En este caso, esta intervención evidenció una atenuación de peso de 2,3kg menor en comparación a OLZ/PLA. Proponen que el uso simultáneo con reboxetina podría producir un efecto combinado sobre el control de peso. Sin embargo, comparándolo con los resultados del ensayo anterior, no se aprecian diferencias significativas como para prescribir otro fármaco, posiblemente innecesario.

Se estudió la intervención del fármaco JNJ-37822681 con olanzapina durante 3 meses (2). Esta estrategia terapéutica mostró un menor aumento de peso, pero la tasa de abandono de los participantes fue de un 40%. Esta elevada cifra fue debida a los efectos adversos ocasionados, ya que los pacientes reportaron síntomas como insomnio y acatisia.

Otro fármaco que se rechazó por sus escasos efectos fue la amantadina (11). Sus resultados fueron poco concluyentes, con solo una disminución de 0,07 kg de peso en comparación con el grupo control y con una tasa de abandono del 14,28%, ocasionada fundamentalmente por la baja efectividad del tratamiento.

Un ensayo clínico (12) se centró en el control de peso y en los parámetros metabólicos mediante una intervención con análogos GLP 1 como la liraglutida como tratamiento complementario con olanzapina, cuya administración fue por vía subcutánea. Esta administración fue segura y eficaz,

redujo el peso alrededor de 5,3 kg (incluyendo la grasa visceral), mejoró parámetros metabólicos como la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y como consecuencia, disminuyendo el riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares. No obstante, al principio del tratamiento la liraglutida provocó efectos transitorios en el tracto gastrointestinal y náuseas, pero dichas náuseas no tuvieron ningún tipo de efecto a la hora de disminuir el peso.

Teniendo en cuenta todos los artículos anteriormente mencionados, la intervención GLP1-liraglutida/OLZ podría ser una de las mejores opciones farmacológicas si se valora tanto la pérdida de peso como la mejoría de los parámetros metabólicos, ya que hasta donde sabemos es el único tratamiento combinado que la ofrece. Los efectos adversos producidos en el grupo control también fueron mayores que en el grupo intervención, lo que hace suponer que de las opciones barajadas es la que menos problemas causa. Aun así, hace falta más investigación sobre ello, para verificar estos hallazgos y valorar el coste asociado al tratamiento con análogos GLP-1.

También se han realizado estudios con la hormona melatonina con la finalidad de contrarrestar los efectos secundarios de la olanzapina. En concreto, se observaron efectos positivos tanto en la reducción del peso, sobre todo a corto plazo, como también sobre la hipertrigliceridemia. Pese a ello, y curiosamente, la melatonina no fue bien tolerada por algunos pacientes, siendo este el principal motivo del 25% de la tasa de abandono que presenta dicho estudio (13).

A parte de las alternativas previamente mencionadas, cabe destacar los 3 artículos con intervención nutricional, que se centraron en opciones dietéticas como la administración de probióticos (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Enterococcus*). Determinados estudios evidencian que los sujetos obesos tienen significativamente una tasa menor de *Bifidobacterium* en la flora intestinal, lo cual da a especular que los individuos con obesidad tienen una alteración en la microbiota intestinal. El planteamiento de los estudios nutricionales se basa en suplementar con probióticos a los pacientes tratados con olanzapina para regular el aumento de peso.

Un ensayo de doble ciego se centró en la disminución de peso y del apetito con una intervención de 250 mg de probióticos 3 veces al día durante 12 semanas. El hallazgo más relevante fue que a los pacientes a los que se les administraron probióticos aumentaron relativamente menos peso que aquellos a los que no se les suministró. Además, cabe destacar que estos estudios contaron con una tasa de abandono mínima en todos los estudios mencionados, con un 4,29%. (1)

Igualmente cabe destacar otro artículo, compuesto por dos ensayos, que respaldan la eficacia y seguridad del uso de la administración de una dosis de 850 mg de probióticos, además de la

administración de fibra dietética para la atenuación del incremento peso. Aparte, se observaron otros beneficios, como una mejora en el perfil insulínico de los pacientes tratados (3).

Es notorio mencionar la diferencia de dosis de probióticos que hubo entre los dos estudios mencionados anteriormente, podemos observar que, a más dosis, los resultados fueron mayores, tratando más aspectos que no solamente la disminución de peso. No obstante, estos estudios dieron resultados positivos durante las primeras 12 semanas, dando lugar a un estancamiento posterior de esta disminución ponderal (1, 3), por lo que sería interesante realizar una investigación más mantenida en el tiempo sobre sus efectos a largo plazo.

También se consideraron las alternativas educacionales y motivacionales como opción terapéutica. Un ensayo consistió en la realización de entrevistas motivacionales a los pacientes esquizofrénicos y la realización de ejercicio físico mediante un podómetro, dando lugar a unos resultados favorables con un 37,5% más de reducción ponderal en comparación con los pacientes no intervenidos (4).

Esta revisión sistemática presenta ciertas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. En primer lugar, la carencia temporal representa una restricción importante, ya que únicamente se incluyeron estudios publicados en los últimos diez años. Esto podría haber excluido investigaciones previas que aporten información relevante y puede limitar nuestra capacidad para observar tendencias a largo plazo en el tratamiento de la esquizofrenia con olanzapina. Además, la revisión se enfocó exclusivamente a estudios que administran olanzapina en pacientes esquizofrénicos, lo cual restringe la aplicabilidad de los hallazgos a otros antipsicóticos, a diferentes estrategias de tratamiento y a distintas enfermedades donde se utiliza este fármaco. Estas limitaciones subrayan la necesidad de futuras investigaciones que aborden estos aspectos para proporcionar una visión más integral y actualizada sobre las alternativas terapéuticas para el aumento de peso en pacientes tratados con olanzapina.

En conclusión, podemos observar que los artículos con intervenciones farmacológicas son mayoritarios en el campo de la investigación, pero es relevante resaltar que esto no significa que las opciones de intervención dietética tengan menos evidencia científica dado que los resultados fueron favorables. Es importante mencionar la diferencia en la tasa de abandono, siendo ésta mayor en los estudios de intervención farmacológica debido a los efectos adversos que estos medicamentos pueden producir. Cabe destacar también la dificultad para aplicar según qué tratamientos en este tipo de pacientes, por lo que la comodidad que supone la administración de fármacos puede ser una ventaja, si bien siempre se debe priorizar aquella alternativa que sea más saludable. Por lo tanto, en

este trabajo se propone como la intervención más adecuada la aplicación conjunta de métodos dietéticos y educaciones/motivacionales para atenuar el aumento de peso y controlar los parámetros metabólicos alterados por olanzapina en pacientes esquizofrénicos.

REFERENCIAS

1. Drugs.com.Olanzapine.<https://www.drugs.com/search.php?searchterm=olanzapine>. [Consulta: 30 de enero 2024]
2. cima.aemps.es FICHA TECNICA OLANZAPINA CINFA 5 mg COMPRIMIDOS EFG. [Consulta 1 de febrero 2024] https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68828/fichatecnica_68828.html
3. Mayoclinic.org. Esquizofrenia [Consulta 1 de febrero 2024] <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/schizophrenia/symptoms-causes/syc-20354443>
4. National Institute of Mental Health. Schizophrenia. [Consulta 4 de febrero 2024] <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia>
5. Horan WP, Kring AM, Blanchard JJ. Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophr Bull.* 2006 Apr;32(2):259-73. [Consulta 10 de febrero]
6. Antonio Lozano J. Etiopatogenia, síntomas y tratamiento de la esquizofrenia. [Consulta 10 de febrero] <https://www.semanticscholar.org/paper/Etiopatogenia%2C-síntomas-y-tratamiento-de-la-Lozano/757c3c1580f6bcb0f402b51a1404584d1caa1fcd>
7. Fiorillo, A., Sartorius, N. Mortality gap and physical comorbidity of people with severe mental disorders: the public health scandal. *Ann Gen Psychiatry* 20, 52 (2021).
8. Sacristán JA, Gómez JC, Montejo AL, Vieta E, Gregor KJ. Doses of olanzapine, risperidone, and haloperidol used in clinical practice: results of a prospective pharmacoepidemiologic study. EFESO Study Group. *Clin Ther.* 2000 May;22(5):583-99.
9. Aemps.es AE. .:: CIMA :: PROSPECTO ZYPREXA VELOTAB 10 mg COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES. [Consulta 10 de febrero]. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/99125002/P_99125002.html
10. Tamminga C. Agentes antipsicóticos. Manual MSD versión para profesionales. [Consulta 12 de febrero 2024]. <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-psiquiátricos/esquizofrenia-y-trastornos-relacionados/agentes-antipsicóticos>

11. Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintaudi A, Baldini M, Aringhieri S, Fasciani I, Annibale P, Maggio R, Scarselli M. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Mar 8;14(3):238. [Consultado 15 de febrero]
12. Murashita M, Kusumi I, Inoue T, Takahashi Y, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T. L'olanzapina augmenta el nivell de grelina plasmàtica en pacients amb esquizofrènia. *Psiconeuroendocrinología*. Gen 2005;30(1):106-10. [Consultado 15 de febrero]
13. Schoretsantis G, Dubath C, Grosu C, Piras M, Laaboub N, Ranjbar S, Ansermot N, Crettol S, Vandenberghe F, Gamma F, von Gunten A, Plessen KJ, Seifritz E, Conus P, Eap CB. Olanzapine-associated dose-dependent alterations for weight and metabolic parameters in a prospective cohort. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022 Apr;130(4):531-541. [Consultado 19 de febrero]
14. AEMPS. Utilización de medicamentos antipsicóticos en España. [Consultado 20 de febrero] <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrJjoiOTNiYzAwYjktMzI5Zi00NDZkLWJlZTYtZWVlZGY4YjIjZTMwliwidCI6IjJkM2I1MGUwLTZlZjQ0NGViYy05MjQ2LTdkMWNiYjc3MDg5YyIsImMiOiJh9>
15. Bazo-Alvarez JC, Morris TP, Carpenter JR, Hayes JF, Petersen I. Effects of long-term antipsychotics treatment on body weight: A population-based cohort study. *J Psychopharmacol*. 2020 Jan;34(1):79-85. [Consultado 25 de febrero 2024]
16. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinon L, Gal G, Phillip M, Apter A, Weizman R. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Mar;41(3) [Consultado 25 de febrero 2024]
17. Sandhya L, Devi Sreenivasan N, Goenka L, Dubashi B, Kayal S, Solaiappan M, Govindarajalou R, Kt H, Ganesan P. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Olanzapine for Chemotherapy-Related Anorexia in Patients With Locally Advanced or Metastatic Gastric, Hepatopancreaticobiliary, and Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2023 May 10;41(14) [Consultado 3 de Marzo 2024]
18. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, Thapa-Chhetri N, Fornaro M, Gallicchio D, Collantoni E, Pigato G, Favaro A, Monaco F, Kohler C, Vancampfort D, Ward PB, Gaughran F, Carvalho AF, Stubbs B. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017 Jun;16(2) [Consultado 3 de Marzo 2024]

19. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; (150): 1115–1121. [Consultado 3 de Marzo 2024]
20. Correll CU, 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 meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017; (16): 163-180. [Consultado 3 de Marzo 2024]
21. Correll CU, Bitter I, Hoti F, Mehtälä J, Wooller A, Pungor K, et al. Factors and their weight in reducing life expectancy in schizophrenia. *Schizophr Res* 2022; (250):67–75. [Consultado 5 de Marzo 2024]
22. Mari Murashita, Ichiro Kusumi, Takeshi Inoue, Yahito Takahashi, Hiroshi Hosoda, Kenji Kangawa, Tsukasa Koyoma. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2004; (30): 106-110. [Consultado 5 de Marzo 2024]
23. PRISMA. PRISMA 2020 Checklist. PRISMA; 2020. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-checklist> [consulta: 7 de Marzo 2024]

Referencias [figura 4]:

1. Yang, Y., Long, Y., Kang, D. *et al.* Effect of *Bifidobacterium* on olanzapine-induced body weight and appetite changes in patients with psychosis. *Psychopharmacology* 2021; 238: 2449–2457.
2. Daly EJ, Kent JM, Janssens L, et al. Metabolic and body mass parameters after treatment with JNJ-37822681, a novel fast-dissociating D2 receptor antagonist, vs olanzapine in patients with schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry*. 2013;25(3):173-183.
3. Huang J, Kang D, Zhang F, et al. Probiotics Plus Dietary Fiber Supplements Attenuate Olanzapine-Induced Weight Gain in Drug-Naïve First-Episode Schizophrenia Patients: Two Randomized Clinical Trials. *Schizophr Bull*. 2022;48(4):850-859.
4. Methapatara W, Srisurapanont M. Pedometer walking plus motivational interviewing program for Thai schizophrenic patients with obesity or overweight: a 12-week, randomized, controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(4):374-380.
5. Correll CU, Newcomer JW, Silverman B, et al. Effects of Olanzapine Combined With Samidorphan on Weight Gain in Schizophrenia: A 24-Week Phase 3 Study. *Am J Psychiatry*. 2020;177(12):1168-1178.

6. Correll CU, Stein E, Graham C, et al. Reduction in Multiple Cardiometabolic Risk Factors With Combined Olanzapine/Samidorphan Compared With Olanzapine: Post Hoc Analyses From a 24-Week Phase 3 Study. *Schizophr Bull.* 2023;49(2):454-463.
7. Martin WF, Correll CU, Weiden PJ, et al. Mitigation of Olanzapine-Induced Weight Gain With Samidorphan, an Opioid Antagonist: A Randomized Double-Blind Phase 2 Study in Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2019;176(6):457-467.
8. Kahn RS, Silverman BL, DiPetrillo L, et al. A phase 3, multicenter study to assess the 1-year safety and tolerability of a combination of olanzapine and samidorphan in patients with schizophrenia: Results from the ENLIGHTEN-2 long-term extension. *Schizophr Res.* 2021;232:45-53.
9. Kahn RS, Kane JM, Correll CU, Arevalo C, Simmons A, Graham C, et al. Olanzapine/samidorphan in young adults with schizophrenia, schizophreniform disorder, or bipolar I disorder who are early in their illness: Results of the randomized, controlled ENLIGHTEN-early study. *J Clin Psychiatry* 2023; (84).
10. Yagoda S, Graham C, Simmons A, Arevalo C, Jiang Y, McDonnell D. Long-term safety and durability of effect with a combination of olanzapine and samidorphan in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label extension study. *CNS Spectr* 202; (26):383-392.
11. Graham KA, Gu H, Lieberman JA, Harp JB, Perkins DO. Double-blind, placebo-controlled investigation of amantadine for weight loss in subjects who gained weight with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2005;(162):1744–6.
12. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, et al. Effect of Liraglutide Treatment on Prediabetes and Overweight or Obesity in Clozapine- or Olanzapine-Treated Patients With Schizophrenia Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2017;(7):719–728.
13. Amirhossein M Odabbernia, Parvaneh Heidari, Robabeh Soleimani, Abdorasoul Sobhani, Zahra Atrkar Roshan, Shervin Taslimi, Mondana Ashrafi, Muhammad Jafar Modabbernia. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: Randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res.* 2014; (53): 133-140.
14. Poyurovsky, M., Fuchs, C., Pashinian, A. *et al.* Reducing antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study of reboxetine–betahistine combination. *Psychopharmacology* 2013; (226): 615–622.

15. Smith, R.C., Maayan, L., Wu, R. *et al.* Betahistine effects on weight-related measures in patients treated with antipsychotic medications: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 2018; (235): 3545–3558.