

Disturbo bipolare e comorbidità

Bipolar disorder and comorbidity

S. Calossi, A. Fagiolini

Dipartimento Interaziendale di Salute Mentale, Università di Siena, Aziende USL 7 e AOUS Senese

Summary

Bipolar Disorder is a psychiatric illness with a lifetime prevalence of about 2% in the general population and a recurrent course. Bipolar Disorder is one of the most frequent, severe and costly psychiatric diseases, and is associated with high rates of disability and suicidality and with multiple medical and psychiatric comorbidities. It is estimated that at least 50% of patients with Bipolar Disorder meets the criteria for other mental or organic disorders.

Patients with bipolar disorder suffer a disproportionate burden of cardiovascular and endocrine illness compared the general population. While the exact pathogenesis of this excess morbidity

is not completely known, biologic, behavioral, and sociodemographic factors have been identified.

A growing body of evidence suggests that several of the medications that are commonly used to treat bipolar disorder may contribute to comorbid medical illness. While the balance between risks and benefits of medication treatment in bipolar disorder is usually favorable, a thorough knowledge of such risks is imperative. It is paramount to monitor the possible side effects induced by medication treatment, and to prioritize, whenever possible, the use of medications with lower medical risk.

Key words

Bipolar Disorder • Comorbidity • Therapies

Riassunto

Il disturbo bipolare, con una prevalenza lifetime di circa il 2% nella popolazione generale e con un decorso ricorrente, tendente alla cronicità, rappresenta una delle più gravi, frequenti e onerose patologie psichiatriche, caratterizzata da significativi tassi di disabilità, elevata incidenza di suicidalità e multiple comorbidità mediche e psichiatriche.

Revisioni della letteratura stimano che almeno il 50% dei pazienti affetti da disturbo bipolare soddisfa i criteri per altri disturbi mentali o organici, con ovvie ripercussioni sull'inquadramento diagnostico, il trattamento e l'aspetto delle spese sanitarie.

È ormai ampiamente accertato che i soggetti con disturbi psichici in generale e, con schizofrenia e disturbi dell'umore in particolare, incorrono in un rischio di morbidità e mortalità decisamente maggiore rispetto a quello della popolazione generale, soprattutto per malattie cardiovascolari ed endocrine.

Sebbene i meccanismi sottostanti agli alti tassi di mortalità tra i pazienti affetti da disturbo bipolare non siano del tutto chiariti, vengono chiamati in causa fattori biologici, comportamentali e sociodemografici.

Gran parte della letteratura suggerisce che molti dei farmaci che vengono comunemente usati per trattare il disturbo bipolare, possono contribuire alle malattie precedentemente citate.

Mentre l'equilibrio tra rischi e benefici del trattamento farmacologico nel disturbo bipolare è generalmente favorevole, una maggiore conoscenza di questi rischi è indispensabile. In tale ottica risulta evidente quanto sia fondamentale monitorizzare i possibili effetti collaterali indotti dalle terapie e considerare, ogni volta che le condizioni psicopatologiche lo consentano, l'utilizzo di molecole a più basso rischio.

Parole chiave

Disturbo Bipolare • Comorbidità • Terapie

Il disturbo bipolare (DB), con una prevalenza lifetime di circa il 2% nella popolazione generale¹ e con un decorso ricorrente, tendente alla cronicità, rappresenta una delle più gravi, frequenti e onerose patologie psichiatriche, caratterizzata da significativi tassi di disabilità, elevata incidenza di suicidalità e multiple comorbidità mediche e psichiatriche².

Revisioni della letteratura stimano che almeno il 50% dei pazienti affetti da DB soddisfa i criteri per altri disturbi

mentali³ o organici, con ovvie ripercussioni sull'inquadramento diagnostico, il trattamento e l'aspetto delle spese sanitarie.

La presenza di comorbidità, concetto che nasce nell'ambito della medicina generale negli anni '70, ma che trova la sua massima espressione in psichiatria, diventa fondamentale per un eventuale approfondimento delle ipotesi etiopatogenetiche, il giudizio prognostico e, soprattutto, per le relative strategie terapeutiche.

Corrispondenza

Sara Calossi, Dipartimento Interaziendale di Salute Mentale, Servizio Psichiatrico Diagnosi e Cura, "Policlinico Le Scotte", Siena, Italia • Tel. 0577 586276 • E-mail: saracalossi@yahoo.it

I dati allarmanti sulla co-presenza di altri disturbi in pazienti bipolari, provengono sia da grandi studi epidemiologici di comunità, sia da quelli condotti su campioni clinici.

L'*Epidemiologic Catchment Area (ECA)*, del *National Institute of Mental Health*, pur soffrendo di alcuni limiti metodologici legati all'utilizzo di interviste strutturate che raccolgono informazioni retrospettive, ha evidenziato come quasi la metà dei pazienti affetti da DB presenti anche diagnosi di abuso di sostanze, e, in percentuale minore, di disturbi di ansia ⁴⁻⁶.

Tassi elevati di comorbidità nei pazienti con DB sono stati riportati anche dal *National Comorbidity Survey Study (NCS)*, condotto 10 anni dopo l'ECA ⁷ e da vari studi clinici.

Il lavoro effettuato dalla *Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network* su circa 300 pazienti con DB I e II ha evidenziato come il 65% di questi soggetti aveva soddisfatto, in qualche momento della vita, i criteri diagnostici per almeno un altro disturbo di Asse I ⁸, con una più precoce insorgenza dei sintomi affettivi e una prognosi peggiore.

Strakowski et al., in uno studio condotto su pazienti ricoverati e affetti da DB, hanno evidenziato comorbidità psichiatrica del circa 40% e medica generale del 20%, con una maggiore frequenza nel sesso femminile ⁹.

Le patologie psichiatriche più comunemente associate al DB sono i disturbi d'ansia (DA), del comportamento alimentare, il disturbo da deficit di attenzione e iperattività e l'abuso di sostanze e alcool. Quest'ultimo, da una revisione specifica sull'argomento condotta da Cassidy e Carroll ¹⁰, risulta presente nei pazienti bipolari dal 6 al 69%, a seconda delle ricerche e dei campioni esaminati.

Rimane ancora da chiarire se l'abuso di sostanze sia causa o conseguenza del DB, ma certamente l'associazione tra le due patologie determina un aumento dei viraggi affettivi, prolungamento delle fasi intervallari, maggiore prevalenza di disturbi fisici e tentativi di suicidio e peggiore aderenza ai trattamenti ^{11 12}.

Nonostante la presenza di sintomi di ansia sia stata storicamente descritta come una caratteristica fondamentale del DB, solo recentemente gli studi hanno dimostrato in modo sempre più evidente, come la comorbidità prevalente nel DB sembra essere rappresentata proprio dai DA. I sintomi ansiosi spesso precedono e, talora accelerano l'esordio del DB completo, e la loro co-presenza si associa spesso con un'intensificazione marcata della sintomatologia, risposta ai trattamenti incompleta, incremento di abuso di sostanze e maggior rischio di suicidio. Gli studi epidemiologici e clinici sull'argomento hanno evidenziato una maggiore associazione (circa 21%) tra DB, disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) e disturbo di panico (DP) ¹³. La comorbidità di quest'ultimo con il DB sembra determinare un'intensificazione della gravità del quadro clinico complessivo, con maggiore frequenza di sintomi psicotici,

aumento del rischio di suicidio, di rapida ciclicità, e di stati misti e una minore risposta alle terapie con sali di litio ^{14 15}.

Gli studi che hanno esplorato la frequenza di fobia sociale (FS) in campioni di soggetti con DB hanno evidenziato tassi di comorbidità lifetime intorno al 16%, con una maggiore prevalenza di associazione con il DB II ^{64 65}, mentre per quanto riguarda il disturbo post-traumatico da stress (DPTS), i dati dell'ECA hanno dimostrato un'incidenza del 38,8% negli individui con DB di tipo I, con tassi analoghi ad altri studi epidemiologici ¹⁶.

I dati della letteratura, sebbene ancora limitati, concordano nel rilevare significativi tassi di comorbidità trasversale e lifetime tra DB e disturbi della condotta alimentare (DCA) ¹⁷. La natura di questa sovrapposizione è stata oggetto di un ampio dibattito principalmente focalizzato sulle relazioni tra depressione maggiore e DCA, ma più in generale, sulla rilevanza della fenomenica affettiva, sintomatica e sindromica, in corso di anoressia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) e *Binge Eating Disorder (BED)* ^{17 18}. Dal corpo degli studi finora pubblicati emerge che la comorbidità con i DCA in soggetti affetti da DB è significativamente più elevata rispetto a quanto atteso dai dati di prevalenza sulla popolazione generale, ed è associata a un carico maggiore di malattia, e decorso peggiore nel lungo termine ¹⁹. È stata infatti documentata l'associazione tra sintomi dei DCA e obesità, ideazione suicidaria e sintomi affettivi residui ^{20 21}.

In un recente studio, pazienti affetti da DB e DCA, il sottogruppo di pazienti con DCA presentava maggiore gravità della sintomatologia, numero superiore di episodi depressivi in anamnesi, peso corporeo più elevato, maggiore comorbidità con altri disturbi psichiatrici e peggior carico complessivo della malattia ²².

I numerosi parallelismi tra la fenomenica clinica del DB e dei DCA sono testimoniati da disregolazioni del comportamento alimentare, difficoltà a mantenere il peso, alterazioni del tono dell'umore e scarso controllo sui livelli di attività e impulsività.

Non è ancora chiaro se queste caratteristiche riflettano una reale comorbidità, l'effetto patoplastico dei DCA a lungo termine o l'espressione dei meccanismi fisiopatologici comuni ²³.

Di fatto, il DB e i DCA risultano fisiopatologicamente strettamente correlati, con importanti sovrapposizioni sul piano epidemiologico, biologico e di risposta ai trattamenti, e l'area della comorbidità si amplifica quando vengono prese in considerazione le forme subsindromiche dei DCA o, allargando i criteri del DSM-IV, quelle dello "spettro bipolare".

Wildes et al. ²¹ hanno dimostrato elevati tassi di prevalenza lifetime del BED (8,6%) e della BN (11,1%) in un campione di pazienti affetti da DB, con percentuali maggiori di obesità e di altre patologie psichiatriche. Altri studi evidenziano, invece, una stretta correlazione tra DB II

e BN²³, in maniera analoga a quanto osservato per la ciclotimia²⁴.

Se non tempestivamente individuata, l'associazione tra le due sfere patologiche, DB e DCA, può comportare difficoltà nell'inquadramento diagnostico e nell'impostazione terapeutica, con pericolo di cronicizzazione di entrambi i disturbi.

Potenziati indicatori di DCA in pazienti con BD possono essere il rifiuto di assumere uno stabilizzatore dell'umore per paura di ingrassare, rapidi incrementi di peso con o senza trattamento farmacologico, mentre l'esordio precoce di depressione o di un'altra comorbidità di asse I, familiarità per DB, impulsività e scarsa risposta ai trattamenti standard possono essere indicatori di bipolarità in pazienti con DCA.

La comorbidità con i disturbi di personalità può interferire sulla prognosi e sul decorso del DB, modificandone le caratteristiche cliniche, aumentando il rischio suicidario e rendendo più complesso l'approccio terapeutico.

Gli studi clinici volti ad analizzare i rapporti tra diversi disturbi dell'umore (DU) e quelli di Asse II non hanno tuttavia fornito, ad oggi, risultati concordanti e le percentuali di comorbidità variano ampiamente a seconda del campione in esame, della metodologia di indagine e dell'accuratezza diagnostica.

La questione della comorbidità tra disturbo bipolare, d'ansia, della condotta alimentare, del discontrollo degli impulsi, di personalità e dell'abuso di sostanze è com-

plexa e suscettibile di diverse interpretazioni patogenetiche non ancora del tutto chiarite.

È ormai ampiamente accertato che i soggetti con disturbi psichici in generale e, con schizofrenia e DU in particolare, incorrono in un rischio di morbilità e mortalità decisamente maggiore rispetto a quello della popolazione generale²⁵.

Se il suicidio è il principale responsabile degli eccessi di morte non naturale, con il 34% dei decessi nel sesso maschile e il 31% in quello femminile, le malattie fisiche contribuiscono in modo ancora maggiore a ridurre la vita dei nostri pazienti²⁶.

I pazienti affetti da DB sono a elevato rischio di sovrappeso e obesità, soffrono con maggiore frequenza di diabete mellito di tipo II e altre malattie endocrine che contribuiscono al loro elevato rischio di malattie cardiovascolari, spesso determinate o facilitate proprio dai farmaci utilizzati per la cura del disturbo psichiatrico.

I pazienti con DB sono ad alto rischio di incremento ponderale e di altri disturbi metabolici. A tal proposito McElroy²⁷ ha osservato, in soggetti bipolari, una prevalenza di obesità del 25%, mentre Fagiolini et al. del 35% e, in uno studio successivo, del 45%²⁸⁻²⁹ (Fig. 1). Gli stessi autori hanno anche evidenziato, in soggetti affetti da DB, l'allarmante prevalenza della sindrome metabolica (SM) (30-40%)³⁰ (Tab. I).

Vi sono attualmente tre ipotesi etiopatogenetiche per spiegare la stretta associazione esistente tra DB e aumen-

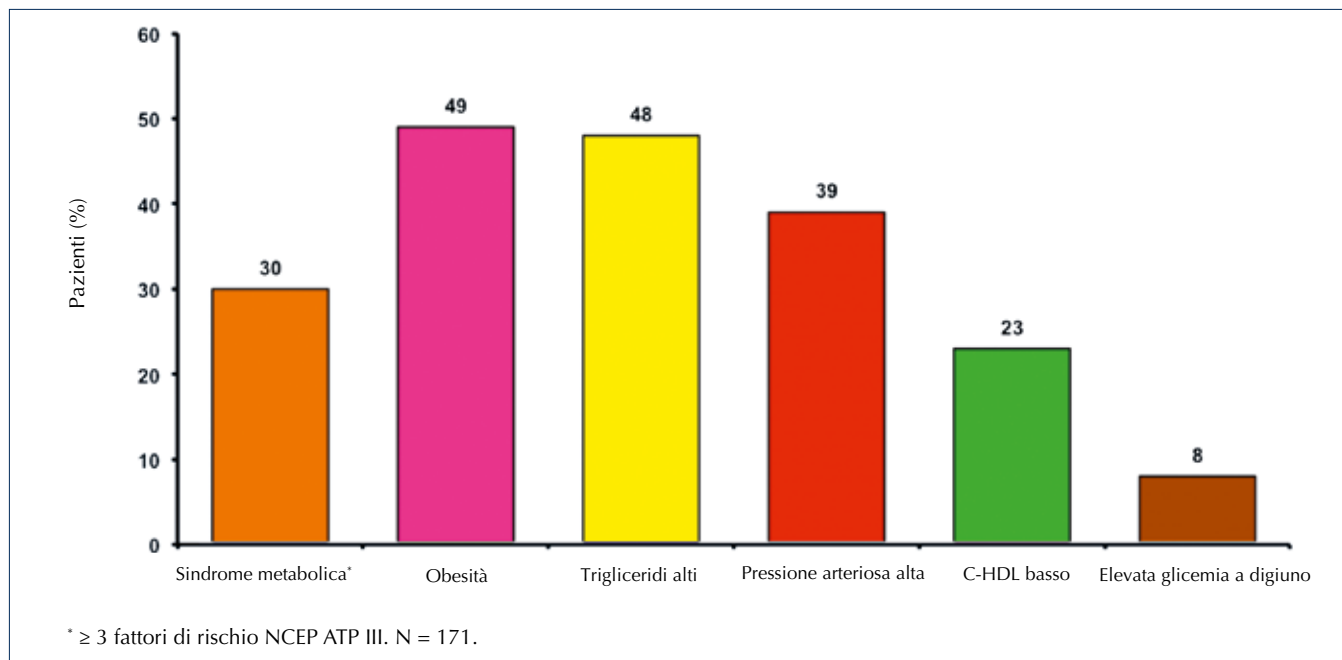


FIGURA 1.

Prevalenza della sindrome metabolica e fattori di rischio in pazienti bipolari (da Fagiolini et al., 2005)²⁹. *Metabolic syndrome prevalence and risk factors in bipolar patients (from Fagiolini et al., 2005)²⁹.*

TABELLA I.

Prevalenza della sindrome metabolica in pazienti con disturbo bipolare (n = 441) (da Fagiolini et al., 2008) ²⁹. *Metabolic syndrome prevalence in patients with bipolar disorder (n = 441) (from Fagiolini et al., 2008) ²⁹.*

Critério	Descrizione	%
MS 1	Circonferenza vita > 102 cm (uomini) o > 88 cm (donne)	51
MS 2	Trigliceridi > 150 mg/dl o in trattamento per il colesterolo	47
MS 3	HDL < 40 mg/dl (uomini) o < 50 mg/dl (donne) o in trattamento per il colesterolo	45
MS 4	Pressione sistolica > 130 mm/Hg e/o diastolica > 85 mmHg o in trattamento per la pressione	55
MS 5	Glicemia digiuno > 100 mg/dl o in trattamento con ipoglicemizzante	19
MS	Almeno tre dei MS 1-MS 5	40

to del peso e delle alterazioni metaboliche. Da una parte i pazienti affetti da DB assumono per lungo tempo terapie psicofarmacologiche, in particolare antipsicotici atipici e stabilizzanti del tono dell'umore, che sono associate ad aumento di peso e allo sviluppo di dislipidemia e diabete, dall'altro adottano stili di vita dannosi come eccessivo introito calorico, scarsa attività fisica, fumo di tabacco e consumo di alcolici, che possono incrementare il rischio cardiovascolare.

Infine, recenti studi ipotizzano una diatesi comune, probabilmente mediata da fattori genetici o da alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

L'associazione tra obesità, alterazioni metaboliche e DU è stabilita da una complessa serie di eventi, nei quali, entrambe le condizioni morbose, rappresentano condizioni multifattoriali che mostrano reciproche influenze. Possiamo affermare che esistono processi biologici (predisposizione genetica o altre disfunzioni biologiche), fattori psicologici e clinici (contesto familiare, fenomenologia dei sintomi depressivi, comorbidità psichiatrica) e fattori sociodemografici che provocano o mantengono il sovrappeso.

Fagiolini et al. ³¹ hanno dimostrato, in pazienti con DB e obesità, maggior numero, gravità e durata degli episodi depressivi e maniacali, più alti tassi di suicidio, tempi più brevi di ricorrenza e peggior funzionamento.

Secondo Beyet et al. ³² il numero delle comorbidità mediche predice significativamente la gravità del DB, così come misurata con la *Clinical Global Impression*, mentre Thompson et al. ³³ hanno dimostrato come l'associazione con una patologia fisica sia connessa con un numero e durata lifetime maggiore e prognosi peggiore degli episodi depressivi in pazienti con DB.

È ampiamente accertato che sia la depressione che il DB costituiscono una condizione predisponente allo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 e favoriscano o accelerino la comparsa di complicazioni.

Cassidy et al. ³⁴ hanno valutato la prevalenza di questa patologia in pazienti ricoverati con DB, dimostrando un numero significativamente maggiore di ricoveri rispetto

ai soggetti non affetti da diabete, mentre Ruzickova et al. ³⁵ hanno dimostrato che i pazienti bipolari con diabete hanno un decorso più cronico, cicli rapidi, e un più basso livello di funzionamento.

Recenti dati epidemiologici e clinici hanno sottolineato una serie di possibili relazioni tra il DB e le malattie cardiovascolari, inclusi la frequente comorbidità, l'elevato tasso di mortalità cardiaca in pazienti depressi, l'influenza negativa della depressione sulla prognosi dei disturbi cardiovascolari, alcune ipotesi patogenetiche di tipo biologico e, non ultimo, la necessità di trattare i pazienti cardiopatici affetti da DU con farmaci efficaci e sicuri.

L'aumento della mortalità generale, e specificatamente di quella dovuta a eventi cardiovascolari, nei soggetti affetti da DB, risulta correlato a svariati fattori di ordine sia comportamentale che biologico. I soggetti affetti da DB presentano infatti un'elevata frequenza di fattori di rischio cardiovascolari quali il fumo, ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, obesità, scarsa compliance e scarsa attività fisica. A questi si aggiunga il ruolo dei fattori biologici come le alterazioni a carico dell'aggregabilità piastrinica, del sistema neurovegetativo, dell'asse HPA e dei meccanismi infiammatori.

Dai primi anni novanta ad oggi sono stati condotti, nella popolazione generale, diversi studi epidemiologici che hanno valutato, con una metodica adeguata, l'impatto della depressione sullo sviluppo di una patologia cardiovascolare in soggetti senza malattie cardiache al baseline. Dai dati a disposizione si può concludere che la depressione gioca un ruolo significativo nello sviluppo dell'arteriopatia coronarica, indipendentemente dagli altri fattori di rischio, e che questo effetto negativo perdura nel tempo ³⁶.

D'altra parte i pazienti con patologia cardiaca hanno un maggior rischio di sviluppare un episodio depressivo rispetto alla popolazione generale, soprattutto in presenza di fattori di rischio quali il sesso femminile, anamnesi psichiatrica familiare e remota positive, precedenti tentativi di suicidio, solitudine, disoccupazione, eventi di vita stressanti e più grave compromissione organica.

Sul piano biologico la possibilità che i DU in generale, e la depressione in particolare, siano un fattore di rischio cardiovascolare è supportata da teorie che hanno trovato ampi riscontri clinici e sperimentali, con l'identificazione di alterazioni della funzionalità piastrinica, della regolazione neurovegetativa del ritmo cardiaco e dei mediatori della flogosi, che costituirebbero il legame tra depressione e rischio cardiovascolare.

L'associazione tra obesità, alterazioni metaboliche e DB è stabilita da una serie complessa di eventi, sostenuti, come già detto precedentemente, da processi biologici (predisposizione genetica, disfunzioni biologiche, trattamenti con farmaci che producono un incremento del peso corporeo), psicologici (contesto familiare, comorbidità psichiatrica) e socio demografici (età, stato socio-economico).

La maggior parte delle comorbidità mediche presenti nei pazienti affetti da DB trova ragione nella co-presenza della SM, entità diagnostica caratterizzata dall'insidiosa combinazioni di patologie che insieme comportano un elevato rischio di eventi cardiovascolari e che comprendono obesità addominale, resistenza insulinica, ipertensione e alterazioni del metabolismo lipidico. La contemporanea presenza di queste condizioni determina un rischio cardiovascolare ben maggiore della semplice somma del rischio di ciascuna delle singole malattie che contribuiscono alla sindrome.

L'indice di massa corporea (IMC) è verosimilmente uno dei più importanti fattori legati a un'augmentata morbidità per cause correlate all'obesità, anche se ancora più importante è l'augmentato deposito centrale di tessuto adiposo. Il grasso viscerale rappresenta, quindi, un importante fattore patologico chiave nel determinare un'augmentata prevalenza di alcune malattie cardiovascolari, nonché dell'insorgenza delle alterazioni tipiche della SM.

Fagiolini et al.²⁹ hanno osservato che un elevato girovita ha una relazione significativa con il punteggio ottenuto alle scale di gravità e funzionalità in individui affetti da DB e hanno sottolineato come una moltitudine di fattori, tra cui l'influenza dei farmaci sul peso corporeo, sul metabolismo lipidico e glucidico, nonché la presenza di sintomi quali un incremento dell'appetito, il rallentamento psicomotorio e il ridotto dispendio energetico, sia responsabile della correlazione tra SM e DU.

La prevalenza della SM nei pazienti affetti da DB ha raggiunto dimensioni allarmanti, con percentuali fino al 40%, e si ipotizza che, a una comune base patofisiologica, contribuiscano fattori genetici e biologici.

Sebbene studi clinici ed epidemiologici suggeriscano che le persone affette da DB hanno una probabilità maggiore di sviluppare aumento ponderale e diabete indipendentemente dai trattamenti ricevuti, studi sugli effetti metabolici degli antipsicotici hanno rilevato che quelli di prima generazione, ma soprattutto gli atipici sono stati associati

ad aumenti significativi di peso, diabete, morte dovuta a cheto acidosi e alterazione del metabolismo lipidico.

Il DB si avvale, oggi, di una ricca gamma di strategie terapeutiche, approvate per una o più fasi del trattamento, ma, per quanto rimangano ancora tanti punti da chiarire, risulta fondamentale, da tutto quanto espresso precedentemente, conoscere le implicazioni mediche, le interazioni e i possibili eventi avversi delle molecole impiegate nella cura di questo grave disturbo.

A differenza della scarsità di studi sugli antipsicotici di vecchia generazione, vi è in letteratura una moltitudine di ricerche sulle sequele metaboliche legate all'uso degli antipsicotici atipici che hanno dimostrato come la maggior parte di questi farmaci siano associati a un significativo incremento del peso corporeo, dislipidemia e diabete mellito. Tali complicanze possono comportare non solo gravi rischi dal punto di vista medico, ma anche un impatto negativo sulla salute mentale.

Diversi sono i fattori che possono contribuire all'aumento di peso e alle suddette conseguenze metaboliche, tra cui fattori ambientali, sensibilità all'insulina, steroidi gonadici, fattori genetici e alterazioni nei sistemi monoaminergici, colinergici e istaminergici³⁸.

L'aumento ponderale e l'adiposità addominale rappresentano il punto centrale dell'etiopatogenesi della SM indotta dagli antipsicotici di seconda generazione, attraverso un meccanismo che include stimolazione dell'appetito, riduzione dell'attività fisica e alterazioni della regolazione metabolica, dovute ad alterazione della sensibilità all'insulina e/o della sua secrezione.

Le differenze osservate sugli effetti metabolici tra i diversi antipsicotici sono dovuti sia alle singole differenze nella struttura molecolare, sia ai diversi effetti che essi hanno sulla secrezione della leptina, un ormone derivato dagli adipociti che regola la secrezione insulinica e il metabolismo energetico.

La review di Allison et al.³⁹ (Fig. 2) ha esaminato l'aumento di peso con vecchi e nuovi neurolettici in 81 trial clinici, dimostrando come, tra gli antipsicotici di seconda generazione, clozapina e olanzapina rispondono del maggior incremento ponderale, ziprasidone e aripiprazolo del minor incremento. Questi risultati sono stati confermati anche da studi più recenti⁴⁰.

L'efficacia dell'olanzapina, sia nella fase acuta che in quella di mantenimento del DB, è da anni ampiamente documentata^{41,42}, ma la molecola è responsabile di alti rischi metabolici, soprattutto nelle terapie a lungo termine.

Koro et al.⁴³, in un campione di quasi ventimila persone affette da schizofrenia, hanno osservato che l'uso di olanzapina si associava con un aumento quasi quintuplicato di probabilità di sviluppare iperlipidemia rispetto a chi non assumeva antipsicotici ($p < 0,001$), mentre tale aumento era di tre volte tanto rispetto ai soggetti che avevano ricevuto antipsicotici tipici ($p < 0,001$).

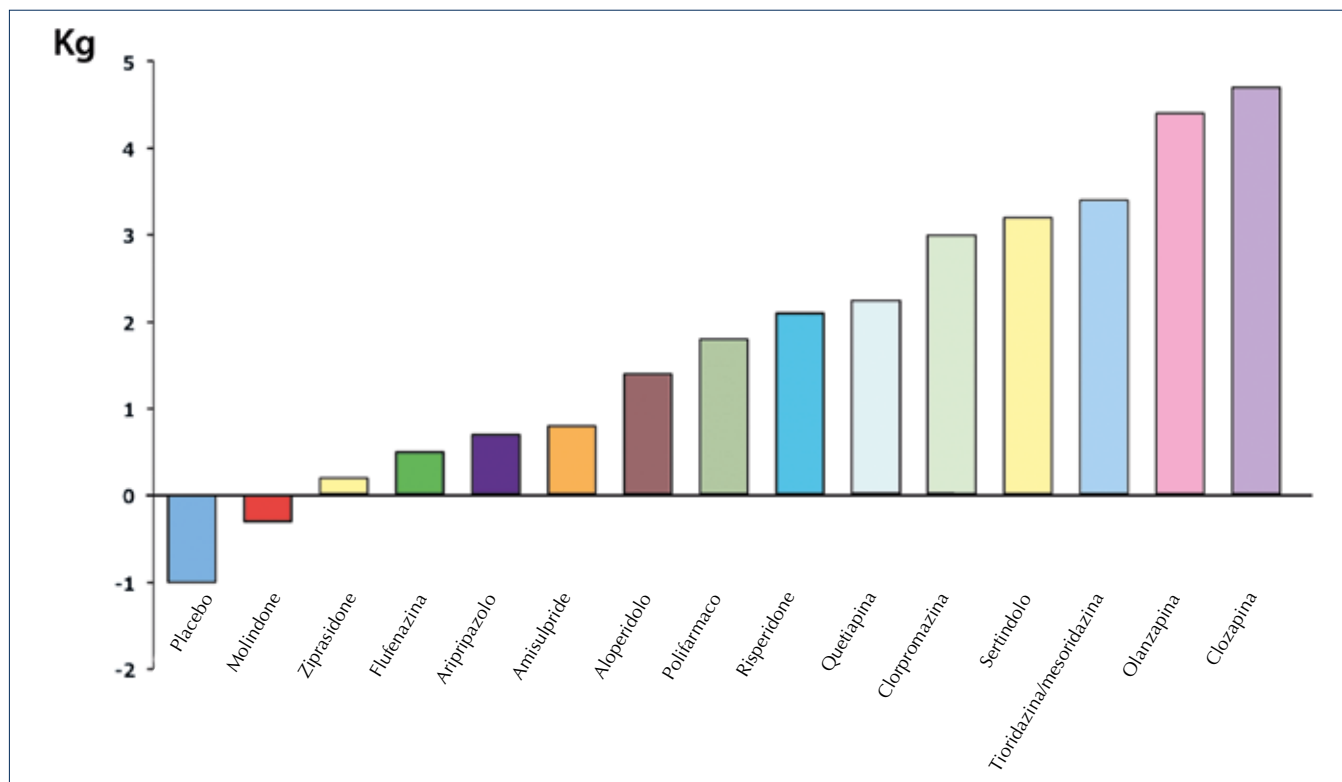


FIGURA 2.

Variazione di peso con gli antipsicotici (10 settimane) (adattato con permesso da Allison et al., 1999)³⁹. *Weight change with antipsychotics (10 weeks) (adapted with permission from Allison et al., 1999)³⁹.*

Inoltre, case report, studi clinici prospettici e retrospettivi coinvolgono la molecola anche nel determinare o esacerbare un diabete di tipo II. Koller e Doraiswamy⁴⁴ hanno documentato 237 casi di soggetti trattati con olanzapina che presentavano iperglicemia, la maggior parte dei quali (73%) si erano osservati entro 6 mesi dall'inizio della terapia. Il 78% dei pazienti era migliorato con la sospensione o con la riduzione della dose della molecola ma l'iperglicemia si era poi ripresentata nell'80% dei soggetti che avevano assunto di nuovo il farmaco.

Newcomer et al.⁴⁵ hanno effettuato il test di tolleranza al glucosio su un gruppo di controlli sani e soggetti schizofrenici non diabetici trattati rispettivamente con clozapina, olanzapina, risperidone, o antipsicotici tipici, osservando che i pazienti trattati con clozapina ed olanzapina erano quelli che presentavano l'aumento più marcato della glicemia.

Anche la clozapina, talvolta utilizzata nel trattamento dei pazienti bipolari resistenti, espone i pazienti a un alto rischio di incremento ponderale, diabete e dislipidemia. Solo pochi studi e alcuni case report hanno valutato il rischio di diabete indotto da risperidone, suggerendo comunque che il rischio di diabete o iperlipidemia per questo farmaco è basso⁴⁶.

La quetiapina, pur essendo strutturalmente correlata alla clozapina e all'olanzapina, ha mostrato una minore propensione a determinare aumento di peso e a determinare alterazioni del metabolismo lipidico⁴⁷.

L'aripiprazolo è causa improbabile di diabete ed è associato con tassi relativamente bassi di aumento di peso e dislipidemia⁴⁸. Studi controllati con placebo, in pazienti che presentavano mania acuta, non hanno mostrato significative differenze nelle variazioni di peso medio tra aripiprazolo (0 kg) e placebo (-0,2 kg)³⁴. La media dell'aumento ponderale in pazienti con DB trattati con aripiprazolo che hanno partecipato a uno studio controllato randomizzato di 26 settimane, in doppio cieco verso placebo, è stata di $0,5 \pm 0,8$ kg, ma la differenza tra i soggetti trattati con aripiprazolo e quelli con placebo non è stata statisticamente significativa, così come non sono state osservate differenze significative per la valutazione della glicemia a digiuno e i livelli di colesterolo⁴⁹.

Inoltre, studi in pazienti che passano da altri antipsicotici atipici ad aripiprazolo hanno dimostrato una riduzione del peso corporeo e il miglioramento di altri parametri metabolici⁵⁰.

Anche il trattamento con ziprasidone è associato con basso rischio metabolico⁵¹. Stimmel et al.⁵¹ hanno esa-

minato 3834 pazienti che avevano ricevuto ziprasidone e non hanno segnalato alcun caso di diabete mellito o di necessità di trattamento per iperglicemia. Gli studi a breve termine sui dati di laboratorio hanno mostrato con misurazioni casuali che l'incidenza di anormale innalzamento di glucosio è stata la stessa per ziprasidone e per i gruppi di confronto cui era stato somministrato placebo (8%). Inoltre, in modo simile ad aripiprazolo, è stato dimostrato che il passaggio da un altro antipsicotico atipico a ziprasidone comporta spesso una riduzione del peso corporeo e di altri effetti metabolici⁵².

Considerato per molti anni il gold standard nel trattamento del BIP, il litio ha molti studi che ne confermano l'efficacia sia nella fase acuta^{53 54} che nella terapia di mantenimento della mania^{55 56}. Questa indispensabile molecola non è però scevra, oltre che dai noti possibili effetti tossici sulla funzionalità renale e tiroidea, da un incremento ponderale, osservato dal 30 al 65% dei pazienti che assumono tale farmaco⁵⁷. Per quanto non siano ancora chiariti i meccanismi con i quali il litio induca l'aumento di peso, sono state suggerite varie ipotesi, tra cui l'edema⁵⁸, un effetto diretto sui carboidrati⁵⁹ e sul metabolismo dei grassi⁶⁰, l'ipotiroidismo litio-indotto, e l'aumento dell'appetito.

Anche il valproato è associato a un significativo rischio di incremento ponderale, dovuto sia a una maggiore assunzione di cibo, sia alla riduzione delle spese energetiche e a un più basso metabolismo.

Una revisione dei dati della letteratura sull'aumento di peso indotto da valproato mostra che fino al 71% dei pazienti con epilessia trattati con tale anticonvulsivante acquista peso⁶¹. Pylvänen et al.⁶² hanno comparato pazienti trattati in monoterapia con acido valproico, a controlli sani, rispetto alle differenze dopo il digiuno notturno di glucosio plasmatico, dell'insulina sierica, della proinsulina, e delle concentrazioni di peptide C. I soggetti trattati presentavano, dopo il digiuno, iperinsulinemia ($p < 0,001$), mentre gli altri parametri presi in considerazione non risultavano significativamente più elevate rispetto ai controlli.

Per quanto riguarda la carbamazepina (CBZ), la maggior parte degli studi pubblicati ha evidenziato un aumento di peso relativamente basso (dal 2,5 al 14% dei pazienti con epilessia) nei pazienti trattati con tale molecola⁶³, mentre lo stesso farmaco può interferire con la concentrazione ematica di colesterolo, dell'apolipoproteina B (apoB), delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e dei trigliceridi⁶⁴.

La lamotrigina può causare un lieve aumento di peso, mentre studi controllati con topiramato in monoterapia o come terapia aggiuntiva a litio o valproato⁶⁵ hanno segnalato significative diminuzioni del peso e dell'indice di massa corporea.

Da quanto sopra esposto risulta evidente quanto sia im-

portante valutare, in tutti i pazienti bipolari, l'anamnesi personale e familiare per malattie cardiovascolari, dislipidemia, intolleranza al glucosio, e presenza di stili di vita rischiosi.

Le valutazioni basali dovrebbero, inoltre, includere la misurazione del peso, della circonferenza vita, della pressione arteriosa, della glicemia a digiuno e dell'assetto lipidico.

Gli esperti dell'*American Diabetes Association* hanno raccomandato il monitoraggio del peso corporeo, della circonferenza vita, dei lipidi sierici e di glucosio a digiuno al momento dell'inizio del trattamento antipsicotico e, successivamente, regolarmente a intervalli programmati⁶⁷. Una diminuzione dell'apporto calorico giornaliero, con aumento dell'esercizio fisico e una consulenza da un dietologo, dovrebbero essere raccomandati a qualsiasi paziente che ha aumentato o sta aumentando il suo peso, mentre la possibilità di cambiare i farmaci dovrebbe essere presa in considerazione per ogni paziente che mostri un incremento ponderale superiore al 5-7% del suo peso corporeo. Inoltre dovrebbe essere considerato un approccio integrato multiprofessionale, soprattutto con dietologi, nutrizionisti, internisti e altri medici specialisti, soprattutto quando è richiesta politerapia con farmaci per l'obesità, iperlipidemia e diabete.

I pazienti affetti da DB hanno, come abbiamo precedentemente descritto, alti tassi di comorbidità psichiatrica, e organica, responsabili, insieme ad altri aspetti di questa grave patologia, della minore aspettativa di vita dei soggetti che ne sono affetti. In tale ottica risulta evidente quanto sia fondamentale monitorizzare i possibili effetti collaterali indotti dalle terapie e considerare, ogni volta che le condizioni psicopatologiche lo consentano, l'utilizzo di molecole a più basso rischio.

Conflitti di interesse

Il prof. Fagiolini ha ricevuto grant di ricerca e/o è stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati da Angelini, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Lundbeck, Pfizer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, InnovaPharma, Janssen-Cilag, Novartis, Otsuka, Sigma tau, Sanofi Aventis.

La dott.ssa Sara Calossi ha ricevuto grant di ricerca e/o è stata consulente e/o relatrice in simposi sponsorizzati da Angelini, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Lundbeck, Pfizer, Eli Lilly, GlaxoWellcome, Innovapharma, Janssen-Cilag, Novartis, Sanofi Aventis.

Bibliografia

- 1 Schaffer A, Cairney J, Cheung A, et al. *Community survey of bipolar disorder in Canada: lifetime prevalence and illness characteristics*. Can J Psychiatry 2006;51:9-16.
- 2 Swann AC. *What is bipolar disorder?* Am J Psychiatry 2006;163:177-9.

- 3 Robert MA, Hirschfeld MD, Lana A, et al. *Bipolar Disorder. Costs and Comorbidity*. Am J Manag Care 2005;11(Suppl):S85-90.
- 4 Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. *Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study*. JAMA 1990;264:2511-8.
- 5 Chen YW, Dilsaver SC. *Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey*. Am J Psychiatry 1995;152:280-2.
- 6 Chen YW, Dilsaver SC. *Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders*. Psychiatry Res 1995;59:57-64.
- 7 Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, et al. *The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey*. Psychol Med 1997;27:1079-89.
- 8 McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T. *Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder*. Am J Psychiatry 2001;158:420-6.
- 9 Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, et al. *Comorbidity in mania at first hospitalization*. Am J Psychiatry 1992;149:554-6.
- 10 Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. *Substance abuse in bipolar disorder*. Bipolar Disord 2001;3:181-8.
- 11 Chengappa KN, Levine J, Gershon S, et al. *Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry*. Bipolar Disord 2000;2:191-5.
- 12 Krishnan KR. *Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder*. Psychosom Med 2005;67:1-8.
- 13 Feske U, Frank E, Mallinger AG, et al. *Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder*. Am J Psychiatry 2000;157:956-62.
- 14 Young LT, Cooke RG, Robb JC, et al. *Anxious and non-anxious bipolar disorder*. J Affect Disord 1993;29:49-52.
- 15 Pini S, Abelli M, Mauri M, et al. *Clinical correlates and significance of separation anxiety in patients with bipolar disorder*. Bipolar Disord 2005;7:370-6.
- 16 Cassano GB, Rossi NB, Pini S. *Comorbidity of depression and anxiety*. In: Kasper S, Den Boer JA, editors. *Handbook of Depression and Anxiety. A biological Approach*. 2^a edizione rivista ed ampliata. New York: Marcel Dekker 2003.
- 17 Ramacciotti CE, Coli E, Paoli R, et al. *The relationship between binge eating disorder and non-purging bulimia nervosa*. Eat Weight Disord 2005;10:8-12.
- 18 Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A. *Prevalence and correlates of eating disorder co-morbidity in patients with bipolar disorder*. Psychiatry 2004;12;140-5.
- 19 Fornaro M, Perugi G, Gabrielli F, et al. *Lifetime co-morbidity with different subtypes of eating disorder in 148 females with bipolar disorders*. J Affect Disord 2010;121:147-51.
- 20 McElroy SL, Frye MA, Suppes T, et al. *Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2002;63:207-13.
- 21 Wildes JE, Marcus MD, Gaskill JA, et al. *Depressive and manic-hypomanic spectrum psychopathology in patients with anorexia nervosa*. Compr Psychiatry 2007;48:413-8.
- 22 Lewinshon PM, Striegel-Moore RH, Seeley JR. *Epidemiology and natural course of eating disorder in young woman from adolescence to young adulthood*. J Am Acad Child Adolesc psychiatry 2000;39:1284-92.
- 23 McElroy SL, Kotwal R, Keck PE Jr, et al. *Comorbidity of bipolar disorder and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulation?* J Affect Disord 2005;86:107-27.
- 24 Perugi G, Akiskal HS. *The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol and binge eating connection in bipolar II and related conditions*. Psychiatr Clin North Am 2002;25:713-37.
- 25 Brawn S. *Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis*. Br J Psychiatry 1997;171:502-8.
- 26 Vaan Gaal LF. *Long-term health considerations in schizophrenia: metabolic effects and the role of abdominal adiposity*. Eur Neuropsychopharmacol 2005;16:S142-8.
- 27 McElroy SL, Frye MA, Suppes T, et al. *Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar I disorder*. Am J Psychiatry 2003;160:112-7.
- 28 Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, et al. *Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder*. Am J Psychiatry 2003;160:112-7.
- 29 Fagiolini A, Frank E, Scott JA, et al. *Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians*. Bipolar Disorder 2005;7:424-30.
- 30 Fagiolini A, Frank E, Turkin S, et al. *Metabolic syndrome in 411 patients with bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2008;69:678-9.
- 31 Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, et al. *Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder*. Am J Psychiatry 2003;160:112-7.
- 32 Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K, et al. *Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population*. Neuropsychopharmacology 2005;30:401-4.
- 33 Thompson WK, Kupfer DJ, Fagiolini A, et al. *Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute phase data from a randomized controlled trial*. J Clin Psychiatry 2006;67:783-8.
- 34 Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. *Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients*. Am J Psychiatry 1999;156:1417-20.
- 35 Ruzickova M, Slaney C, Garnham J, et al. *Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus*. Can J Psychiatry 2003;48:458-61.
- 36 Norra C, Skobel EC, Arndt M, et al. *High impact of depression in heart failure: early diagnosis and treatment options*. Int J Cardiol 2008;125:220-31.
- 37 Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, et al. *Obesity among those with mental disorders. A National Institute of Mental Health meeting report*. Am J Prev Med 2009;36:341-50.
- 38 Kishi T, Horiguchi J. *Psychiatric disorders and neural mechanisms underlying energy intake and expenditure: a review*. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi 2003;23:197-203.

- ³⁹ Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. *Anthypsicotic -induced weight gain. A comprehensive research synthesis.* Am J Psychiatry 1999;156:1686-96.
- ⁴⁰ Casey DE. *Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders.* Am J Med 2005;118(Suppl 2):15S-22.
- ⁴¹ Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, et al. *Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group.* Am J Psychiatry 1999;156:702-9.
- ⁴² Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, et al. *Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania.* Am J Psychiatry 2007;164:1547-56.
- ⁴³ Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. *An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients.* Arch Gen Psychiatry 2002;59:1021-6.
- ⁴⁴ Koller EA, Doraiswamy PM. *Olanzapine-associated diabetes mellitus.* Pharmacotherapy 2002;22:841-52.
- ⁴⁵ Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, et al. *Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia.* Arch Gen Psychiatry 2002;59:337-54.
- ⁴⁶ Melkersson KI, Dahl ML. *Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses.* Psychopharmacology (Berl) 2003;170:157-66.
- ⁴⁷ Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, et al. *A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents.* J Child Adolesc Psychopharmacol 2001;11:415-42.
- ⁴⁸ 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.* Diabetes Care 2004;27:596-601.
- ⁴⁹ Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, et al. *A placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder.* J Clin Psychiatry 2006;67:626-37.
- ⁵⁰ Casey DE, Carson WH, Saha AR, et al. *Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study.* Psychopharmacology (Berl) 2003;166:391-9.
- ⁵¹ Stimmel GL, Gutierrez MA. *Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia.* Clin Ther 2002;24:21-37.
- ⁵² Weiden PJ, Simpson GM, Potkin SG, et al. *Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia.* J Clin Psychiatry 2003;64:580-8.
- ⁵³ Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. *Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Dapakote Mania Study Group.* JAMA 1994;271:918-24.
- ⁵⁴ Bowden CL, Grunze H, Mullen J, et al. *A randomized, double-blind, placebo controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder.* J Clin Psychiatry 2005;66:111-21.
- ⁵⁵ Burgess S, Geddes J, Hawton K, et al. *Lithium for maintenance treatment of mood disorder.* Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CDOO3013.
- ⁵⁶ Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. *Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta analysis of randomized controlled trials.* Am J Psychiatry 2004;161:217-22.
- ⁵⁷ Chengappa KN, Chalasani L, Brar JS, et al. *Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review.* Clin Ther 2002;24:1576-84.
- ⁵⁸ Vestergaard P, Amdisen A, Schou M. *Clinically significant side-effects of lithium treatment. A survey of 237 patients in long-term treatment.* Acta Psychiatr Scand 1980;62:193-200.
- ⁵⁹ Mellerup ET, Thomsen HG, Bjorum N, et al. *Lithium, weight gain and serum insulin in manic-depressive patients.* Acta Psychiatr Scand 1972;48:332-6.
- ⁶⁰ Birnbaumer L, Pohl SL, Rodbell M. *Adenyl cyclase in fat cells. 1. Properties and the effects of adrenocorticotropin and fluoride.* J Biol Chem 1969;244:3468-76.
- ⁶¹ Jallon P, Picard F. *Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review.* Drug Saf 2001;24:969-78.
- ⁶² Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, et al. *Characterization of insulin secretion in valproate-treated patients with epilepsy.* Epilepsia 2006;47:1460-4.
- ⁶³ Jallon P, Picard F. *Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review.* Drug Saf 2001;24:969-78.
- ⁶⁴ Weisler RH, Keck PE, Swann AC, et al.; SPD417 Study Group. *Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial.* J Clin Psychiatry 2005;66:323-30.
- ⁶⁵ Sachs G, Bowden C, Calabrese JR, et al. *Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder.* Bipolar Disord 2006;8:175-81.
- ⁶⁶ Kushner SF, Khan A, Lane R, et al. *Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials.* Bipolar Disord 2006;8:15-27.
- ⁶⁷ 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.* Diabetes Care 2004;27:506-601.