ARTICOLO ORIGINALE
ORIGINAL ARTICLE

Rapporti fra spettro bipolare, disturbi della condotta alimentare e obesità

Eating disorders, obesity and bipolar spectrum

C. SANNA PASSINO[*]
G. PERUGI[**] [***]

[*] Dipartimento di Salute Mentale, Ospedale "San Paolo", Milano; [**] Dipartimento di Psichiatria, NFB, Università di Pisa; [***] Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Carrara-Pisa

Key words

Mood disorders • Bipolar II • Eating disorders • Obesity • Bulimia nervosa • Anorexia • Metabolic syndrome

Correspondence: Dr. Giulio Perugi, Dipartimento di Psichiatria, via Roma 67, 56100 Pisa, Italy
Tel. +39 050 835414
Fax +39 050 21581
E-mail: gperugi@psico.med.unipi.it

Summary

Objectives
To review current literature on the complex relationships between Bipolar Disorder (BD), Eating Disorders (EDs) and Obesity.

Methods
PubMed search publications over the last 10 years with key words: eating disorders, bulimia, anorexia nervosa, binge eating disorder, obesity and Bipolar Disorder. Manual research for previous relevant papers and chapters of books.

Results
Co-morbidity between BD and EDs is very common in clinical practice and it is probably underestimated in epidemiological studies conducted with structured diagnostic interviews. Reviewed data indicate a significant clinical, biologic, and treatment response overlap between EDs and BD especially when soft symptoms of either spectrum disorders are considered, suggesting that the two disorders may share a common diathesis. Obesity, which may be a possible complication of this co-morbidity, also shows interesting overlapping areas with these two disorders. Considerable non-affective psychopathology has also been reported in patients with EDs, especially in bulimics. These include alcohol or substance abuse/dependence, panic disorder, phobias, and obsessive-compulsive symptoms. This wide range of co-morbidity is seen not only in ED populations, but also in BP-II patients without EDs. Although this complex co-morbidity does not appear to be coincidental, the precise relationship between these disorders is not clear. Mood instability usually precedes the onset of ED, suggesting an important role of bipolar spectrum disorder in the development and course of the eating behaviour disorder. Many patients with EDs report binging in an attempt to improve their mood, which may decrease anxiety and depression. Patients with Bipolar II disorder are unusually reactive to changes in their environment and they often attempt to improve their low mood with food, alcohol, drugs, exercise, and/or sexual activity, in a more or less unconscious way. These abnormal behaviours could be seen as developing into persistent addictive states or abnormally motivated behaviours, under the influence of the mood disorder.

Conclusion
Recognizing the co-occurrence of an eating disorder and a bipolar spectrum disorder has important pathogenetic, clinical and therapeutic implications. In our opinion, the recognition of a broad spectrum of conditions presenting as a cyclothymic-anxious-sensitive disposition, with mood reactivity and interpersonal sensitivity, and ranging from mood, anxiety, impulse control and eating disorders, will greatly enhance both clinical practice and research endeavours. Further perspective studies are needed in order to establish the relationships between BD, EDs and obesity both in clinical features and therapeutic response.

Introduzione

Nel Disturbo Bipolare (DB), la comorbidità con altri disturbi mentali sembra rappresentare la regola e non l'eccezione. Nonostante le associazioni con i disturbi d'ansia e da uso di sostanze [1-3] siano le più frequenti e documentate, fra le categorie diagnostiche che possono presentarsi in comorbidità con lo spettro bipolare vi sono anche i disturbi della condotta alimentare (DCA) [4-9]. Questo tipo di associazione è stata, tuttavia, meno indagata, nonostante l'evidenza di elementi psicopatologici in comune quali impulsività, suicidalità, abuso di sostanze, labilità emotiva e ciclicità [10] e l'ampia sovrapposizione con gli stessi di-

sturbi mentali, in primo luogo ansia ed uso di sostanze [11 12].
Partendo da una rassegna della letteratura recente sull'argomento, nelle pagine che seguono verranno descritte le caratteristiche della comorbidità dello spettro bipolare con i DCA e le implicazioni patogenetiche, cliniche e terapeutiche che ne derivano. Un discorso a parte sarà fatto per l'obesità che rappresenta una possibile complicazione di questa comorbidità, con aree di sovrapposizione interessanti sul piano clinico ed implicazioni terapeutiche importanti.

Spettro bipolare e DCA

Studi Epidemiologici

Gli studi epidemiologici sulla prevalenza nella popolazione generale del DB [13-17] e dei DCA [13 18-21] indicano che entrambi sono comuni, in particolare quando vengono esplorate le forme attenuate e quelle subsindromiche. Pochissimi studi di comunità hanno preso in considerazione la prevalenza corrente e *lifetime* delle due categorie di disturbi in comorbidità. Come vedremo, è stato evidenziato un ampio range di sovrapposizione, dall'1 al 26% circa, a secondo dei criteri utilizzati. Infatti, quando vengono impiegati criteri diagnostici ristretti (DSM-III-R [22] o DSM-IV [23]) le percentuali di sovrapposizione fra le due categorie diagnostiche risultano minime, il contrario si osserva quando ci si riferisce a criteri allargati. Numerosi studi hanno, tuttavia, dimostrato che, sia nell'ambito del DB che dei DCA, i pazienti con forme subsindromiche sono spesso altrettanto compromessi rispetto a quelli con quadri più gravi [3 17 24]. Per questo motivo appare ragionevole, insieme agli studi che usano criteri restrittivi, tenere in considerazione anche gli studi che utilizzano criteri allargati [25].
Fogarty et al. [26] hanno riportato dati relativi alla prevalenza di Anoressia Nervosa (AN) in 3.258 studenti universitari da 18 anni in poi. Non è stata osservata alcuna comorbidità né nei soggetti con almeno un episodio di mania lifetime, né in quelli che avevano avuto depressione, non era però stato valutato lo spettro bipolare né altri tipi di DCA. Lewinsohn et al. [27] hanno analizzato i dati relativi a 891 studenti delle scuole medie superiori, utilizzando i criteri del DSM-IV per i DCA e del DSM-III-R per il DB ed hanno considerato anche le forme "sottosoglia". In questo studio i soggetti che soddisfacevano i criteri per i DCA rispetto a quelli con sintomi "sottosoglia" avevano una incidenza di malattia maniaco depressiva comparabile al gruppo senza DCA, tuttavia la presenza di sintomi dello spettro bipolare era molto elevata in entrambi i casi (21,7 e 26,3% rispettivamente). Wittchen et al. [28] hanno valutato 3021 individui fra adolescenti e giovani adulti, riportando una prevalenza aumentata di DCA nei soggetti con ipomania o con depressione maggiore, ma non in quelli con mania. Angst [3] ha riportato dati relativi alla comorbidità dell'ipomania, distinta in 4 sottotitpi: secondo i criteri del DSM-IV, breve e ricorrente, breve e sporadica, sintomi maniacali. In 4547 soggetti provenienti dalla popolazione generale ha osservato una prevalenza elevata di *binge eating* in tutti i sottotipi di ipomania, in particolare il tasso maggiore era nella ipomania breve e ricorrente (22%).
Da queste indagini viene confermato come le forme bipolari II attenuate e quelle di tipo ciclotimico abbiano ampi margini di associazione con i DCA, sia nella forma piena che in quella subsindromica. In particolare l'ipomania si presenta spesso associata a comportamenti alimentari caratterizzati da episodi di abbuffate (*binge eating*).

Studi Clinici

Diversi studi hanno esplorato la co-presenza di AN, bulimia nervosa (BN) ed, in misura minore, disturbo da alimentazione incontrollata (BED) e disturbi dell'umore in setting clinici ambulatoriali o in regime di ricovero, usando scale di valutazione strutturate e criteri diagnostici operativi. Nessuna di queste indagini ha, però, preso in considerazione contemporaneamente l'intero spettro bipolare e dei DCA.
Per quanto riguarda AN e BN, nelle casistiche cliniche di bipolari sono state riscontrate percentuali di comorbidità maggiori rispetto alla prevalenza delle due diagnosi sommate nella popolazione generale: 5,9% [8]; 6,4% [29]; 7,3% [30]; 8,5% [31]. Alcuni studi hanno valutato esclusivamente la BN. Strakowski et al. [32] hanno valutato 41 donne bipolari al primo episodio maniacale e hanno trovato che il 7,3% aveva la BN. In uno studio successivo dello stesso autore con una casistica ampliata a 60 pazienti, la percentuale di soggetti affetti anche da BN era del 6,6% [33]. Vieta et al. [34] su 162 pazienti bipolari I ambulatoriali ha evidenziato che 2,3% avevano anche la BN.
Nell'unico studio sul BED, Krüger et al. [7] hanno valutato 61 soggetti bipolari I e II in fase eutimica ed hanno trovato che 13% erano affetti anche da BED, secondo i criteri del DSM-IV, il 37,7% aveva *binge* ricorrenti ed il 25% circa un BED subsindromico; infine, 10 soggetti avevano abbuffate notturne.
Gli studi che hanno verificato la presenza di bipolarità nei DCA sono stati suggeriti dall'osservazione di sintomi depressivi [35] e suicidalità [36 10] sia nei pazienti con AN, che in quelli con BN. Tutti gli studi che hanno utilizzato interviste strutturate hanno individuato una prevalenza attuale dei vari sottotipi di disturbo bipolare molto elevata, ma la prevalenza lifetime variava, anche in questo caso, con l'impiego di criteri più o meno restrittivi per lo spettro bipolare. Così alcuni studi hanno avuto risultati negativi: come Bushnell [37] che su 25 donne con BN non ha trovato alcun

episodio maniacale, oppure Specker et al. [38] per il quale nessuna delle 43 donne obese con BED valutate aveva un DB contro l'1,7% dei controlli. Altri studi sono risultati estremamente positivi. Simpson et al. [5], ad esempio, hanno trovato che il 63% di 22 pazienti ospedalizzate con AN aveva anche un qualche DB (DB I = 5%, DB II = 59%). Considerando anche la depressione unipolare il totale dei soggetti affetti da un qualche disturbo dell'umore arrivava all'86% (19 soggetti su 22). Altri hanno riscontrato percentuali intermedie: 8,3% [39], 14,5% [40]; 18,5% [41]. Infine Piran et al.[42] hanno valutato 47 donne con BN confrontandole con 28 controlli non psichiatrici, tutte erano ciclotimiche ed 6,4% erano bipolari.
Anche la variabilità dei dati sopra riportati sta ad indicare diversità metodologiche in relazione all'uso dei criteri utilizzati. In generale si conferma che il disturbo bipolare II e le forme subsindromiche dei disturbi dell'umore sono quelle che presentano il tasso più alto di comorbidità con l'AN e la BN, il BED invece può essere associato sia al DB I che al DB II.

Sovrapposizioni cliniche tra DB e DCA

Tra disturbi dello spettro bipolare e DCA esistono ampie aree di sovrapposizione sintomatologica. Queste comprendono le modificazioni nel comportamento alimentare, le oscillazioni di peso e dimensioni psicopatologiche quali labilità emotiva e reattività dell'umore, ciclicità ed impulsività, sintomi neurovegetativi inversi e depressione atipica. Inoltre, i due disturbi condividono *pattern* di decorso, comorbidità, elementi della storia familiare e la risposta ad alcuni trattamenti farmacologici. Un'altra somiglianza interessante è determinata dal fatto che entrambi i disturbi aderiscono bene ad un modello di "spettro", in quanto si presentano come un continuum psicopatologico di sindromi cliniche diverse sottese da elementi patogenetici comuni, di gravità variabile che, tuttavia, possono comportare compromissione funzionale anche a livelli subclinici (Tab. I).

Alterazioni del comportamento alimentare ed oscillazioni di peso come sintomi del DB

Le alterazioni nel comportamento alimentare e le variazioni di peso corporeo (PC) rappresentano le caratteristiche tipiche dei DCA [21 43-45]. Anche il DB presenta disturbi dell'alimentazione e della regolazione del PC. Di solito, mania e depressione melanconica sono associati ad iporessia, anoressia e perdita di peso [46 47], mentre la depressione atipica presenta iperfagia, riduzione del senso di sazietà ed incremento ponderale [48 49]. Numerosi pazienti con DB sono sovrappeso ed obesi [50-52]. Altri disturbi che possono essere ascritti allo spettro bipolare come la depressione stagionale (SAD) [53] e la sindrome premestruale presen-

Tab. I. Disturbo bipolare e disturbi della condotta alimentare: spettro clinico. *Bipolar disorder and eating disorders: clinical spectrum.*

Spettro bipolare [1 2]
Disturbo schizoaffettivo, tipo bipolare
Disturbo bipolare 1
Disturbo bipolare 2
Ciclotimia
Disturbo bipolare NAS – Ipomania breve ricorrente o sporadica (> poche ore < 4 giorni) – Ipomania farmaco-indotta – Ipomania indotta da sostanze – Depressione ricorrente (± storia familiare di mania/ipomania)
Spettro dei disturbi della condotta alimentare [3 4]
Anoressia
Bulimia
Disturbo da Alimentazione incontrollata (BED)
DCA non altrimenti specificati – Anoressia subsindromica – Bulimia subsindromica – BED subsindromico – Obesità con *binge eating*

[1] Akiskal HS, et al. *J Affect Disord* 2000;59(Suppl):S5-S30; [2] Sullivan PF. *Psychol Med* 1998;28:599-610; [3] Bulik CM. *Am J Psychiatry* 2000;157:886-95; [4] Crow SJ, et al. *Int J Eat Disord* 2002;32:309-18.

Tab. II. Analogie sintomatologiche tra disturbo bipolare e disturbi della condotta alimentare [1-3]. *Symptomatologic overlaps between bipolar disorder and eating disorders.*

Disregolazione affettiva: impulsività, labilità, instabilità dell'umore

Ciclicità: alternanza di stati mentali opposti
– abbuffate e digiuno; AN e BN; BN e BED

Stati misti: co-presenza di stati mentali opposti
– abbuffate e paura di ingrassare, disforia ed euforia, compulsività ed impulsività

Sintomi psicotici: scarso insight, negazione, deliri

AN = Anoressia Nervosa, BN = Bulimia Nervosa, BED = Binge eating Disorder.
[1] Swann AC, et al. *Psychiatry Res* 2001;101:195-7; [2] Fahy TA, et al. *Br J Psychiatry* 1993;162:765-70; [3] Paul T, et al. *Am J Psychiatry* 2002;159:408-11.

tano spesso associate abbuffate e *craving* per i cibi dolci [6].

Disturbi dell'umore (labilità, ciclicità, atipicità) come sintomi dei DCA (Tab. II)

Molti studi hanno evidenziato *sintomi depressivi* in tutti i tipi DCA [54-56], in particolare è stata osservata una associazione chiara delle abbuffate con i sintomi depressivi atipici [49] (Tab. III). Questi ultimi sono molto comuni nelle forme bipolari attenuate [49 57 58], in particolare nelle forme bipolari II e ciclotimiche [59]. Cooper e Faiburn [60] confrontando pazienti con BN ed episodio depressivo maggiore (EDM) hanno evidenziato una prevalenza di ipomania maggiore nel primo gruppo.

Altri studi hanno descritto *sintomi maniacali* in casistiche di pazienti con AN o con BN. Nell'AN questi includono logorrea, iperattività, insonnia, scarso insight, labilità timica [61-64]. Winokur et al. (1980) [62] riportano che 21 su 25 pazienti (86%) con AN descrivono episodi di fuga delle idee, rispetto a 6 (24%) su 25 controlli. Hudson su 130 pazienti con diagnosi lifetime di AN o BN ha trovato che ben 17 (13%) avevano avuto sintomi psicotici [65]. Per questi motivi, alcuni AA hanno assimilato l'AN alla mania [63] (Tab. IV).

Un'altra caratteristica del DB è la *ciclicità* che è stata riscontrata anche nei DCA da diversi Autori [66 45]. Molti soggetti con *binge* riferiscono che le abbuffate cominciano con un cambiamento di umore e che modificazioni dell'umore sono presenti durante (sollievo) e dopo (colpa, autoaccusa, disgusto) le abbuffate stesse [67]. Altri studi hanno osservato una correlazione fra l'esordio e l'intensità dei cambiamenti dell'umore e gli episodi di *binge eating* [68 69]. McElroy et al. [25] accomunano l'alternanza di digiuno e abbuffate con l'alternanza di stati affettivi di opposta polarità, tipica delle forme bipolari II, e la concomitanza di stati affettivi opposti con la co-presenza di abbuffate e paura di ingrassare, disforia ed euforia, compulsività ed impulsività tipica dei DCA.

Tab. III. Disturbo bipolare e disturbo da alimentazione incontrollata (BED): sovrapposizioni sintomatologiche [1 2]. *Bipolar disorder and binge eating disorder (BED): symptomatologic overlaps.*

– Depressione prevalente, specialmente depressione atipica
– ↑ appetito/↑ senso di sazietà
– Iperfagia
– Incremento ponderale
– Disforia (a volte preceduta da eccitamento)
– ↓ autostima
– Senso di colpa
– ↓ energia (a volte preceduta da ↑ energia)

[1] Levitan RD, et al. *Int J Eat Disord* 1994;16:295-9; [2] Angst J, et al. *J Affect Disord* 2002;72:125-38.

Tab. IV. (Ipo)mania ed anoressia nervosa: sovrapposizioni sintomatologiche [1]. *(Hypo)mania and anorexia nervosa: symptomatologic overlaps.*

– Ridotta alimentazione
– Perdita di peso
– Disturbi del sonno
– Umore euforico e/o disforico
– Allegria patologica
– Ottimismo inesauribile
– Vitalità paradossa e iperattività
– Energia e forza fisica elevate
– Rifiuto/Negazione di malattia
– Assenza di preoccupazione per la salute
– *Insight* parziale/assente

[1] Casper RC. *Int J Eat Disord* 1998;24:381-93.

Tab. V. Conseguenze dell'impulsività nel disturbo bipolare e nei disturbi correlati. *Effects of the Impulsivity in bipolar disorder and related disorders.*

Condotte aggressive
Condotte suicidarie – associate con l'impulsività nella depressione
Disturbo del controllo degli impulsi e DCA (A-BP, Bulimia, BED, Obesità)
Abuso di sostanze – associato con aumento del rischio di suicidio
Infezione da HIV – comportamenti ad alto rischio nello spettro bipolare

Mann, et al. *Am J Psy* 1999;156:181-9; Koslowsky, et al. *Br J Med Psychol* 1992;65:157-65; Perretta, et al. *J Affective Disorder* 1998;50:215-224; Moeller, et al. *Am J Psychiatry* 2001;158:1783-93; Simon, et al. *Suicide life threat Behav* 2001;32(Suppl 1):49-59.

Impulsività

L'impulsività è presente in quasi tutti i tipi di DB, soprattutto durante le fasi espansive dall'ipomania, alla mania, agli stati misti e poiché permane in larga misura anche nelle fasi di remissione, è stata considerata come una caratteristica di tratto dello spettro bipolare [70]. L'impulsività viene considerata un correlato comportamentale dell'instabilità timica [71 70] (Tab. V). In letteratura sono riportati problemi legati all'impulsività anche nei pazienti con DCA. Ad esempio il comportamento di *binge eating* è descritto come un discontrollo degli impulsi da Westen & Harnden-Fischer [72] e da McElroy & Kotwal [45]. Fahy & Eisler [73] confrontando 37 pazienti con BN e 29 con AN hanno dimostrato che le prime presentano una percentuale molto maggiore di impulsività (50% *vs.* 28%). Vari studi hanno replicato questo dato anche nei confronti di controlli sani [74 75].

Nagata et al. [76] hanno confrontato 60 soggetti con AN tipo "restricter" a 62 AN tipo "binging/purging", 114 BN e 66 controlli. Comportamenti multi impulsivi quali abuso di alcool, TS, automutilazioni, cleptomania di cibo e oggetti vari, disinibizione sessuale erano presenti nel 18% delle BN, nell'11% delle AN/BP nel 2% delle AN/R e nel 2% dei controlli.

Ackard et al. [77] hanno trovato che il 28,6% delle donne e il 27,8% degli uomini con BED in uno studio di comunità avevano effettuato almeno un tentativo di suicidio (TS). MacQueen et al. (2004) [24], in uno studio recentissimo sui fattori associati al comportamento suicidario nei diversi sottotipi di DCA, ha trovato che i soggetti con autolesività, rispetto a quelli senza, mostravano una percentuale maggiore di abbuffate associate a condotte di eliminazione, uso di molteplici metodi purgativi, una storia di abuso di sostanze, di problemi di impulsività e di DB e una maggiore durata di trattamento. In generale il rischio di suicidio ed il tasso di mortalità per suicidio risulta comunque elevato in tutti i DCA così come nel DB [78-80].

Alcuni Autori considerano i DCA con elevato grado di impulsività un sottotipo diagnostico con maggiore gravità sintomatologica e prognosi peggiore [74 81-83]. Nessuno di questi studi ha, però, valutato la prevalenza di forme dello spettro bipolare in queste pazienti ad impulsività elevata.

Decorso

Entrambi i disturbi cominciano nell'adolescenza e nella prima età adulta ed entrambi possono essere episodici o cronici [21 57 84 85]. Entrambi i disturbi nel decorso a lungo termine presentano una predominanza di sintomi depressivi. Questo è stato segnalato per il disturbo bipolare I e per il disturbo bipolare II [86 87] e per l'AN [54 88]. Rostam & Gillberg [88] hanno effettuato uno studio prospettico di 51 casi di AN; durante un periodo di follow-up di 6 anni 49% soddisfacevano i criteri del DSM-III-R per disturbi dell'umore contro i 23% di un gruppo di controllo. Nel 3,9% avevano sviluppato un DB in confronto a nessuno dei i controlli.

Un'altra somiglianza è la variazione stagionale della sintomatologia che è caratteristica del DB [57 89] ed è stata riscontrato anche nella BN [90 91]. In particolare in quest'ultima si è osservato che la tendenza alle abbuffate e alle condotte di eliminazione peggiora in inverno (picco in dicembre) nel 35% dei soggetti [92] insieme all'iperfagia, all'ipersonnia e all'aumento di PC [93 94].

Comorbidità

Spettro bipolare e DCA hanno un *pattern* di comorbidità con altri disturbi mentali piuttosto simile. I disturbi da uso di sostanze e i disturbi d'ansia sono quelli più spesso riportati negli studi epidemiologici [12 95 96] e nelle casistiche cliniche sia di DB [8 97] che di DCA [85 98-103]. In questi ultimi sono rappresentati particolarmente il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) e il disturbo da ansia sociale.

Per quanto riguarda la comorbidità medica sia il DB che i DCA possono presentare problemi correlati al sovrappeso, all'obesità [19 50 51 104-106] ed alla cefalea [107 108].
Diversi studi hanno, infine, evidenziato la presenza di disturbi di personalità del Cluster B e C sia nei DCA [109 110] che nel DB [111 112]. In particolare il disturbo borderline di personalità è molto comune in entrambe le condizioni morbose e secondo alcuni AA. sarebbe da considerare come parte dello spettro bipolare, strettamente associato alle forme ciclotimiche e bipolari II ad esordio precoce [111 59].

Aspetti patogenetici comuni tra DB e DCA

Studi familiari

Fattori ereditari e genetici sembrano svolgere un ruolo importante sia nel DB che nei DCA [113-115]. Tutti gli studi familiari controllati hanno rilevato una percentuale elevata sia di soggetti bipolari che di unipolari, nei parenti di primo grado dei probandi con DB [57 116].
Nei familiari di primo grado dei soggetti con DCA sono stati trovati depressione unipolare e DCA [113 115 117].
Alcuni studi, che hanno valutato la presenza di disturbi bipolari nei familiari di soggetti con AN e BN, ne hanno evidenziato una percentuale maggiore rispetto ai controlli [39 118 119], altri studi hanno riscontrato tassi elevati di depressione ma non di forme bipolari [113 120 121].
A questo proposito vale la pena ricordare, però, che in parte della letteratura, soprattutto quella che si basa su interviste di clinici non esperti, le forme bipolari II sono spesso sottodiagnosticate a vantaggio delle forme unipolari [122 123]. Anche l'obesità è spesso presente nella storia familiare sia dei probandi bipolari che di quelli con DCA [124].
In conclusione, i fattori ereditari sembrano giocare un ruolo importante nello sviluppo della comorbidità fra DCA e DB. Degna di nota è la teoria di Wade il quale sostiene che i fattori genetici che comportano il rischio di sviluppare AN contribuiscano sostanzialmente alla comorbidità dell'AN con la depressione maggiore [125].

Caratteristiche biologiche

Sebbene i correlati biologici dei disturbi mentali siano a tutt'oggi alquanto aspecifici va detto che, in questo senso, la biologia del DB in comorbidità con i DCA non è ancora stata studiata adeguatamente. Unica eccezione sono gli studi di Gerner et al. [126-129] che hanno messo a confronto pazienti bipolari con un gruppo di donne con AN, un gruppo di depressi ed un gruppo di controllo, per quanto riguarda i livelli di vari ormoni, neurotrasmettitori, metaboliti dei neurotrasmettitori e neuropeptidi nel liquido cerebro-spinale. L'unica differenza riguardava l'immunoreattività somatostatina-like trovata ridotta nel liquido cerebro-spinale delle anoressiche rispetto agli altri, ed il cortisolo nel liquido cerebro-spinale, risultato elevato in tutti i gruppi di pazienti, maniacali, depressi e anoressiche, rispetto ai controlli sani.
Nella mania, nella depressione bipolare e negli stati misti sono stati trovati elevati livelli di cortisolo ematico e positività al test di non soppressione al desametasone (DST) [57]. Ipercortisolemia e elevati tassi di cortisolo libero urinario sono stati evidenziati in soggetti con AN e in bulimiche di peso normale [130] così come una positività al DST nella BN [131]. In altri studi la non soppressione al DST è stata associata al basso PC [132].
Tuttavia queste alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene appaiono abbastanza aspecifiche e comuni a molte condizioni di stress psicologico e fisico.
Anormalità del sistema serotononergico sono state evidenziate in entrambi i disturbi separatamente. In una review di Goodwin & Jamison [57] sui livelli di 5-HIAA nel liquido cerebro-spinale di pazienti con DB sono riportati valori discordanti mentre gli studi post-mortem nei cervelli di bipolari deceduti in fase depressiva hanno riportato livelli ridotti [133]. Alcuni studi *challenge* con la d-flenfluramina, un agonista serotoninergico, hanno dimostrato una risposta appiattita della prolattina e dell'ormone della crescita in soggetti bipolari depressi [134-137]. Altri studi nella mania sono risultati negativi [138]. Altri ancora, più recenti, hanno mostrato una ridotta affinità del trasportatore della serotonina in certe zone del cervello [139] e alterazioni dell'RNA messaggero del recettore 5HT2A nella corteccia prefrontale dorso-laterale nei cervelli post-mortem di pazienti bipolari [140].
Anche nella AN, nella BN e nel BED sono state riscontrate alterazioni serotoninergiche nel sistema nervoso centrale. Un livello ridotto di 5-HIAA nel liquido cerebro-spinale è stato osservato nelle anoressiche [103] e nelle bulimiche con PC normale e frequente *binge eating* [141]. Un ridotto binding alla serotonina del recettore 5HT2A è stato visto in alcuni studi [142 143], ma non in altri [144]. Un'indagine sul binding alla serotonina in un gruppo di pazienti obese con BED lo ha trovato inferiore a quello di un gruppo di obese non affette da BED [145].
Una riposta appiattita della PRL allo stimolo con agonisti serotonergici è stata segnalata da Jimerson et al. [141], Monteleone et al. [146] e Steiger et al. [147]. Monteleone et al. [148] successivamente hanno confrontato gruppi di pazienti con AN, BN e BED, ed hanno evidenziato una risposta significativamente ridotta alla d-flenfluramina nelle anoressiche sottopeso e nelle bulimiche con molte abbuffate, ma normale in quelle con poche abbuffate.
Secondo alcuni Autori le anomalie serotoninergiche persisterebbero anche dopo la remissione dalle fasi acute sia nel DB che nei DCA [149-152]. A questo proposito uno studio su pazienti con BN in remissione ha evidenziato che a seguito di una deplezione acuta di triptofano esse riprendevano il senso di mancanza di controllo sulle abboffate [153]. Diversi Auto-

ri, su questa base, hanno concluso che un'alterazione del sistema serotoninergico centrale possa essere un marker di "tratto" e che contribuisca alla patogenesi sia del DB [154 155] che dei DCA [103 150-152 156].
Infine, alcuni dati sembrano supportare l'esistenza di una relazione fra bassi livelli di colesterolo nel cervello e comportamento suicidario [157 158] che come abbiamo visto è presente in entrambi gli spettri di patologia. Poiché il colesterolo gioca un ruolo importante nella sinaptogenesi del SNC, è stato ipotizzato che ciò sia dovuto ad una ridotta plasticità del circuito sinaptico coinvolto in questi comportamenti.

Risposta ai trattamenti

Un altro ambito di sovrapposizione tra spettro bipolare e DCA è quello della risposta ai trattamenti (Tab. VI), benché non siano mai stati condotti studi in questo senso in pazienti affetti contemporaneamente dai due disturbi. Inoltre, da un lato, gli stabilizzatori non sono stati valutati adeguatamente nei DCA, dall'altro gli antidepressivi, studiati nei DCA, non hanno ricevuto molta attenzione nel DB. Al momento non esistono linee guida pubblicate per il trattamento di questi disturbi in comorbidità.

Litio

L'efficacia del litio nel trattamento del DB è indiscussa e ben documentata [159-161]. Sui DCA ci sono poche ma interessanti evidenze cliniche. Due studi in aperto [162 163] ed uno di 8 settimane in doppio cieco contro placebo [164] hanno dimostrato una risposta della BN al litio. Lo studio controllato ha fornito in realtà dei risultati controversi, perché il litio non si

Tab. VI. Farmacoterapia dei disturbi della condotta alimentare: studi clinici. *Pharmacotherapy of eating disorders: clinical trials.*

Anoressia nervosa	Bulimia nervosa	Disturbo da alimentazione incontrollata (BED)
Farmaci efficaci in prove cliniche randomizzate [1] - Litio [2] - Pimozide [3] - Fluoxetina [4] (in an-r con peso ripristinato) - Ciproeptadina [5] (in paz. non bulimiche) *Farmaci non efficaci in prove cliniche randomizzate* [1] - Sulpiride - Antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) - Fluoxetina [6] (in paz. con peso non ripristinato) - Ciproeptadina [5] (in paz. bulimiche) *Farmaci efficaci in studi in aperto* - Olanzapina [7]	*Farmaci efficaci in prove cliniche randomizzate* [1 2] – Antidepressivi [1 8] - TCA (Desipramina, Imipramina) - SSRI (Fluoxetina) in acuto e mantenimento [9] - IMAO (Fenelzina) - Bupropione (controindicato) - Trazodone – Antiepilettici - Topiramato [9] – Antiemetici - Ondansetron [10] *Farmaci non efficaci in prove cliniche randomizzate* – Antidepressivi - Amitriptilina (1 trial) - Mianserina (1 trial) – Stabilizzatori dell'umore - Litio (1 trial) – Antiepilettici - Carbamazepina (1 trial con 6 paz.) - Fenitoina – Antagonisti degli oppiacei - Naltrexone (2 trial)	*Farmaci efficaci in prove cliniche randomizzate* – Antidepressivi [11] - TCA (↓ abbuffate) - SSRI (↓ abbuffate e PC) – Antiepilettici - Topiramato (↓ abbuffate e PC) [12] – Farmaci antiobesità - Dexfenfluramina (↓ abbuffate) [13] - Sibutramina (↓ abbuffate e PC) [14] *Farmaci efficaci in studi in aperto* – Antiepilettici - Zonisamide (↓ abbuffate e PC) [15]

BED = *Binge eating disorder*; TCA = Antidepressivi triciclici; SSRI = Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina; IMAO = Inibitori monoaminossidasi
[1] Zhu AJ, Walsh BT. *Can J Psych* 2002;47:227-34; [2] Gross HA, et al. *J Clin Psychopharmacol* 1981;1:376-81; [3] Vandereycken W, Pierloot R. *Acta Psychiatr Scand* 1982;66:445-50; [4] Kaye WH, et al. *Biol Psychiatry* 2001;49:644-52; [5] Halmi KA, et al. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:177-81; [6] Attia E, et al. *Am J Psychiatry* 1998;155:548-51; [7] Boachie A, et al. *Int J Eat Disord* 2003;33:98-103; [8] Romano SJ, et al. *Am J Psychiatry* 2002;159:96-102; [9] Hoopes, et al. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1335-41; [10] Faris PL, et al. *Lancet.* 2000;355:792-7; [11] Carter, et al. *Int J Eat Disord* 2003;34:574-88; [12] McElroy SL, et al. *Am J Psychiatry* 2003;160:255-61; [13] Stunkard A, et al. *Am J Psychiatry* 1996;153:1455-9; [14] Appolinario JC, et al. *Arch Gen Psy* 2003;60:1109-16; [15] McElroy SL, et al. *J Clin Psychiatry* 2004;6:50-6.

Tab. VII. Comorbidità BD e DCA: Linee guida di trattamento psicofarmacologico. *Comorbidity between bipolar disorder and eating disorders: guidelines for the pharmacotherapy.*

Valutare sempre contestualmente la condotta alimentare, i sintomi affettivi e gli altri sintomi in comorbidità

Cominciare con: stabilizzatori dell'umore considerando gli effetti collaterali su appetito, peso e abbuffate
- Litio; Aripiprazolo, Risperidone, Quetiapina; Ac. Valproico; Olanzapina, Clozapina per il DB I e il Disturbo schizoaffettivo
- Considerare monoterapia con Topiramato per le forme bipolari 2 e subsindromiche; in associazione per il DB I e il Disturbo schizoaffettivo

Considerare antidepressivi (SSRI, SNRI) e Lamotrigina se i sintomi maniacali, misti, rapido ciclici sono controllati e la depressione e/o i DCA persistono

è dimostrato superiore al placebo nel ridurre le abbuffate, eccetto nelle pazienti che erano anche depresse.
In uno studio di 4 settimane, in doppio cieco contro placebo, su 16 pazienti con AN ospedalizzate che erano trattate anche con psicoterapia e nutrizione parenterale, il gruppo in terapia con litio mostrava un incremento ponderale significativamente maggiore alla 3ª e alla 4ª settimana rispetto al gruppo in placebo [165]. Vi sono anche dei *case reports* in cui il litio si è dimostrato efficace in pazienti con AN [166-168] e con BN [4 69 169]. In tutti questi casi si trattava di pazienti con DB in comorbidità ed in alcuni in terapia di combinazione con altri farmaci.
Uno dato interessante riguarda l'efficacia del litio nella sindrome di Kleine-Levin caratterizzata da ipersonnia, anomalie comportamentali ed anche iperfagia e abbuffate [170 171].

Altri stabilizzatori dell'umore
Per quanto riguarda gli stabilizzatori dell'umore e gli antipsicotici atipici, dimostratisi efficaci come antimaniacali e nella depressione bipolare [52 172 173], non ci sono studi controllati in casistiche con comorbidità DB e DCA.
Sia il *Valproato* che la *Carbamazepina* si sono dimostrati efficaci in case reports di BN in comorbidità con DB [68 174]. Un altro report riguarda una paziente affetta da AN ed epilessia trattata efficacemente con valproato e clonazepam [175]. Tuttavia lo stesso studio di Kaplan et al. [174] di *cross-over* in doppio cieco con carbamazepina e placebo, sulle pazienti bulimiche non bipolari, ha fornito un risultato negativo. In uno studio su pazienti con BED il valproato ha dimostrato di peggiorare le condotte di *binge* [176].
Anche gli *antipsicotici atipici*, purtroppo, hanno dimostrato la tendenza ad indurre o esacerbare gli episodi di *binge* sia nella BN [177], che in pazienti con DB [178] o disturbi psicotici [179 180].
Al contrario sia l'olanzapina che il risperidone si sono dimostrati capaci di ripristinare il PC e attenuare i sintomi tipici dell'AN, quali la paura di ingrassare, la difficoltà ad alimentarsi, il disturbo dell'immagine corporea e lo scarso insight. Nell'AN, inoltre, secondo alcuni, gli antipsicotici atipici ridurrebbero anche le abbuffate ed i comportamenti purgativi, l'iperattività, l'ansia, la depressione, l'instabilità timica e gli aspetti deliranti quando presenti [181-186]. In passato anche la pimozide si è dimostrata efficace sull'AN in un trial clinico randomizzato [187].

Altri farmaci antiepilettici
Alcuni farmaci antiepilettici che, a tutt'oggi, hanno un'efficacia controversa nel DB [188-190] hanno dimostrato qualche risultato in pazienti con DCA.
La *Fenitoina*, ad esempio, ha avuto risultati positivi in un primo studio sul BED [191] che, però, è stato replicato una volta con risultati negativi [192] ed un'altra volta con risultati moderatamente positivi [193]. Uno studio recente con *Zonisamide* su 15 pazienti con BED senza altra comorbidità suggerisce che anche questa molecola potrebbe dare buoni risultati [194].
Due studi randomizzati hanno dimostrato che il *Topiramato* era superiore al placebo nel ridurre le abbuffate nel BED e nella BN. Nel primo caso si trattava di 61 soggetti con BED e obesità di cui 9,8% avevano anche un DB: il topiramato attenuava i sintomi del disturbo dell'umore oltreché ridurre il PC e il BMI [195]. Nel secondo caso, Hoopes et al. [196] hanno condotto uno studio di 10 settimane in cui questo nuovo antiepilettico si è dimostrato superiore al placebo nel ridurre la frequenza delle abbuffate e delle condotte purgative in 69 pazienti con BN. Infine alcuni studi hanno dimostrato una buona efficacia del topiramato in disturbi che presentano una comorbidità elevata sia con disturbi bipolari che con DCA, quali la dipendenza da alcool e l'obesità [197 198] e della zonisamide nell'obesità [199].

Antidepressivi
Gli antidepressivi (AD), pur essendo considerati trattamento di seconda linea nel DB in quanto favo-

riscono l'instabilità timica e possono indurre viraggi dell'umore [200], stati misti e rapida ciclicità [201], sono da sempre utilizzati nella terapia di alcuni DCA. Una risposta agli antidepressivi sia nella depressione maggiore che nell'AN era già stata evidenziata da Hudson et al. [40] che, a questo proposito, si chiedevano se fosse possibile identificare una famiglia di patologie, appartenenti allo spettro depressivo, che condividano una patogenesi comune.
Antidepressivi di diverse classi hanno dimostrato una certa efficacia nella BN e nel BED in alcuni studi controllati in doppio cieco [202-205]. Alcuni viraggi in senso maniacale sono stati descritti in pazienti con BN in trattamento con AD [4 206 207].
In due studi sull'AN, la fluoxetina si è dimostrata inefficace nel promuovere il ripristino del PC [204 208]; in altre indagini su pazienti anoressiche, sebbene anche qui non sia stata in grado di favorirne l'incremento ponderale, tuttavia questa molecola si è dimostrata più efficace del placebo nel far mantenere il PC una volta riacquisito [209 210].

Psicoterapia
Gli interventi psicoeducativi e soprattutto la psicoterapia cognitivo comportamentale ha dimostrato in diversi studi controllati [21 205 211-213] e *case reports* un'efficacia sulla BN e sul BED [214] ed anche nel mantenimento del PC nell'AN, in special modo se in combinazione con farmaci AD [215].
Molti studi suggeriscono che la combinazione di interventi psicologici (terapia psicoeducativa) e psicofarmacologici siano più efficaci anche nei DB rispetto alla sola terapia psicofarmacologica [216-218].

Molte delle osservazioni sopra riportate derivano da ricerche non controllate condotte su gruppi ristretti di pazienti o si basano su dati aneddotici che male si prestano a generalizzazioni; è possibile tuttavia trarre dalla letteratura sui trattamenti farmacologici alcune conclusioni utili al fine di meglio interpretare i possibili rapporti tra DB e DCA (Tab. VII):
1) gli stabilizzatori dell'umore classici, di provata efficacia nel DB, non sono stati sufficientemente testati nei DCA, ma alcuni sottotipi di AN e di BN potrebbero beneficiarne;
2) gli antidepressivi in generale e gli SSRI in particolare, anche se di dubbia utilità nella depressione bipolare, sono risultati efficaci nel ridurre le abbuffate sia nella BN che nel BED e nel mantenimento del peso corporeo nell'AN, una volta che sia stato ripristinato. Viceversa non hanno effetto nel favorire l'incremento ponderale nell'AN e sono potenzialmente destabilizzanti nel DB;
3) i dati preliminari sul Topiramato nel BED e sugli antipsicotici atipici nell'AN sono promettenti, ma da considerare ancora preliminari.

Spettro Bipolare ed Obesità

Anche per quanto riguarda il sovrappeso e l'obesità esistono, da tempo, molte evidenze di una associazione stretta con i disturbi dell'umore [219 220] oltre che con alcuni DCA [104]. Una buona parte di pazienti bipolari sono obesi o sovrappeso [51 105 106 221] ed oggi questo rappresenta un problema emergente con importanti implicazioni cliniche e terapeutiche. Il sovrappeso e l'obesità, infatti, sono condizioni di larga prevalenza nella popolazione generale, in continuo aumento e comportano una morbilità elevata per patologie cardiovascolari [222 223]. La medesima cosa si può dire per i disturbi dell'umore [2 224-226]. Inoltre il decorso ed il trattamento di questi ultimi sono spesso com-

Tab. VIII. Comorbidità BD e DCA: implicazioni terapeutiche. *Comorbidity between bipolar disorder and eating disorders: therapeutic significance.*

Disturbi diversi che presentano una comorbidità solo casuale Diversa fisiopatogenesi improbabile alla luce dei dati epidemiologici, di storia familiare e riposta ai trattamenti Richiesta una terapia di associazione
Lo stesso disturbo Fisiopatogenesi identica Improbabile ma non si può escludere; DB con DCA è un sottotipo grave di DB La monoterapia è spesso sufficiente
Disturbi diversi ma correlati Fisiopatogenesi con margini di sovrapposizione ma non identica Supportato da dati epidemiologici, di storia familiare e riposta ai trattamenti DB con DCA è un sottotipo di DB (clinicamente, geneticamente, biologicamente) Richiesta spesso una terapia di associazione

plicati dal fatto che molte molecole usate nella cura del DB hanno come effetto collaterale l'incremento ponderale [227]. Infine il DB e l'obesità condividono aspetti sintomatologici e di comorbidità ed un modello poligenico di ereditabilità, che fanno pensare ad una componente fisiopatogenetica comune. L'obesità potrebbe rappresentare uno dei punti di contatto della comorbidità del DB con i DCA.

Epidemiologia

Numerose indagini epidemiologiche hanno riscontrato percentuali elevate di sovrappeso e obesità in comunità con varie diagnosi appartenenti allo spettro dei disturbi dell'umore: depressione atipica [228], depressione maggiore in fase acuta [229] disturbo bipolare [230], depressione atipica in uomini e donne e ipomania negli uomini [231]. Alcune indagini prospettiche [232 233] hanno anche segnalato che un elevato BMI in età adulta poteva essere correlato positivamente con depressione e disturbi della condotta in età infantile nei maschi e con depressione in età adolescenziale nelle femmine.
Moltissimi sono anche gli studi sulla presenza di sintomi appartenenti allo spettro dei disturbi dell'umore nelle comunità di persone obese o sovrappeso, indicando una prevalenza elevata, a seconda della metodologia utilizzata, sia di depressione maggiore che di disturbi bipolari. In particolare abbiamo considerato gli studi epidemiologici di Roberts et al. [229 234 235] che hanno trovato una correlazione positiva fra obesità e depressione sia nelle donne che negli uomini e quello di Carpenter et al. [236] i quali, in un'indagine su oltre 40.000 soggetti sopra i 18 anni, segnalano, nelle donne, una correlazione positiva fra BMI elevato, depressione maggiore, tentati suicidi e ideazione suicidaria; negli uomini una correlazione negativa. Anche nello studio di Onyike et al., su 8.410 individui dai 15 ai 39 anni, si è trovato che l'obesità era associata a depressione maggiore recente nelle donne (non negli uomini) e che l'obesità grave era associata a depressione nell'ultimo mese in entrambi i sessi [237].

Studi clinici

In uno studio su 50 bipolari I in terapia con sali di litio, Fagiolini et al. [221] hanno trovato che circa 68% dei soggetti erano obesi o sovrappeso. Questi ultimi avevano un numero di episodi depressivi pregressi significativamente maggiore rispetto agli individui di peso normale o sottopeso. Gli stessi autori, in uno studio successivo e più ampio, hanno segnalato una percentuale elevata di obesità (35,4%) in pazienti con DB I provenienti da un protocollo ambulatoriale di mantenimento [51]. Essi hanno inoltre evidenziato differenze significative fra obesi e non obesi. I pazienti obesi avevano una scolarità inferiore, episodi di malattia più numerosi, con predominanza di episodi depressivi rispetto a quelli maniacali e ricorrenze più ravvicinate, un punteggio più elevato della Hamilton (Ham-D) al baseline ed una durata del trattamento acuto più prolungata.
Altri indagini hanno evidenziato una percentuale elevata di obesità in casistiche cliniche di pazienti bipolari. Elmslie et al. [50 238] hanno confrontato 89 pazienti bipolari in fase eutimica con 445 controlli sani. Le donne con DB avevano una prevalenza maggiore di sovrappeso (44% *vs.* 20%), obesità (20% *vs.* 13%) ed obesità viscerale (59% *vs.* 17%), mentre i maschi avevano più obesità (19% *vs.* 10%) ed obesità viscerale (58% *vs.* 35%). Inoltre, come era prevedibile, gli obesi erano significativamente più numerosi fra i pazienti che assumevano antipsicotici. I soggetti bipolari rispetto ai controlli sani, riferivano abitudini alimentari ed uno stile di vita più a rischio di sviluppare obesità, quali preferenza di cibi e bevande dolci, elevato introito di carboidrati e scarsa attività fisica.
Lo studio di McElroy et al. [105] ha preso in considerazione 644 pazienti bipolari I e II ambulatoriali, valutandone il BMI e mettendolo in relazione con la provenienza geografica, il sesso, la comorbidità medica e psichiatrica, l'età, il reddito, la terapia psicofarmacologica e le abitudini alimentari e di vita. In questa casistica sia uomini che donne avevano una percentuale elevata di sovrappeso (31%), obesità (21%) ed obesità grave (5%). Il sovrappeso era correlato significativamente con sesso maschile ed ipertensione, l'obesità con l'ipertensione e la grave obesità con ipertensione ed artrite. Non c'erano, invece, differenze nella prevalenza di sovrappeso ed obesità nei bipolari I rispetto a bipolari II, così come non è stata trovata un'associazione significativa con nessuna delle altre variabili valutate.
In una rassegna degli studi pubblicati dal 1966 al 2000, indicanti la prevalenza del sovrappeso e dell'obesità nell'ambito del DB, Keck & McElroy hanno confermato che i pazienti con DB sono a rischio maggiore rispetto alla popolazione generale sia di sovrappeso che di obesità. Inoltre emerge che in questi soggetti i fattori di rischio per tale condizione sono la comorbidità con BED, il numero di episodi depressivi, il trattamento con farmaci che incrementano il peso corporeo da soli o in combinazione, l'eccessivo consumo di carboidrati, la scarsa propensione all'esercizio fisico [52].
Infine recentemente McElroy et al. in una rassegna della letteratura specialistica fino al 2003 [25] hanno concluso che:

1) i bambini e gli adolescenti con depressione maggiore sono a rischio elevato di sovrappeso in età adulta;
2) i pazienti con DB sono a rischio elevato di sviluppare sovrappeso e obesità addominale;
3) i pazienti obesi che contattano strutture specialistiche per il dimagrimento presentano facilmente anche comorbidità con DB e depressione;
4) la depressione con sintomi atipici nelle donne è a

maggior rischio di sovrappeso e obesità rispetto alla depressione con sintomi tipici;

5) l'obesità è associata a depressione nelle donne e l'obesità addominale può essere associata a depressione sia nelle femmine che nei maschi.

Non tutti i sottotipi di DB sono, comunque, associati con sovrappeso ed obesità e quelli a maggior rischio sembrerebbero la depressione maggiore atipica, la depressione maggiore ad esordio precoce, il disturbo bipolare in particolare quando vi è predominanza di sintomi depressivi. Viceversa il sottotipo di DB associato più probabilmente a sottopeso è la depressione maggiore con sintomi tipici o melanconici e, secondo altri AA, anche la depressione senile [239]. La depressione maggiore con ipercortisolemia, pur a fronte di un peso corporeo normale è associata con la presenza di grasso viscerale [240]. Alcuni studi prospettici hanno evidenziato come l'esordio del DB preceda lo sviluppo successivo di sovrappeso o obesità, soprattutto quando avviene in età giovanile con depressione maggiore [233] o nelle donne giovani con forme depressive [231 232].

La maggiore parte degli studi che hanno indagato i sintomi affettivi in casistiche cliniche di pazienti obesi, per lo più reclutati nei protocolli terapeutici finalizzati al dimagrimento, hanno limiti metodologici, perché non hanno usato strumenti standardizzati per la diagnosi del DB o perché non hanno utilizzato una casistica di controllo adeguata. Solamente due studi hanno queste caratteristiche: Black et al. [124] hanno trovato negli obesi una prevalenza significativamente maggiore sia di depressione maggiore (19% *vs.* 5%) che di disturbi dello spettro bipolare (31% *vs.* 9%) rispetto ai controlli di peso normale; Britz et al. [241] hanno osservato in 47 adolescenti, sottoposti a trattamento per obesità grave, che il 43% soddisfaceva i criteri del DSM-IV per disturbi dell'umore (30% depressione maggiore e 11% DB), rispetto al 17% dei controlli obesi e al 15% della popolazione generale.

Aspetti di sovrapposizione sintomatologica, comorbidità, dati biologici, familiarità e risposta ai trattamenti

Anche fra obesità e DB si riscontrano ampie aree di *sovrapposizione sintomatologica*, in particolare per ciò che riguarda il comportamento alimentare, l'appetito e l'attività fisica. Nell'obesità l'appetito è spesso aumentato, l'alimentazione spesso vorace e con predilezione di cibi contenenti zucchero o carboidrati e l'attività fisica scarsa. Queste caratteristiche si riscontrano anche in diverse forme depressive come la depressione atipica, la sindrome premestruale e la SAD. Queste forme depressive, più frequenti nel sesso femminile, sebbene vengano in parte riconosciute proprio per la presenza di questi sintomi, sono state associate ad esordio precoce, decorso prolungato, presenza di carico familiare [49], particolarità biochimiche dell'asse ipotalamo-ipofisario [242], risposta positiva agli IMAO e sono ascritte allo spettro bipolare attenuato [59 228]. Solamente due indagini hanno valutato il peso corporeo in pazienti con depressione atipica rispetto a quelli con depressione tipica. Queste hanno confermato che le prime hanno un BMI più elevato delle seconde [228 243].

Per quanto riguarda il *decorso*, alcuni studi hanno valutato prospetticamente la relazione fra sintomi affettivi e modificazioni del peso corporeo [244-246], concludendo che i sintomi depressivi possono essere correlati sia ad incremento che decremento ponderale. Interessante appare il fatto che probabilmente questa relazione è mediata dall'età del soggetto e dal sesso [106]. La depressione in età infantile, giovanile e in età adulta può essere associata ad obesità o sovrappeso, al contrario, dopo i 65 anni, in età avanzata è più probabile una associazione della depressione con dimagrimento e sottopeso [239].

Obesità e DB condividono la *comorbidità* con i DCA: i maggiori dati sono a favore della compresenza di BED e BN [19 77 247-250]. Un comportamento alimentare caratterizzato da abbuffate frequenti si riscontra sia nella depressione che nell'ipomania ed è ipotizzabile che la frequente associazione fra obesità e disturbi dell'umore sia proprio mediata dalla presenza di episodi di *binge eating*.

I due ambiti di disturbi condividono anche una comorbidità elevata con patologie internistiche quali ipertensione, diabete tipo 2 e sindrome metabolica ed una mortalità elevata per patologie cardiovascolari e cancro. Come vedremo più avanti anche per la sindrome metabolica, i fattori che probabilmente collegano obesità e disturbi dell'umore, in fatto di morbilità e mortalità, sono tipici della condizione depressiva e comprendono la scarsa cura di sé, l'atteggiamento di trascuratezza verso le sane abitudini alimentari e l'attività fisica scarsa.

Gli studi di *familiarità* hanno evidenziato che il carico genetico è rilevante sia nell'obesità [228 243] che nei disturbi dell'umore [57 116]. Tuttavia nessuno ha esaminato contemporaneamente la familiarità crociata dei due spettri di patologie. Nell'unico studio di familiarità su soggetti obesi, questa risulta positiva per BN, depressione e DB. Black et al. [124], infatti, hanno trovato che fra i parenti di primo grado di 88 obesi in attesa di cerchiaggio gastrico vi era un numero significativamente maggiore di individui depressi (18 *vs.* 4%) e bipolari (3% *vs.* 0) in confronto ai parenti di primo grado di un gruppo di controllo.

Alcune *alterazioni biologiche* sono state documentate in comune nello spettro bipolare e nell'obesità; in particolare anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e

dei vari sistemi neurotrasmettitoriali [242 251-253], della leptina [254 255] della glicemia [118 256] e dei lipidi plasmatici [257], resistenza all'insulina [258], policistosi ovarica [259] e, come vedremo più avanti, l'associazione con tutti o solo alcuni degli elementi facenti parte della sindrome metabolica, soprattutto l'obesità viscerale.
Per quanto riguarda la *risposta ai trattamenti* sappiamo che gli stimolanti usati nella cura dell'obesità, come anoressizzanti, hanno mostrato un miglior effetto del placebo nella terapia della depressione bipolare e resistente [260-262]. Anche i bloccanti centrali dalla fame, gli agonisti serotoninergici: flenfluramina e dexflenfluramina, hanno avuto un effetto positivo sui sintomi depressivi negli obesi [263 264], nella sindrome premestruale [265] e nella SAD [266]. La sibutramina, che ha un meccanismo d'azione simile all'antidepressivo venlafaxina, cioè un bloccante selettivo del reuptake della SE e della NA, ha mostrato un'azione antidepressiva in pazienti con BED [267] e più recentemente, ci sono dati promettenti sull'azione del topiramato [268] e della zonisamide [194], che hanno indotto perdita di peso in pazienti con epilessia. Sebbene i primi dati sulla mania [188 268] siano contrastanti, queste molecole nei trial su pazienti obesi hanno avuto un buon risultato nel favorire il decremento ponderale [198 199]. Infine, fra gli antidepressivi SSRI, la fluoxetina ha mostrato un effetto positivo sulla perdita di peso seppure dose dipendente, modesto e a breve termine (da 6 settimane a 6 mesi) in alcuni trial su pazienti obesi [269-271]. Il buproprione ha mostrato un effetto analogo [272 273] e, secondo Jain et al. duraturo nel tempo [274]; la venlafaxina ha mostrato di poter indurre anoressia e perdita di peso in pazienti depressi e in soggetti con BED, dei quali molti erano anche depressi [275-277].
Messi tutti insieme questi dati indicano che l'obesità e la depressione possono rispondere agli stessi trattamenti psicofarmacologici in acuto, meno in cronico, tuttavia la riposta non è del tutto sovrapponibile essendo molto più chiara e favorevole nella depressione che nell'obesità.

Spettro Bipolare, obesità, diabete e sindrome metabolica

Viene definita "Sindrome metabolica" una condizione clinica caratterizzata da ridotta tolleranza al glucosio, obesità addominale e viscerale, alterazione dei lipidi plasmatici (basso HDL-C e alti livelli di trigliceridi) ed ipertensione; può associarsi o meno una tendenza proinfiammatoria identificata da livelli elevati di PRC nel sangue [278]. Questa sindrome è associata ad un rischio elevato per mortalità cardiovascolare [279 280]. Una stretta correlazione della sindrome metabolica completa o di solo alcuni fattori, in particolare dell'obesità viscerale, con sintomi dello spettro affettivo è stata individuata nella maggiore parte degli studi di comunità su questo problema [281-284]. Tale condizione complica la cura e la prognosi del DB [278] ed impone allo specialista di identificarla e tenerne conto nella gestione a breve e a lungo termine del paziente bipolare.
Dalla sindrome metabolica al diabete il passo è breve. Alcuni Autori hanno evidenziato una percentuale elevata (15%) di pazienti depressi fra coloro affetti da diabete mellito e viceversa [285 286]. La condizione depressiva è spesso associata ad una scarsa cura di sé (dieta, esercizio fisico, controllo regolare della glicemia, livelli plasmatici elevati di emoglobina glicata). Sebbene in una recente metanalisi sui livelli di HbA1c non si siano osservate differenze significative [287], il trattamento dei disturbi depressivi nei diabetici può essere indispensabile per tenere sotto controllo il decorso della malattia [288].

Conclusioni: implicazioni nosografiche, cliniche e terapeutiche

La questione della comorbidità tra DB, DCA ed obesità come pure quella della loro frequente concomitanza con disturbi d'ansia, del controllo degli impulsi, da uso di sostanze e di personalità é sicuramente molto complessa e suscettibile di interpretazioni patogenetiche disparate. In particolare, la comorbidità appare molto elevata nelle forme bipolari II ed in quelle attenuate di tipo ciclotimico. Verosimilmente, la patologia affettiva collegata al DB, si estende oltre le dimensioni dell'euforia e della depressione, e sembra includere, fra gli altri, stati di arousal affettivo negativo come l'ansia, il panico, l'irritabilità e l'instabilità affettiva. Il DB II e la ciclotimia sono forme affettive complesse, nelle quali l'estrema instabilità dell'umore comporta la presenza frequente di disturbi del controllo degli impulsi e di condotte di abuso. In questo senso i DCA, specialmente quelli che presentano condotte impulsive e perdita di controllo nei confronti del cibo, quali la BN, la AN con abbuffate e condotte espulsive ed il BED possono essere considerati come possibili varianti sia dei disturbi del controllo degli impulsi, che dei disturbi da abuso di sostanze, dove il cibo viene a rappresentare la sostanza di abuso. Per quanto riguarda l'AN i punti di contatto sia sul piano sintomatologico, che su quello della risposta ai trattamenti sono con l'eccitamento maniacale.
I DCA hanno molte affinità con il DB e sono stati correlati ad esso sulla base della somiglianze sintomatologiche, della comorbidità, delle alterazioni della trasmissione serotoninergica e della risposta agli agenti timolettici ed agli stabilizzanti dell'umore. Inoltre, alcune caratteristiche di decorso sono simili, in quanto entrambi i disturbi insorgono spesso duran-

te l'adolescenza o la prima età adulta ed in seguito manifestano un andamento episodico che può cronicizzarsi in condizioni particolari.
La concomitanza tra DB e DCA è probabilmente sottostimata negli studi clinici ed epidemiologici condotti con interviste strutturate. In queste ultime, infatti, la scarsa attendibilità diagnostica per l'ipomania è dovuta ad una ridotta sensibilità piuttosto che ad una bassa specificità, la qual cosa produce spesso molti falsi negativi. In tutti i casi la comorbidità tra DB e DCA non sembra rappresentare una semplice coincidenza casuale (Tab. VIII). I pazienti con DB, soprattutto quelli con forme di tipo ciclotimico, sono insolitamente reattivi ai cambiamenti nel loro ambiente e spesso tentano di "autostimolare" il loro umore ricorrendo a cibo, alcool, farmaci, attività fisica o sessuale in modo più o meno consapevole. Poiché l'instabilità dell'umore con vari livelli di gravità, dalle forme cliniche a quelle temperamentali, spesso precede cronologicamente e/o accompagna i DCA, ciò suggerisce un importante ruolo dello spettro bipolare nell'esordio e nella persistenza dell'alterazione del comportamento alimentare.
Sul piano, terapeutico un intervento precoce mirato alla stabilizzazione delle oscillazioni dell'umore ed alla prevenzione della cronicizzazione delle condotte alimentari patologiche può sortire risultati favorevoli sull'intero spettro delle manifestazioni affettive e comportamentali, nonché sulle complicanze fisiche e metaboliche a lungo termine. Ma anche qualora l'intervento avvenga in una fase più avanzata di cronicizzazione dei DCA, la valutazione della componente affettiva risulta importante al fine di meglio indirizzare gli interventi psicologici, cognitivo-comportamentali e farmacoterapeutici. Ad esempio, senza un trattamento dei sintomi di eccitamento di alcune forme anoressiche, diventa estremamente complicato instaurare un programma comportamentale adeguato. Parimenti il controllo delle abbuffate nella BN può essere facilitato da una risoluzione dei sintomi depressivi o da un maggiore controllo dell'instabilità dell'umore.
L'instabilità timica della ciclotimia sembra essere il tratto comune sottostante il complesso *pattern* di disturbi dell'umore, d'ansia, del controllo degli impulsi e della condotta alimentare che questi pazienti mostrano nel corso della loro vita. Studi prospettici, disegnati con la dovuta rigorosità metodologica, sono necessari per chiarire ulteriormente la relazione tra le variabili temperamentali ed il complesso modello sindromico qui descritto, come pure la risposta ad interventi terapeutici specifici.

Bibliografia

1. Boyd JH, Burke JD, Gruenberg E, Holzer LE III, Rae DS, George LK, et al. *Exclusion criteria of DSM-III: a study of co-occurrence of hierarchy free syndromes*. Arch Gen Psychiatry 1984;41:983-9.
2. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. *The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey*. Psychological Med 1997;27:1079-89.
3. Angst J. *The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder*. J Affect Disord 1998;50:143-51.
4. Shisslak CM, Perse T, Crago M. *Coexistence of bulimia nervosa and mania: a literature review and case report*. Comp Psychiatry 1991;32:181-4.
5. Simpson SG, al-Mufti R, Andersen AE, DePaulo JR Jr. *Bipolar II affective disorder in eating disorder inpatients*. J Nerv Ment Dis 1992;180:719-22.
6. Mury M, Verdoux H, Bourgeois M. *Comorbidity of bipolar and eating disorders. Epidemiologic and therapeutic aspects*. Encephale 1995;21:545-53.
7. Krüger S, Shugar G, Cooke RG. *Comorbidity of binge eating disorder and the partial binge eating syndrome with bipolar disorder*. Int J Eat Disord 1996;19:45-52.
8. McElroy SL, Altshuler L, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. *Axis I psychiatric comorbidity and its relationship with historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder*. Am J Psychiatry 2001;158:420-6.
9. 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 N Am 2002;25:713-37.
10. Stein D, Lilenfeld LRR, Wildman P, Marcus MD. *Attempted suicide and self-injury in patients diagnosed with eating disorders*. Compr Psychiatry 2004;45:447-51.
11. Halmi KA, Eckert E, Marchi P, Sampugnaro V, Apple R, Cohen J. *Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:712-8.
12. Garfinkel PE, Lin E, Goering P, Spegg C, Goldbloom DS, Kennedy S, et al. *Bulimia nervosa in a Canadian community sample: prevalence and comparison of subgroups*. Am J Psychiatry 1995;152:1052-8.
13. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. *Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1998;33:587-95.
14. Szádóczky E, Papp ZS, Vitrai J, Ríhmer Z, Fürdei J. *The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey*. J Affect Disord 1998;50:153-62.
15. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller HJ, Hirschfeld R. *Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders [review]*. J Affect Disord 2000;59(Suppl):S5-S30.
16. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. *Toward a redefinition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar II, minor bipo-*

lar disorders and hypomania. J Affect Disord 2003;73:133-46.

[17] Judd LL, Akiskal HS. *The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases*. J Affect Disord 2003;73:123-31.

[18] Spitzer RL, Yanovski S, Wadden TB, Wing R, Marcus M, Stunkard A, et al. *Binge eating disorder: its further validation in a multisite study*. Int J Eat Disord 1993;13:137-53.

[19] Smith DE, Marcus MD, Lewis CE, Fitzgibbon M, Schreiner P. *Prevalence of binge eating disorder, obesity, and depression in a biracial cohort of young adults*. Ann Behav Med 1998;20:227-32.

[20] Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. *A Norwegian psychiatric epidemiological study*. Am J Psychiatry 2001;158:1091-8.

[21] Fairburn CG, Harrison PJ. *Eating disorders*. Lancet 2003;361:407-16.

[22] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 3rd Ed., Revised. Washington, DC, 1987.

[23] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th Ed. Washington, DC, 1994.

[24] MacQueen GM, Marriott M, Begin H, Robb J, Russel TJ, Trevor Young L. *Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal, prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disoder*. Bipolar Disord 2003;5:349-55.

[25] McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S. *Comorbidity of bipolar disorder and eating disorders: what can the clinician do?* Primary Psychiatry 2004;11:336-41.

[26] Fogarty F, Russell JM, Newman SC, Bland RC. *Mania*. Acta Psychiatr Scand 1994;(Suppl)376:16-23.

[27] Lewinsthon PM, Striegel-Moore RH, Seeley JR. *Epidemiology and natural course of eating disorders in young women from adolescence to young adulthood*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:1284-92.

[28] Wittchen H-U, Mühlig S, Pezawas L. *Natural course and burden of bipolar disorders*. Int J Neuropsychopharmacol 2003;6:145-54.

[29] Cassano GB, Pini S, Saettoni M, Rucci P, Dell'Osso L. *Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in patients with psychotic disorders*. J Clin Psychiatry 1998;59:60-8.

[30] Edmonds LK, Mosley BJ, Admiraal AJ, Olds RJ, Romans SE, Silverstone T, et al. *Familial bipolar disorder: preliminary results from the Otago Familial Bipolar Genetic Study*. Aust N Z J Psychiatry 1998;32:823-9.

[31] McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE Jr, Tugrul KL, West SA, Lonczak HS. *Differences and similarities in mixed and pure mania*. Comp Psychiatry 1995;36:187-94.

[32] Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, Faedda GL, Goodwin DC. *Comorbidity in mania at first hospitalization*. Am J Pschiatry 1992;149:554-6.

[33] Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, Faedda GL, Mayer PV, Kolbrener ML, et al. *Comorbidity in psychosis at first hospitalization*. Am J Psychiatry 1993;150:752-7.

[34] Vieta E, Colom F, Corbella B, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. *Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients*. Bipolar Disorders 2001;3:253-8.

[35] Dally P. *Anorexia Nervosa*. London: Heinemann ed. 1969.

[36] Hatsukami DK, Mitchell JE, Eckert ED. *Eating Disorders a variant of Mood Disorders?* Psychiatr Clin North Am 1984;7:349-65.

[37] Bushnell JA, Wells JE, McKenzie JM, Hornblow AR, Oakley-Browne M-A, Joyce PR. *Bulimia comorbidity in the general population and the clinic*. Psychol Med 1994;24:605-11.

[38] Specker S, de Zwaan M, Raymond N, Mitchell J. *Psychopathology in subgroups of obese women with and without binge eating disorder*. Comp Psychiatry 1994;35:185-90.

[39] Gershon ES, Schreiber JL, Hamovit JR, Dibble ED, Kaye W, Nurnberger JI, et al. *Clinical findings in patients with anorexia nervosa and affective illness in their relatives*. Am J Psychiatry 1984;141:1419-22.

[40] Hudson JI, Pope HG Jr, Jonas JM, Yurgelun-Todd D. *Phenomenologic relationship of eating disorders to major affective disorder*. Psychiatry Res 1983;9:345-54.

[41] Stern SL, Dixon KN, Nemzer E, Lake MD, Sansone RA, Smeltzer DJ, et al. *Affective disorder in the families of women with normal weight bulimia*. Am J Psychiatry 1984;141:1224-7.

[42] Piran N, Kennedy S, Garfinkel PE, Owens M. *Affective disturbance in eating disorders*. J Nerv Men Dis 1985;173:395-400.

[43] Walsh BT, Devlin MJ. *Eating disorders: progress and problems*. Science 1998;280:1387-90.

[44] Dingemans AE, Bruna MJ, van Furth EF. *Binge eating disorder: a review*. Int J Obesity 2002;26:299-307.

[45] McElroy SL, Kotwal R. *Binge eating*. In: Hollander E, Stein D, eds. *Handbook of Impulse Control Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing 2004.

[46] Cassidy WL, Flanagan NB, Spellman M, Cohen ME. *Clinical observations in manic-depressive disease. A quantitative study of one hundred manic-depressive patients and fifty medically sick controls*. JAMA 1957;164:1535-46.

[47] McElroy SL, Arnold LM, Altshuler L. *Bipolarity in women*. In: Akiskal A, Tohen M, eds. *50 Years of bipolar pharmacotherapy*. Chichester, UK: John Wiley and Sons 2004.

[48] Levitan RD, Kaplan AS, Levitt AJ, Joffe RT. *Seasonal fluctuations in mood and eating behavior in bulimia nervosa*. Int J Eat Disord 1994;16:295-9.

[49] Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K. *Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study*. J Affect Disord 2002;72:125-38.

[50] Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JI, Williams SM, Romans SE. *Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients*. J Clin Psychiatry 2000;61:179-84.

[51] Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. *Obesity as a correlate of outcome on patients with bipolar disorder*. Am J Psychiatry 2003;60:112-7.

[52] Keck PE Jr, McElroy SL. *Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain*. J Clin Psychiatry 2003;64:1426-35.

[53] Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. *Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy*. Arch Gen Psychiatry 1984;41:72-80.

[54] Rothenberg A. *Differential diagnosis of anorexia nervosa*

and depressive illness: a review of 11 studies. Comp Psychiatry 1988;29:427-32.

55 Pope HG Jr, Hudson JI, Yurgelun-Todd D. *Depressive symptoms in bulimia, depressed, and non-psychiatric control subjects*. J Affect Disord 1989;16:93-9.

56 Mitchell JE, Mussell M. *Comorbidity and binge eating disorder*. Addictive Behav 1995;20:725-32.

57 Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press 1990.

58 Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, Austin MP, Rutgers P, Malhi GS. *The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients*. J Clin Psychiatry 2002;63:77-8.

59 Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, Cecconi D, Mastrocinque C, Patronelli A. *The high prevalence of soft bipolar (II) features in atypical depression*. Compr Psychiatry 1998;39:63-71.

60 Cooper PJ, Fairburn CG. *The depressive symptoms of bulimia nervosa*. Br J Psychiatry 1986;148:268-74.

61 Kron L, Katz JL, Gorsynski G, Weiner H. *Hyperactivity in anorexia nervosa: a fundamental clinical feature*. Compr Psychiatry 1978;19:433-40.

62 Winokur A, March V, Mendels J. *Primary affective disorder in relatives of patients with anorexia nervosa*. Am J Psychiatry 1980;137:695-8.

63 Casper RC. *Behavioral activation and lack of concern, core symptoms of anorexia nervosa?* Int J Eat Disord 1998;24:381-93.

64 Brambilla F, Bellodi L, Arancio C, Limonta D, Ferrari E, Solerte B. *Neurotransmitter and hormonal background of hostility in anorexia nervosa*. Neuropsychobiology 2001;43:225-32.

65 Hudson JI, Pope HG Jr, Jonas JM, Yurgelun-Todd D, Frankenberg F. *A controlled family history study of bulimia*. Psychol Med 1987;17:883-90.

66 Stunkard AJ. *Eating patterns and obesity*. Psychiatr Quarterly 1959;33:284-95.

67 Arnow B, Kennedy J, Agras WS. *Binge eating among the obese: a descriptive study*. J Behav Med 1992;15:155-70.

68 Herridge PL, Pope HG Jr. *Treatment of bulimia and rapid cycling bipolar disorder with sodium valproate*. J Clin Psychopharmacol 1985;5:229-30.

69 Leyba CM, Gold DD. *The relation between rapid-cycling cyclothymia and bulimia; case reports of two women*. South Dakota J Med 1988;41:21-2.

70 Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A, Dougherty DMN, Moeller FG. *Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder*. J Affect Disord 2003;73:105-111.

71 Moeller FG, Barrat ES, Dougherty DMN, Schmitz JM, Swann AC. *Psychiatric aspects of impulsivity*. Am J Psychiatry 2001;158:1783-93.

72 Westen D, Harnden-Fischer J. *Personality profiles in eating disorders: rethinking the distinction between Axis I and Axis II*. Am J Psychiatry 2001;158:547-62.

73 Fahy T, Eisler I. *Impulsivity and eating disorders*. Br J Psychiatry 1993;162:193-7.

74 Newton JR, Freeman CP, Munro J. *Impulsivity and dyscontrol in bulimia nervosa: is impulsivity an important phenomenon or a marker of severity?* Acta Psychiatr Scand 1993;87:389-94.

75 Wiederman MH, Pryor T. *Multi-impulsivity among women with bulimia nervosa*. Int J Eat Disord 1996;4:359-65.

76 Nagata T, Kawarada Y, Kitiike N, Iketani T. *Multi-impulsivity of Japanese patients with eating disorders: primary and secondary impulsivity*. Psychiatry Res 2000;94:239-50.

77 Ackard DM, Neumark-Sztainer D, Story M, Perry C. *Overeating among adolescents: prevalence and associations with weight-related characteristics and psychological health*. Pediatrics 2003;111:67-74.

78 Harris EC, Barraclough B. *Suicide as an outcome for mental disorders: a meta-analysis*. Br J Psychiatry 1997;170:205-28.

79 Nielsen S, Moller-Madsen S, Isager T, Jorgensen J, Pagsberg K, Theander S. *Epidemiology and mortality of eating disorders*. Psychiatr Clin North Am 2001;24:201-14.

80 Osby U, Brandt L, Correia N, Ekbom A, Sparén P. *Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden*. Arch Gen Psychiatry 2001;58:844-50.

81 Lacey JH, Evans DH. *The impulsivist: a multi-impulsive personality disorder*. Br J Addiction 1986;81:641-9.

82 Sohlberg S, Norring C, Holmgren S, Rosmark B. *Impulsivity and long-term prognosis of psychiatric patients with anorexia nervosa/bulimia nervosa*. J Nerv Ment Dis 1989;177:249-58.

83 Fichter MM, Quadflieg N, Rief W. *Course of multi-impulsive bulimia*. Psychol Med 1994;24:591-604.

84 Keel P, Mitchell JE. *Outcome in bulimia nervosa*. Am J Psychiatry 1997;154:313-21.

85 Steinhausen H-C. *The outcome of anorexia nervosa in the 20th Century*. Am J Psychiatry 2002;159:1284-93.

86 Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser J, et al. *A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar I disorder*. Arch Gen Psychiatry 2002;59:530-7.

87 Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser J, et al. *The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar II disorder*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:261-9.

88 Råstam M, Gillberg IC. *Anorexia nervosa 6 years after onset: Part II. Comorbid Psychiatric Problems*. Comp Psychiatry 1995;36:70-6.

89 D'Mello DA, McNeil JA, Msibi B. *Seasons and bipolar disorder*. Clin Psychiatry 1995;7:11-8.

90 Hardin TA, Wehr TA, Brewerton T, Kasper S, Berrettini W, Rabkin J, et al. *Evaluation of seasonality in six clinical populations and two normal populations*. J Psychiatric Res 1991;25:75-87.

91 Blouin A, Blouin J, Aubin P, Carter J, Goldstein C, Boyer H, et al. *Seasonal patterns of bulimia nervosa*. Am J Psychiatry 1992;149:73-81.

92 Lam DH, Goldenr EM, Grewal A. *Seasonality of symptoms in Bulimia Nervosa*. Int J Eat Disord 1996;19:35-44.

93 Rosenthal NE. *Seasonal affective disorder and its relevance for understanding and treatment of Bulimia*. In: Hudson JI, Pope HG, eds. *The psychobiology of bulimia*. Washingon, DC: American Psychiatric Press 1987.

94 Lam DH. *Seasonal mood symptoms in Bulimia Nervosa and seasonal affective disorders*. Compr Psychiatry 1991;32:552-8.

[95] Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey*. Arch Gen Psychiatry 1994;51:8-19.

[96] Bulik CM, Sullivan PF, Kendler KS. *Medical and psychiatric morbidity in obese women with and without binge eating*. Int J Eat Disord 2002;32:72-8.

[97] Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. *The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues*. J Affect Disord 2002;68:1-23.

[98] Fairburn CG, Cooper PJ. *The clinical features of bulimia nervosa*. Br J Psychiatry 1984;144:238-46.

[99] Schuckit MA, Tipp JE, Anthenelli RM, Bucholz KK, Hesselbrock VM, Nurnberger JI. *Anorexia nervosa and bulimia nervosa in alcohol-dependent men and women and their relatives*. Am J Psychiatry 1996;153:74-82.

[100] Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Joyce PR. *Eating disorders and antecedent anxiety disorders: a controlled study*. Acta Psychiatr Scand 1997;96:101-7.

[101] Keel PK, Mitchell JE, Miller KB, Davis TL, Crow SJ. *Predictive validity of bulimia nervosa as a diagnostic category*. Am J Psychiatry 2000;157:136-8.

[102] Godart NT, Flament MF, Lecrubier Y, Jeammet P. *Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: comorbidity and chronology of appearance*. Eur Psychiatry 2000;15:38-45.

[103] Kaye WH, Strober M, Jimerson D. *The neurobiology of eating disorders*. In: Charney DS, Nestler EJ, eds. *Neurobiology of Mental Illness.* 2nd Ed. New York: Oxford University Press 2004, pp. 1112-1128.

[104] Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, Norman P, O'Connor M. *The natural course of bulimia nervosa and binge eating disorder in young women*. Arch Gen Psychiatry 2000:57:659-65.

[105] McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE Jr, Leverich GS, et al. *Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2002;63:207-13.

[106] McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, Nelson EB, Keck PE Jr, Nemeroff CB. *Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional*. J Clin Psychiatry 2004;65:634-51.

[107] Merikangas KR, Angst J, Isler H. *Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults*. Arch Gen Psychiatry 1990;47:849-53.

[108] Brewerton TD, George MS. *Is migraine related to the eating disorders?* Int J Eat Disord 1993;14:75-9.

[109] Piran N, Lerner RP, Gerfinkel PE, Kennedy SH, Brouillette C. *Personality disorders in anorexic patients*. Int J Eating Disord 1988;7:589-99.

[110] Rosenvinge JH, Martinussen M, Ostensen E. *The comorbidity of eating disorders and personality disorders: a meta-analytic review of studies published between 1983 and 1998*. Eat Weight Disord 2000;5:52-61.

[111] Akiskal HS, Chen SE, Davis GC, Puzantian VR, Kashgarian M, Bolonger JM. *Borderline: an adjective in search of a noun*. J Clin Psychiatry 1985;46:41-8.

[112] Solomon DA, Shea MT, Leon AC, Mueller TI, Coryell W, Maser JD, et al. *Personality traits in subjects with bipolar I disorder in remission*. J Aff Disord 1996;40:41-8.

[113] Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, Merikangas KR, Plotnicov K, Pollice C, et al. *A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Psychiatric disorders in first degree relatives and effects of proband comorbidity*. Arch Gen Psychiatry 1998;55:603-10.

[114] Bulik CM, Sullivan PF, Wade T, Kendler KS. *Twin studies of eating disorders: a review*. Int J Eat Dis 2000;27:1-20.

[115] Hudson JI, Laird NM, Betensky RA, Keck PE Jr, Pope HG Jr. *Multivariate logistic regression for familial aggregation of two disorders: II. Analysis of studies of eating and mood disorders*. Am J Epidemiol 2001;153:506-14.

[116] Kelsoe JR. *Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum*. J Affect Disord 2003;73:183-97.

[117] Mangweth B, Hudson JI, Pope HG, Hausman A, De Col C, Laird NM, et al. *Family study of aggregation of eating disorders and mood disorders*. Psychol Med 2003;33:1319-23.

[118] Winokur A, Maislin G, Phillips JL. *Insulin resistence after oral glucose testing in patients with major depression*. Am J Psychiatry 1988;145:325-30.

[119] Kassett JA, Gershon ES, Maxwell ME, Guroff JJ, Kazuba DM, Smith AL, et al. *Psychiatric disorders in the first degree relatives of probands with bulimia nervosa*. Am J Psychiatry 1989;146:1468-71.

[120] Logue CM, Crowe RR, Bean JA. *A family study of anorexia and bulimia*. Comp Psychiatry 1989;30:179-88.

[121] Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, Merikangas KR, Plotnicov K, Pollice C, et al. *Psychiatric disorders in women with bulimia nervosa and their first degree relatives: effects of comorbid substance dependence*. Int J Eat Disord 1997;22:253-64.

[122] Benazzi F. *Depressive Mixed states: unipolar and bipolar II*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2000;250:249-53.

[123] Benazzi F. *How to treat bipolar II depression and bipolar II mixed depression?* Int J Neuropsychopharmacol 2004;7:105-6.

[124] Black DW, Goldstein RB, Mason EE. *Prevalence of mental Disorders in 88 morbidly obese bariatric clinic patients*. Am J Psychiatry 1992;149:227-34.

[125] Wade TD, Bulik CM, Neale M, Kendler KS. *Anorexia nervosa and major depression: shared genetic and environmental risk factors*. Am J Psychiatry 2000;157:469-71.

[126] Gerner RH, Hare T. *CSF GABA in normal subjects and patients with depression, schizophrenia, mania, and anorexia nervosa*. Am J Psychiatry 1981;138:1098-101.

[127] Gerner RH, Sharp B. *CSF beta-endorphin-immunoreactivity in normal schizophrenic, depressed, manic, and anorexic subjects*. Brain Res 1982;237:244-7.

[128] Gerner RH, Yamada T. *Altered neuropeptides concentrations in cerebrospinal fluid of psychiatric patients*. Brain Res 1982;238:298-302.

[129] Gerner RH, Wilkins JN. *CSF cortisol in patients with depression, mania, or anorexia nervosa and in normal subjects*. Am J Psychiatry 1983;140:92-4.

[130] Mortola JF, Rasmussen DD, Yen SSC. *Alterations of the adreno-corticotropin-cortisol axis in normal weight bulimic women: evidence for a central mechanism*. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:517-22.

[131] Hudson JI, Pope HG Jr, Jonas JM, Laffer PS, Hudson MS, Melby JC. *Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis hyperactivity in bulimia*. Psychiatry Res 1983;8:111-7.

[132] Neudeck P, Jacoby GE, Florin I. *Dexamethasone suppression test using saliva cortisol measurement in bulimia nervosa*. Physiol Behav 2001;72:93-8.

[133] Young LT, Warsh JJ, Kish SJ, Shannak K, Hornykeiwicz O. *Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder*. Biol Psychiatry 1994;35:121-7.

[134] Deakin JF, Pennell I, Upadhyaya AJ, Lofthouse R. *A neuroendocrine study of 5HT function in depression: evidence for biological mechanisms of endogenous and psychosocial causation*. Psychopharmacology 1990;101:85-92.

[135] Mitchell PB, Smythe G, Parker G, Wilhelm K, Hickie I, Brodaty H, et al. *Hormonal response to fenfluramine in depressive subtypes*. Br J Psychiatry 1990;57:551-7.

[136] Lichtenberg P, Shapira B, Gillon D, Kindler S, Cooper TB, Newman ME, et al. *Hormone responses to fenfluramine and placebo challenge in endogenous depression*. Psychiatry Res 1992;43:137-46.

[137] Sher L, Oquendo MA, Li S, Ellis S, Brodsky BS, Malone KM, et al. *Prolactin response to fenfluramine administration in patients with unipolar and bipolar depression and healthy controls*. Psychoneuroendocrinology 2003;28:559-73.

[138] Yatham LN. *Prolactin and cortisol responses in fenfluramine challenge in mania*. Biol Psychiatry 1996;39:285-8.

[139] Dean B, Scarr E, Pavey G, Copolov D. *Studies on serotonergic markers in the human hippocampus: changes in subjects with bipolar disorder*. J Affect Disord 2003;75:65-9.

[140] Lopez-Figueroa AL, Norton CS, Lopez-Figueroa MO, Armellini-Dodel D, Burke S, Akil H, et al. *Serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, and 5-HT_{2A} receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia*. Biol Psychiatry 2004;55:225-33.

[141] Jimerson DC, Wolfe BE, Metzger ED, Finkelstein DM, Cooper TB, Levine JM. *Decreased serotonin function in bulimia nervosa*. Arch Gen Psychiatry 1997;54:529-34.

[142] Tauscher J, Pirker W, Willeit M, de Zwaan M, Bailer V, Neumeister A, et al. *[^{123}I] β-CIT and single photon emission computed tomography reveal reduced brain serotonin transporter availability in bulimia nervosa*. Biol Psychiatry 2001;49:326-32.

[143] Audenaert K, Van Laere K, Dumont F, Vervaet M, Goethals I, Slegers G, et al. *Decreased 5-HT2A receptor binding in patients with anorexia nervosa*. J Nucl Med 2003;44:163-9.

[144] Goethals I, Vervaet M, Audenaert K, Van de Wiele C, Ham H, Vandecapelle M, et al. *Comparison of Cortical 5-HT_{2A} Receptor Binding in Bulimia Nervosa Patients and Healthy Volunteers*. Am J Psychiatry 2004;161:1916-8.

[145] Kuikka JT, Tammela L, Karhunen L, Rissanen A, Bergstrom KA, Naukkarinen H, et al. *Reduced serotonin transporter binding in binge eating in women*. Psychopharmacology 2001;155:310-4.

[146] Monteleone P, Brambilla F, Bortolotti F, La Rocca A, Maj M. *Prolactin response to d-fenfluramine is blunted in people with anorexia nervosa*. Br J Psychiatry 1998;172:438-42.

[147] Steiger H, Koerner N, Engelberg MJ, Israel M, Ng Ying Kin NMK, Young SN. *Self destructiveness and serotonin function in bulimia nervosa*. Psychiatr Res 2001;103:15-26.

[148] Monteleone P, Brambilla F, Bortolotti F, Maj M. *Serotonergic dysfunction across the eating disorders: relationship to eating behavior, purging behavior, nutritional status, and general psychopathology*. Psychol Med 2000;30:1099-110.

[149] Nurnberger JI Jr, Berrettini W, Simmons-Alling S, Lawrence D, Brittain H. *Blunted ACTH and cortisol response to afternoon tryptophan infusion in euthymic bipolar patients*. Psychiatry Res 1990;31:57-67.

[150] Kaye WH, Gwirtsman AE, George DT, Ebert MJ. *Altered serotonin activity in anorexia nervosa after long term weight restoration*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:556-62.

[151] Kaye WH, Greeno CG, Moss H, Fernstrom J, Fernstrom M, Lilenfeld L, et al. *Alterations in serotonin activity and psychiatric symptoms after recovery from bulimia nervosa*. Arch Gen Psychiatry 1998;55:927-35.

[152] Kaye WH, Frank GK, Meltzer CC, Price JC, McConaha CW, Crossan PJ, et al. *Altered serotonin 2A receptor activity in women who have recovered from bulimia nervosa*. Am J Psychiatry 2001;158:1152-5.

[153] Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. *Symptomatic relapse in bulimia nervosa following acute tryptophan depletion*. Arch Gen Psychiatry 1999;56:171-6.

[154] Kety SS. *Brain amines and affective disorders*. In: Ho BT, McIsaac WM, eds. *Brain Chemistry and Mental Disease*. New York: Plenum Press 1971, pp. 237-263.

[155] Prange AJ Jr, Wilson IC, Lynn CW, Alltop LB, Strikeleather RA. *L-trytophan in mania: contribution to a permissive hypothesis of affective disorders*. Arch Gen Psychiatry 1974;30:56-62.

[156] Steiger H. *Eating disorders and the serotonin connection: state, trait and developmental effects*. J Psychiatry Neurosci 2004;29:20-9.

[157] Colomb BA. *Cholesterol and violence: is there a connection?* Ann Intern Med 1998;128:478-87.

[158] Lalovic A, Merkens L, Russel L, Arsenault-Lapierre G, Nowaczyk MJM, Porter FD, et al. *Cholesterol metabolism and suicidality in Smith-Lemli-Opitz syndrome carriers*. Am J Psychiatry 2004;161:2123-6.

[159] Schou M. *Perspectives on lithium treatment of bipolar disorder: action, efficacy, effect on suicidal behavior*. Bipolar Disord 1999;1:5-10.

[160] Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. *A randomized, placebo-controlled 12-months trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:481-9.

[161] Baldessarini RJ, Tondo L. *Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:187-90.

[162] Hsu LKG. *Treatment of bulimia with lithium*. Am J Psychiatry 1984;141:1260-2.

[163] Hsu LKG. *Lithium in the treatment of eating disorders*. In: Garfinkel PE, Garner DM, eds. *The Role of Drug Treatments for Eating Disorders*. New York: Brunner/Mazel 1987, pp. 90-95.

[164] Hsu LKG, Clement L, Santhouse R, Ju ESY. *Treatment of bulimia nervosa with lithium carbonate. A controlled study*. J Nerv Ment Dis 1991;179:351-5.

[165] Gross HA, Ebert MH, Faden VB, Goldberg SC, Nee LE, Kaye WH. *A double-blind controlled trial of lithium carbonate in primary anorexia nervosa*. J Clin Psychopharmacol 1981;1:376-81.

[166] Barcai A. *Lithium in adult anorexia nervosa: a pilot report on two patients*. Acta Psychiatr Scand 1977;55:97-101.

[167] Stein GS, Hartshorn S, Jones J, Steinberg D. *Lithium in a case of severe anorexia nervosa*. Br J Psychiatry 1982;140:526-8.

[168] Hudson JI, Pope HG Jr, Jonas JM, Yurgelun-Todd D. *Treatment of anorexia nervosa with antidepressants*. J Clin Psychopharmacol 1985;5:17-23.

[169] Pope HG Jr, Hudson JI, Jonas JM. *Bulimia in men: a series of fifteen cases*. J Nerv Men Dis 1986;174:117-9.

[170] Will RG, Young JP, Thomas DJ. *Kleine-Levin syndrome: report of two cases with onset of symptoms precipitated by head trauma*. Br J Psychiatry 1988;152:410-2.

[171] Muratori F, Bertini N, Masi G. *Efficacy of lithium treatment in Klein-Levin syndrome*. Eur Psychiatry 2002;17:232-3.

[172] Calabrese JR, Bowden C, Woyshville MJ. *Lithium and the Anticonvulsants in the treatment of Bipolar Disorder*. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press 1995, pp. 1099-111.

[173] Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. *Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:1079-88.

[174] Kaplan AS, Garfinkel PE, Darby PL, Garner DM. *Carbamazepine in the treatment of bulimia*. Am J Psychiatry 1983;140:1225-6.

[175] Tachibana N, Sugita Y, Teshima Y, Hishikawa Y. *A case of anorexia nervosa associated with epileptic seizures showing favorable response to sodium valproate and clonazepam*. Japanese J Psych Neurol 1989;43:77-84.

[176] Shapira NA, Goldsmith TD, McElroy SL. *Treatment of binge-eating disorder with topiramate: a clinical case series*. J Clin Psychiatry 2000;61:368-72.

[177] Brewerton TD, Shannon M. *Possible clozapine exacerbation of bulimia nervosa*. Am J Psychiatry 1992;149:1408-9.

[178] Paquet V, Strul J, Servais L, Pele I, Fossion P. *Sleep-related eating disorder induced by olanzapine*. J Clin Psychiatry 2002;63:597.

[179] Brömel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C, et al. *Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy*. Molecular Psychiatry 1998;3:76-80.

[180] Theisen FM, Linden A, König IR, Martin M, Remschmid H, Hebebrand J. *Spectrum of binge eating symptomatology in patients treated with clozapine and olanzapine*. J Neural Transm 2003;110:111-21.

[181] Jensen VS, Mejlhede A. *Anorexia nervosa: treatment with olanzapine*. Br J Psychiatry 2000;177:87.

[182] Newman-Toker J. *Risperidone in anorexia nervosa*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:941-2.

[183] Mehler C, Wewetzer CH, Schulze V, Warnke A, Thiesen F, Dittman RW. *Olanzapine in children and adolescents with chronic anorexia nervosa. A study of five cases*. Eur Child Adolesc Psychiatry 2001;10:151-7.

[184] Boachie A, Goldfield GS, Spettigue W. *Olanzapine use as an adjunctive treatment for hospitalized children with anorexia nervosa: case reports*. Int J Eating Disord 2003;33:98-103.

[185] Powers PS, Santana CA, Bannon YS. *Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: an open-label trial*. Int J Eat Disord 2002;32:146-54.

[186] Malina A, Gaskill J, McConaha C, Frank GK, LaVia M, Scholar L, et al. *Olanzapine treatment of anorexia nervosa: a retrospective study*. Int J Eat Disord 2003;33:234-7.

[187] Vandereycken W, Pierloot R. *Pimozide combined with behaviour therapy in the short term treatment of anorexia nervosa. A double-blind placebo-controlled cross-over study*. Acta Psychiatr Scand 1982;66:445-50.

[188] Kanba S, Yagi G, Kamijima K, Suzuki T, Tajima O, Otaki J, et al. *The first open study of zonisamide, anovel anticonvulsant, shows efficacy in mania*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1994;18:707-15.

[189] Mishory A, Yaroslavsky Y, Bersudsky Y, Belmaker RH. *Phenytoin as an antimanic anticonvulsant: a controlled study*. Am J Psychiatry 2000;157:463-5.

[190] McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Sagman D, Kennedy SH. *Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study*. Bipolar Disord 2002;4:207-13.

[191] Green RS, Rau JH. *Treatment of compulsive eating disturbances with anticonvulsant medication*. Am J Psychiatry 1974;131:428-31.

[192] Greenway FL, Dahms WT, Bray GA. *Phenytoin as a treatment of obesity associated with compulsive eating*. Curr Ther Res 1977;21:338-42.

[193] Wermuth BM, Davis KL, Hollister LE, Stunkard AJ. *Phenytoin treatment of the binge eating syndrome*. Am J Psychiatry 1977;134:1249-53.

[194] McElroy SL, Kotwal R, Hudson JI, Nelson EB, Keck PE Jr. *Zonisamide in the treatment of binge eating disorder: an open-label, prospective trial*. J Clin Psychiatry 2004;65:50-6.

[195] McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE Jr, Rosenthal NR, Karim MR, et al. *Topiramate in the treatment of binge eating disorder with obesity: a randomized, placebo-controlled trial*. Am J Psychiatry 2003;160:255-61.

[196] Hoopes S, Reimherr F, Hedges Rosenthal NR, Kamin M, Karim R, Capece J, et al. *Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, part 1: improvement in binge and purge measures*. J Clin Psychiatry 2003;64:1335-41.

[197] Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. *Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial*. Lancet 2003;361:1677-85.

[198] Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, et al. *A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity*. Obes Res 2003;11:722-33.

[199] Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. *Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized, controlled trail*. JAMA 2003;289:1820-5.

[200] Sachs GS, Koslow CL, Ghaemi SN. *The treatment of bipolar depression*. Bipolar Disord 2000;2:256-60.

[201] Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalauskas K, Rosoff A, Ackerman L. *Antidepressant – induced mania and cycle acceleration. A controversy revisited*. Am J Psychiatry 1995;152:1130-8.

[202] Hudson JI, Pope HG Jr, Carter WP. *Pharmacologic therapy of bulimia nervosa*. In: Goldstein DJ, ed. *The management of eating disorders and obesity*. Totowa NJ: Humana Press 1999, pp. 19-32.

[203] Bacaltchuk J, Hay P, Mari JJ. *Antidepressants versus placebo for the treatment of bulimia nervosa: a systematic review*. Aust N Z J Psychiatry 2000;34:310-7.

[204] Zhu AJ, Walsh BT. *Pharmacologic treatment of eating disorders*. Can J Psychiatry 2002;47:227-34.

[205] Carter WP, Hudson JI, Lalonde JK, Pindyck L, McElroy SL, Pope HG Jr. *Pharmacologic treatment of binge eating disorder*. Int J Eat Disord 2003;34:574-88.

[206] Ghadirian AM, Steiger H, Leichner PP. *A manic episode in the course of anorexia nervosa with bulimia*. Psychosomatics 1989;30:101-3.

[207] Siegel DM. *Bulimia, tricyclic antidepressants, and mania*. Clin Pediatr 1989;28:123-6.

[208] Attia E, Haiman C, Walsh BT, Flater SR. *Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa?* Am J Psychiatry 1998;155:548-51.

[209] Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE, Hsu H, Sokol MS, McConaha C, et al. *Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa*. Biol Psychiatry 2001;49:644-52.

[210] Barbarich NC, McConaha CW, Halmi KA, Gendall K, Sunday SR, Gaskill J, et al. *Use of nutritional supplements to increase the efficacy of fluoxetine in the treatment of anorexia nervosa*. Int J Eat Disord 2004;35:10-5.

[211] Whittal ML, Agras WS, Gould RA. *Bulimia nervosa: a meta-analysis of psychosocial and pharmacologic treatments*. Behav Ther 1999;30:117-35.

[212] Wilfley DE, Welch R, Stein RI, Spurrell EB, Cohen LR, Saelens BE, et al. *A randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy and group interpersonal psychotherapy for the treatment of overweight individuals with binge-eating disorder*. Arch Gen Psychiatry 2002;59:713-21.

[213] Palmer RL, Birchall H, McGrain L, Sullivan V. *Self-help for bulimic disorders: a randomized controlled trial comparing minimal guidance with face-to-face or telephone guidance*. Br J Psychiatry 2002;181:230-5.

[214] Goldfein JA, Devlin MJ, Spitzer RL. *Cognitive behavioral therapy for treatment of binge eating disorders: what constitute success?* Am J Psychiatry 2000;157:1051-6.

[215] Pike KM, Walsh BT, Vitousek K, Wilson GT, Bauer J. *Cognitive behavior therapy in the posthospitalizaton treatment of anorexia nervosa*. Am J Psychiatry 2003;160:2046-9.

[216] Miklowitz DJ. *Psychotherapy in combination with drug treatment for bipolar disorder*. J Clin Psychopharmacol 1996;16(Suppl 1):56S-66S.

[217] Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. *A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:402-7.

[218] Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wrigh K, Kerr N, et al. *A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder. Outcome of the first year*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:145-52.

[219] Richardson HB. *Obesity as a manifestation of neurosis.* Med Clin North Am 1946;30:1187-202.

[220] Wadden TA, Stunkard AJ. *Psychopathology and obesity*. Ann N Y Acad Sci 1987;499:55-65.

[221] Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Mallinger A, Swartz H, Buysse DJ, et al. *Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder*. J Clin Psychiatry 2002;63:528-33.

[222] Devlin MJ, Yanovski SZ, Wilson GT. *Obesity: what mental Health professionals need to know*. Am J Psychiatry 2000;157:854-66.

[223] Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. *Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000*. JAMA 2000;288:1723-7.

[224] Jonas BS, Mussolino ME. *Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke*. Psychosom Med 2000;62:463-71.

[225] Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, White W, Smith PK, Mark DB, et al. *Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery*. Lancet 2003;362:604-9.

[226] Angst J. *Mortality in Bipolar Disorder*. In: Cassano GB, Pancheri P, eds. Atti del X Congresso Nazionale della Società Italiana di Psicopatologia. Ital J Psychopathol 2005;11(Suppl):113.

[227] Zimmermann V, Kraus T, Himmerich H. *Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients*. J Psychiatric Res 2003;37:193-220.

[228] Kendler KS, Eaves LJ, Walters EE, Neale MC, Heath AC, Kessler RC. *The identification and validation of distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins*. Arch Gen Psychiatry 1996;53:391-9.

[229] Roberts RE, Kaplan GA, Shema SJ, Strawbridge WJ. *Are the obese at greater risk for depression?* Am J Epidemiol 2000;152:163-70.

[230] Wyatt RJ, Henter ID, Mojtabai R, Bartko JJ. *Height, weight and body mass index (BMI) in psychiatric ill US Armed Forces personnel*. Psychol Med 2003;33:363-8.

[231] Hasler G, Merinkagas K, Eich D. *Psychopathology as a risk factor for being overweight.* In: *New Research Abstracts of the 156th Annual Meeting of American Psychiatric Association*. San Francisco CA: 2003;106:39-40.

[232] Pine DS, Cohen P, Brook J, Coplan JD. *Psychiatric symptoms in adolescence as predictors of obesity in early adulthoood: a longitudinal study*. Am J Public Health 1997;97:1303-10.

[233] Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, Weissman MM. *The assocation between childhood depression and adulthood body mass index*. Pediatrics 2001;107:1049-56.

[234] Roberts RE, Strawbridge WJ, Deleger S, Kaplan GA. *Are the fat more jolly?* Ann Behav Med 2002;24:169-80.

[235] Roberts RE, Deleger S, Strawbridge WJ, Kaplan GA. *Prospective association between obesity and depression: evidence from Almeda County Study*. Int J Obes Relat Metab Disord 2003;27:514-21.

[236] Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. *Relationship between obesity and DSM-IV major depressive disorders, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study*. Am J Public Health 2000;90:251-7.

[237] Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. *Is obesity associated with major depression? Results from Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Am J Epidemiology 2003;158:1139-47.

[238] Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Williams SM, Romans

SE. *Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2001;62:486-91.

[239] Di Pietro L, Anda RF, Williamson DF, Stunkard AJ. *Depressive symptoms and weight change in a national cohorts of adults*. Int J Obes 1992;16:745-53.

[240] Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, et al. *Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat*. Psychosom Med 2002;64:274-7.

[241] Britz B, Siegfried W, Ziegler A, Lamertz C, Herpertz-Dahlmann BM, Remschmidt H, et al. *Rates of psychiatric disorders in a clinical study group of adolescents with extreme obesity and in a obese adolescents ascertained via a population based study*. Int J Obes 2000;24:1797-814.

[242] Gold PW, Chrousos GP. *Organization of stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs. low CRH/NE states*. Mol Psychiatry 2002;7:254-75.

[243] Sullivan PF, Prescott CA, Kendler KS. *The subtype of major depression in a twin registry*. J Affect Disord 2002;68:273-84.

[244] Hällström T, Noppa H. *Obesity in women in relation to mental illness, social factors and personality traits*. J Psychosom Res 1981;25:75-82.

[245] Barefoot JC, Heitmann BL, Helms MJ, Williams RB, Surwit RS, Siegler IC. *Symptoms of depression and changes in body weight from adolescence to mid-life*. Int J Obes 1998;22:688-94.

[246] Goodman E, Whitaker RC. *A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity*. Pediatrics 2002;109:497-504.

[247] Spitzer RL, Devlin M, Walsh BT. *Binge eating disorder: a multisite field trial of the diagnostic criteria*. Int J Eat Disord 1992;11:191-203.

[248] Yanovski SZ, Nelson JE, Dubbert BK, Spitzer RL. *Association of binge eating disorders and psychiatric comorbidity in obese subjects*. Am J Psychiatry 1993;150:1472-9.

[249] Fairburn CG, Welch SL, Doll HA, Davies BA, O'Connor ME. *Risk factors for Bulimia Nervosa: a community based case-control study*. Arch Gen Psychiatry 1997;54:509-17.

[250] Robertson DN, Palmer RL. *The prevalence and correlates of binge eating in a British community sample of women with history of obesity*. Int J Eat Disord 1997;22:323-7.

[251] Vicennati V, Pasquali R. *Abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nondepressed women with abdominal obesity and relations with insulin resistance: evidence for central and peripheral alterations*. J Clin Endocrinol Metabol 2000;85:4093-8.

[252] Duclos M, Gatta B, Corcuff JB. *Fat distribution in obese women is associated with subtle alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and sensitivity to glucocorticoids*. Clin Endocrinol 2002;55:447-54.

[253] Schatzberg AF, Garlow SJ, Nemeroff CB. *Molecular and cellular mechanisms in depression*. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, et al. eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Willkins 2002, pp. 1011-1015.

[254] Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Horn R, Brabant G, Steiger A. *Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patient with depression*. J Psychiatr Res 1998;32:403-10.

[255] Mercer JG, Haggard N, Morgan PJ. *Leptin and obesity: the story so far and its therapeutic implications*. CNS Drugs 2000;14:413-24.

[256] Wright JH, Jacisin JJ, Radin NS, Bell RA. *Glucose metabolism in unipolar depression*. Br J Psychiatry 1978;132:386-93.

[257] Horsten M, Wamala SP, Vingerhoets A, Orth-Gomer K. *Depressive symptoms, social support, and lipid profile in healthy middle-aged women*. Psychosom Med 1997;59:521-8.

[258] Ragson NL, Altshuler LL, Elman MA. *Increased insulin resistance in women with bipolar depression*. In: Abstracts of the 155th Annual Meeting of American Psychiatric Association. Philadelphia PA: May 19-23 2002.

[259] Rasgon NL, Rao RC, Hwang S, Altshuler LL, Elman S, Zuckerbrow-Miller J, et al. *Depression in women in polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates*. J Affect Disord 2003;74:299-304.

[260] Chiarello RJ, Cole JO. *The use of psychostimulants in general psychiatry: a reconsideration*. Arch Gen Psychiatry 1987;44:286-95.

[261] Wallace AE, Kofoed LL, West AN. *Double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate in older, depressed, medically ill patient*. Am J Psychiatry 1995;152:929-31.

[262] Fawcett J, Busch KA. *Stimulants in psychiatry*. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology. 2nd Ed*. Washington DC: American Psychiatric Press 1998, pp. 503-522.

[263] Rickels K, Hesbacher P, Fisher E, Perloff MM, Rosenfeld H. *Emotional symptomatology in obese patients treated with fenfluramine and dextroamphetamine*. Psychol Med 1976;6:623-30.

[264] Murphy DL, Slater S, de la Vega CE. *The serotoninergic neurotransmitter system in the affective disorders: a preliminary evalutation on the antidepressant and antimanic effects of fenfluramine*. In: Deniker P, Radonco-Thomas C, Vellneuve A, eds. *Neuropsychopharmacology*. New York: Pergamon Press 1978, pp. 675-682.

[265] Brzezinski AA, Wurtman JJ, Wurtman RJ, Gleason R, Greenfield J, Nader T. *d-Flenfluramine suppresses the increased calorie and carbohydrate intake and improves the mood of women with premenstrual depression*. Obst Gynecol 1990;76:296-301.

[266] O'Rourke D, Wurtman JJ, Wurtman RJ, Chebli R, Gleason R. *Treatment of seasonal depression with d-flenfluramine*. J Clin Psychiatry 1989;50:343-7.

[267] Appolinario JC, Bacaltchuk J, Sichieri R, Claudino AM, Godoy-Matos A, Morgan C, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:1109-16.

[268] McElroy SL, Keck PE Jr. *Topiramate*. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB eds. *Textbook of Psychopharmacology.* 3rd Ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing 2004, pp. 627-36.

[269] Levine LR, Enas GG, Thompson WL, Byyny RL, Dauer AD, Kirby RW, et al. *Use of fluoxetine a selective serotonin-uptake inhibitor, in the treatment of obesity: a dose-response study*. Int J Obes 1989;13:635-45.

[270] Wise SD. *Clinical studies of fluoxetine in obesity*. Am J Clin Nutr 1992;55(Suppl 1):181S-4S.

[271] Sayler ME, Goldstein DJ, Roback PJ, Atkinson RL. *Evalu-*

ating success of weight-loss programs, with an application to fluoxetine weight-reduction clinical trial data. Int J Obes Relat Metab Disord 1994;18:742-51.

[272] Gadde KM, Parker CB, Marner GL. *Buproprion for weight loss: an investigation of efficacy and tollerability in overweight and obese women*. Obes Res 2001;9:544-51.

[273] Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. *Bupropion SR enhances weight loss: a 48 week double.blind, placebo-controlled trail*. Obes Res 2002;10:633-41.

[274] Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM, Wadden TA, Allison DB, Brewer ER, et al. *Bupropion SR versus placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms*. Obes Res 2002;10:1049-56.

[275] Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. *A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression*. J Clin Psychiatry 1998;59:116-22.

[276] Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Koethe D, Pollmacher T. *Body weight, the tumor necrosis factor system and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine*. Pharmacopsychiatry 2002;35:220-5.

[277] Malhotra S, King KH, Welge JA, Brusman-Lovins L, McElroy SL. *Venlafaxine treatment of binge-eating disorder associated with obesity: a series of 35 patients*. J Clin Psychiatry 2002;63:802-6.

[278] Sacks FM. *Metabolic Syndrome: Epidemiology and Consequences*. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 18):3-12.

[279] Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. *Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study*. Circulation 2003;108:414-9.

[280] Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. *The metabolic syndrome: prevalalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994*. Arch Intern Med 2003;163:427-36.

[281] Rosmond R, Lapidus L, Marin P, Bjorntorp P. *Mental distress, obesity, and body fat distribution in middle-aged men*. Obes Res 1996;4:245-52.

[282] Haukkala A, Utela A. *Clinical hostility, depression, and obesity: the moderating role of education and gender*. Int J Eat Disord 2000;27:106-9.

[283] Ahlberg AC, Ljung T, Rosmond R, McEwen B, Holm G, Akesson HO, et al. *Depression and anxiety symptoms in relation to anthropometry and metabolism in men*. Psychiatry Res 2002;112:101-10.

[284] Ahlberg AC, Ljung T, Rosmond R, McEwen B, Holm G, Akesson HO, Bjorntorp P, et al. *Visceral fat and psychosocial stress in identical twins discordant for obesity*. J Int Med 2002;25:35-43.

[285] Anderson R, Freedland K, Clouse R, Lustman P. *Prevalence of comorbid depression in adults with diabetes*. Diabetes Care 2001;24:1069-78.

[286] Katon WJ, Von Korff M, Lin EHB, Simon G, Ludman E, Russo J, et al. *The pathways study. A randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression*. Arch Gen Psychiatry 2004;61:1042-9.

[287] Lustman PJ, Anderson R, Freedland K, de Groot M, Carney RM, Clouse R. *Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature*. Diabetes Care 2000;23:934-42.

[288] Katon WJ, Von Korff M, Ciechanowski P, Russo J, Lin EHB, Simon G, et al. *Behavioral and clinical factors associated with depression among individuals with diabetes*. Diabetes Care 2004;27:914-20.