UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Sede amministrativa del Dottorato di Ricerca

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, SEZIONE DI PSICHIATRIA
Sede convenzionata

XXI CICLO DEL
DOTTORATO DI RICERCA IN

PSICHIATRIA DI CONSULTAZIONE
E COMORBILITA' PSICHIATRICA

AUMENTO DI PESO E SINDROME METABOLICA NEL DISTURBO BIPOLARE

Ssd MED/25: PSICHIATRIA

Dottorando
VIRGINIO SALVI

Responsabile Dottorato di Ricerca
e Relatore
Chiar.mo Prof.
MAURIZIO DE VANNA
Clinica Psichiatrica Universitaria di Trieste

Anno accademico 2008/2009

INDICE

Premessa..... 1

Capitolo I – Obesità, sovrappeso e alterazioni del metabolismo nel disturbo bipolare 3

Prevalenza di obesità e sovrappeso nel disturbo bipolare..... 4

Prevalenza di alterazioni del metabolismo glucidico nel disturbo bipolare..... 8

Fattori eziopatogenetici dell'aumento di peso e delle alterazioni metaboliche nel disturbo bipolare..... 10

Trattamenti psicofarmacologici..... 10

Stili di vita..... 16

Comorbilità con i disturbi del comportamento alimentare..... 19

Diatesi..... 20

Conclusioni..... 22

Capitolo II – Studio sperimentale: prevalenza e correlati del sovrappeso in un campione di pazienti drug-naïve con disturbo bipolare 23

Scopo dello studio..... 24

Materiali e metodi..... 25

Pazienti..... 25

Valutazioni effettuate..... 27

Analisi statistica..... 27

Risultati..... 29

Discussione..... 31

Capitolo III – Sindrome Metabolica nel Disturbo Bipolare..... 34

Il concetto di Sindrome Metabolica..... 35

Sindrome Metabolica nella popolazione generale..... 38

Area geografica..... 38

Età..... 40

Genere..... 42

Sindrome Metabolica nel Disturbo Bipolare..... 43

Capitolo IV – Studio sperimentale: Prevalenza e correlati della Sindrome Metabolica in un campione di pazienti con disturbo bipolare stratificati per età e sesso 49

Scopo dello studio……... 50

Materiali e metodi……. 51

Pazienti…….. 51

Valutazioni effettuate……... 51

Analisi statistica……... 53

Risultati……... 55

Caratteristiche socio-demografiche e cliniche del campione……... 55

Trattamenti farmacologici per il disturbo bipolare……... 57

Stili di vita…….. 58

Prevalenza della Sindrome Metabolica……... 58

Sindrome Metabolica distribuita per età e sesso……... 59

Correlati socio-demografici e clinici della Sindrome Metabolica…….. 60

Terapie psicofarmacologiche e Sindrome Metabolica……... 63

Stili di vita e Sindrome Metabolica……... 63

Discussione……... 66

Conclusioni……. 73

Ringraziamenti……. 74

Bibliografia……... 75

Appendice……. 86

Allegato I

Allegato II

PREMESSA

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte nei paesi occidentali. Abitudini di vita quali la sedentarietà, il consumo di alimenti ipercalorici e caratterizzati da zuccheri e grassi saturi, oltre all'uso di sostanze voluttuarie quali fumo o alcool hanno determinato un forte aumento della prevalenza di sovrappeso e obesità nelle popolazioni ad alto tenore di vita, che è stato causa di una crescita lineare del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare nell'ultimo secolo.

Negli ultimi anni ha ricevuto crescente attenzione il concetto di Sindrome Metabolica, una condizione caratterizzata dalla compresenza di fattori di rischio cardiovascolare, quali obesità centrale, iperglicemia, ipertensione e dislipidemia. Tale sindrome è strettamente correlata con elevati tassi di morbilità per malattia coronarica, infarto, ictus cerebri e diabete di tipo II; la presenza di Sindrome Metabolica conferisce un aumento aggiuntivo del rischio cardiovascolare rispetto al rischio determinato dalla sommatoria dei singoli fattori di rischio.

Numerosi studi clinici hanno messo in evidenza che i pazienti affetti da psicosi maggiori, in particolare schizofrenia e disturbo bipolare, sono ad elevato rischio di sovrappeso ed obesità, soffrono con maggior frequenza di ipertensione e diabete mellito di tipo II e hanno più elevati tassi di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari rispetto alla popolazione generale. Recentemente, alcuni studi hanno suggerito l'esistenza, nel disturbo bipolare, di un maggior rischio di sviluppare Sindrome Metabolica rispetto alla popolazione generale, con conseguente ulteriore aumento del rischio di morbilità cardiovascolare.

Vi sono attualmente tre ipotesi eziopatogenetiche per spiegare la stretta associazione esistente tra disturbo bipolare da un lato e aumento del peso e alterazioni metaboliche dall'altro. In primo luogo, i pazienti con disturbo bipolare assumono per lungo tempo terapie psicofarmacologiche, in particolare antipsicotici atipici e stabilizzatori dell'umore, che sono associate ad aumento di peso e allo sviluppo di dislipidemia e diabete. Inoltre il disturbo bipolare è spesso caratterizzato lungo il decorso dall'adozione di stili di vita dannosi quali ad esempio eccessivo introito calorico, fumo di tabacco, consumo di alcolici e scarsa attività fisica, fattori che notoriamente incrementano il rischio cardiovascolare. Infine, recenti studi ipotizzano la presenza di una diatesi comune tra disturbo bipolare e Sindrome

Metabolica, probabilmente mediata da fattori genetici o da alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Lo scopo di questa tesi di dottorato è di fare il punto sul problema dell'aumento del peso e della frequenza di sindrome metabolica nei pazienti con disturbo bipolare. Al fine di chiarire l'entità di tale associazione, nel *primo capitolo* della tesi è stata effettuata una accurata revisione della letteratura sull'associazione fra disturbo bipolare da una parte e peso/alterazioni metaboliche dall'altra. Nel *secondo capitolo* viene presentata una ricerca clinica condotta dal Candidato volta a stimare l'entità dell'aumento di peso in soggetti *drug-naïve* affetti da disturbo bipolare. Nel *terzo capitolo* sono stati illustrati i criteri di definizione della Sindrome Metabolica e sono stati revisionati gli studi di prevalenza della Sindrome Metabolica nella popolazione generale e nei pazienti affetti da disturbo bipolare. Infine, nel *quarto capitolo* viene presentata una ricerca clinica condotta dal Candidato volta a chiarire la prevalenza della Sindrome Metabolica in un campione italiano di pazienti affetti da disturbo bipolare e a determinare i correlati socio-demografici e clinici in questo campione di pazienti.

Questo lavoro vuole essere un contributo alla ricerca sui rapporti esistenti tra disturbo bipolare e fattori di rischio cardiovascolari quali aumento di peso e Sindrome Metabolica; un piccolo passo nel vasto progetto di identificare la presenza di soggetti a più alto rischio e prevenirne morbilità e mortalità per patologie cardiovascolari.

CAPITOLO I

OBESITA’, SOVRAPPESO E ALTERAZIONI DEL METABOLISMO NEL DISTURBO BIPOLARE

PREVALENZA DI OBESITA' E SOVRAPPESO NEL DISTURBO BIPOLARE

Numerosi studi hanno dimostrato una maggiore prevalenza di obesità e sovrappeso nei pazienti affetti da disturbi dell'umore rispetto alla popolazione generale.

Studi di comunità hanno rilevato un'associazione positiva fra depressione maggiore e obesità/sovrappeso (Carpenter et al.,2000; Roberts et al.,2000; Roberts et al.,2002; Roberts et al.,2003; Onyike et al.,2003; Pickering et al.,2007; Scott et al.,2008). Ad esempio, in un vasto studio epidemiologico statunitense, il National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) gli autori, esaminando 43093 adulti di ambo i sessi, hanno riscontrato una significativa associazione fra il disturbo depressivo maggiore e l'obesità, in particolare nel sesso femminile (OR=1.9)(Pickering et al., 2007). In un ampio studio finlandese di coorte, nel quale oltre 12000 nati nel 1966 venivano rivalutati a 31 anni di età, le persone affette da depressione maggiore erano più frequentemente obese, con un rischio sovrapponibile nei due sessi e un rischio di obesità nei soggetti depressi simile a quello riscontrato nella popolazione statunitense (Herva et al., 2006).

In uno studio clinico effettuato su 1886 soggetti con disturbo depressivo maggiore, e' stato riscontrato un tasso di obesità molto elevato, con un odds ratio pari a 1.92 ($p<0.05$) (Roberts et al.,2003).

In uno studio prospettico effettuato in bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni affetti da depressione maggiore e controlli sani di pari età, gli autori hanno valutato il cambiamento di peso lungo un arco temporale di 10 anni. Al termine del periodo di follow-up gli adolescenti depressi avevano un indice di massa corporea (BMI) significativamente più elevato (26.1) rispetto ai controlli sani (24.2)(Pine et al., 2001).

Dai dati di letteratura si evince inoltre che alcuni tipi di depressione e non altri sono maggiormente associati con sovrappeso ed obesità: questi includono la depressione maggiore con caratteristiche atipiche e la depressione maggiore ad esordio nell'adolescenza (Pine et al.,1997; Sullivan et al.,2000; Pine et al.,2001; Keck et al.,2003; Kelsoe et al.,2003; Hasler et al.,2003; Wyatt et al.,2003). Nello studio piu' numeroso, Kendler e collaboratori, analizzando un campione di 1029 soggetti, hanno riscontrato una percentuale significativamente maggiore di obesità (28,9%) tra gli individui affetti da depressione atipica rispetto a quelli con depressione melanconica (6%)(Kendler et al., 1996).

E' interessante notare come sia la depressione atipica che quella ad esordio nell'adolescenza si associno più frequentemente al disturbo bipolare che non al disturbo depressivo maggiore, suggerendo un'associazione più specifica con il disturbo bipolare.

In effetti, l'associazione fra aumento di peso e disturbo bipolare appare ancora piu' marcata. Susce e collaboratori hanno indagato la prevalenza di obesità e delle sue complicanze su un campione di 560 pazienti psichiatrici, dei quali 166 affetti da disturbo dell'umore di tipo unipolare e bipolare: tra i pazienti con disturbo bipolare è stato riscontrato un rischio di obesità 2,6 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di riferimento. Da questo lavoro, inoltre, emergeva un'associazione fra obesità, maggiore durata di malattia e protratto utilizzo di terapie psicofarmacologiche (Susce et al., 2005).

Da un' altra indagine condotta su 89 pazienti bipolari eutimici, confrontati con 445 controlli sani, è emerso che il 44% dei pazienti era sovrappeso rispetto al 25% dei controlli; inoltre, il 20% dei pazienti bipolari risultava obeso, a fronte del 13% nel gruppo di controllo ($p < 0.05$). Nel gruppo dei soggetti affetti da disturbo bipolare l'obesità appariva correlata ad un aumentato introito calorico e ad un maggiore utilizzo di antipsicotici atipici (Elmslie et al., 2000). In un altro lavoro, McElroy e colleghi (2002) hanno esaminato un campione di 644 pazienti bipolari rilevando una prevalenza di sovrappeso od obesità pari al 57%; il 31% dei pazienti appariva in sovrappeso, il 21% obeso (BMI tra 25.0-29.9 kg/m^2) ed il 5% presentava obesità grave (BMI ≥40 kg/m^2)(**Figura 1**). Obesità e sovrappeso correlavano con alcune variabili quali il sesso maschile, la comorbilità con ipertensione e artrite, il numero di medicinali assunti.

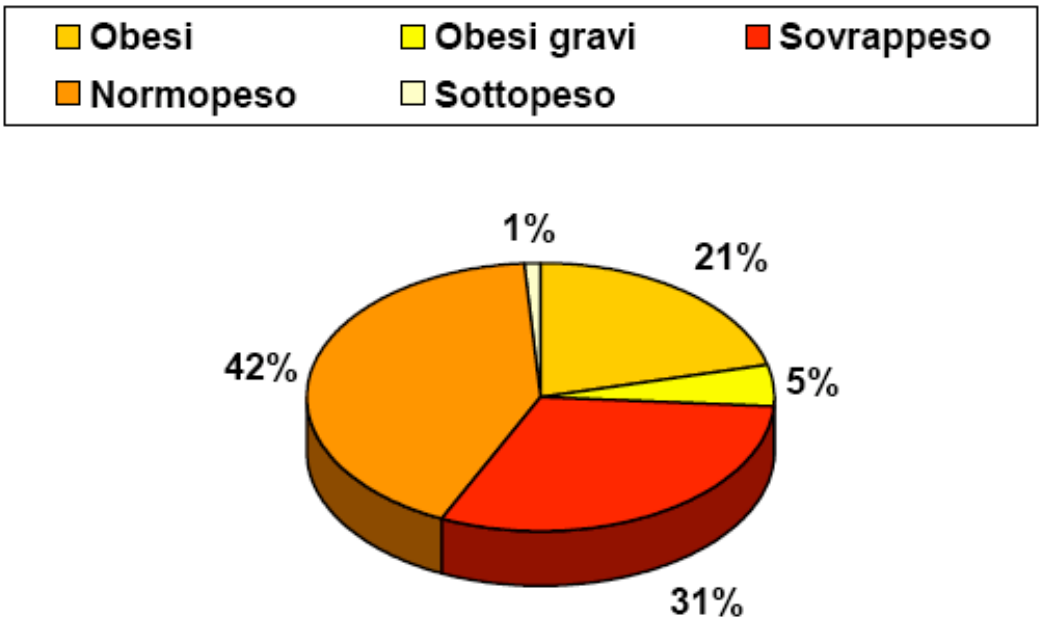


Figura 1. Percentuali relative alle modificazioni del peso corporeo in un campione di 644 pazienti bipolari. La percentuale complessiva di soggetti sovrappeso ed obesi è del 57% rispetto ad un 42% di individui normopeso ($p<0.001$)(McElroy et al., 2002).

Fagiolini e colleghi (2002) hanno analizzato un campione di 50 pazienti con disturbo bipolare di tipo I, riscontrando tra di essi una prevalenza di obesità del 32%: questo valore è risultato essere significativamente superiore rispetto ai dati relativi alla popolazione generale statunitense. L'incremento ponderale è evidenziabile soprattutto nelle fasi iniziali di trattamento e nei pazienti che originariamente non erano in sovrappeso. E' stata inoltre riscontrata una correlazione positiva con un maggior numero di episodi depressivi e con un punteggio più elevato alla Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD). Gli stessi autori, in uno studio prospettico successivo, condotto su 175 pazienti bipolari di tipo I, hanno messo in evidenza una simile incidenza di obesità pari al 35.4%; in questo campione l'obesità era in relazione con numerose variabili, quali un basso livello di istruzione, un elevato numero di pregressi episodi depressivi e maniacali e una maggiore gravità, definita sulla base di una più elevata frequenza di ricadute e da una più lunga latenza di risposta al trattamento (valutata in termini di riduzione del punteggio della HRSD)(Fagiolini et al., 2003). La peculiarità di questo studio risiede nel fatto che sia i pazienti obesi, sia quelli non obesi avevano ricevuto trattamenti con neurolettici ed antipsicotici atipici in ugual misura; tale riscontro permetterebbe di escludere la

possibilità che la maggiore gravità del disturbo bipolare abbia condizionato il peso dei pazienti mediante una più intensa prescrizione di terapie che determinino incremento ponderale. La possibile correlazione tra una maggiore gravità del disturbo e l'obesità potrebbe essere dovuta a fattori indirettamente legati al quadro morboso, quali ad esempio la scarsa attività fisica durante gli episodi depressivi.

Il rischio di sovrappeso e obesità sembra essere specifico del disturbo bipolare: uno studio condotto da Wyatt e colleghi (2003) su un campione di 7514 pazienti affetti da disturbo bipolare e disturbo depressivo maggiore, ha messo in evidenza che il BMI medio di questi soggetti è maggiore nei pazienti bipolari rispetto ai controlli e ai pazienti con depressione unipolare; in aggiunta, è emersa inoltre una maggiore prevalenza di obesità grave tra i soggetti bipolari rispetto ai controlli (12% vs. 5.7%; $p<0.05$) non confermata per i soggetti unipolari.

PREVALENZA DI ALTERAZIONI DEL METABOLISMO GLUCIDICO NEL DISTURBO BIPOLARE

Oltre al sovrappeso, le alterazioni del metabolismo dei glucidi quali insulino-resistenza e diabete mellito rappresentano un altro rilevante fattore di rischio per malattie cardiovascolari maggiormente incidente in pazienti affetti da disturbo bipolare rispetto alla popolazione generale.

Gli studi pubblicati dimostrano che i pazienti affetti da disturbo bipolare presentano anomalie del metabolismo glucidico cliniche o subcliniche con maggior frequenza rispetto alla popolazione generale. In particolare, il rischio di diabete mellito rispetto ai controlli sani, in cui il tasso di prevalenza è intorno al 3%, e' circa triplo in pazienti affetti da disturbo bipolare.

Uno studio pilota condotto su 42 pazienti ricoverati per malattia maniaco-depressiva, messi a confronto con altrettanti soggetti affetti da schizofrenia, ha dimostrato la presenza di anomalie nella risposta al test da carico orale con glucosio, pari al 50% nei pazienti bipolari di età superiore ai 40 anni, rispetto al 20% nei soggetti schizofrenici (van der Velde et al., 1969).

In anni più recenti sono state condotte alcune indagini retrospettive allo scopo di indagare l'associazione tra diabete e disturbo bipolare. La prima, eseguita su un campione di 203 pazienti bipolari con età media 58 anni, ha rilevato una prevalenza di diabete del 9.9% (Lilliker, 1980). La seconda ha preso in analisi un campione di 345 pazienti ospedalizzati per episodio depressivo od euforico ed ha riscontrato un'incidenza di diabete pari al 10% (Cassidy et al., 1999). Infine la terza ha esaminato 243 soggetti con diagnosi psichiatrica ed ha dimostrato una prevalenza di diabete di tipo II del 26% nei pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I, frequenza nettamente superiore rispetto a quella riscontrata all'interno delle coorti di pazienti schizofrenici (oscillante attorno al 13%). E' tuttavia verosimile che la maggiore incidenza di diabete tra i soggetti bipolari rispetto agli studi precedenti sia attribuibile anche all'età più avanzata del suddetto gruppo di pazienti (Regenold et al., 2002).

L'ultimo studio retrospettivo ha dato risultati analoghi, riscontrando in un gruppo di 222 pazienti con disturbo bipolare una prevalenza di diabete mellito del 11.7% (Ruzickova et al., 2003).

Gli studi descritti hanno il limite di avere esaminato in maniera retrospettiva le cartelle cliniche di pazienti affetti da disturbo bipolare alla ricerca di diagnosi di diabete o

pregressi trattamenti. L'unico studio clinico ad avere indagato il diabete *ex novo*, recentemente condotto da van Winkel e colleghi (2008) su 60 pazienti bipolari, ha rilevato tassi di prevalenza di diabete del 6.7%, quindi doppi rispetto alla popolazione generale. Questo studio ha inoltre verificato un'elevata prevalenza di pre-diabete (alterazioni della glicemia a digiuno oppure alterata tolleranza glucidica dopo carico orale di glucosio), pari al 23.3% (van Winkel et al., 2008).

Come accade per l'obesità, anche in questo caso la diagnosi di diabete si associa ad una maggiore gravità del disturbo psichiatrico con particolare riferimento ad un maggior numero di ricoveri per episodi depressivi, maniacali o misti (Cassidy et al., 1999) oppure con un decorso a cicli rapidi ed un peggioramento complessivo del funzionamento globale (Ruzickova et al., 2003).

FATTORI EZIOPATOGENETICI DELL'AUMENTO DI PESO E DELLE ALTERAZIONI METABOLICHE NEL DISTURBO BIPOLARE

L'associazione tra il disturbo bipolare e aumento di peso può essere spiegata da tre ipotesi principali: l'utilizzo da parte dei pazienti bipolari di terapie psicofarmacologiche correlate ad aumento ponderale, l'abitudine dei pazienti bipolari a stili di vita a rischio di aumento di peso, quali una dieta sregolata e la scarsa attività fisica e, infine, l'ipotesi di una diatesi comune, ovvero elementi fisiopatologici comuni al disturbo bipolare e condizioni quali sovrappeso o obesità.

Trattamenti psicofarmacologici

I farmaci utilizzati nella cura del disturbo bipolare contribuiscono grandemente all'elevata prevalenza di sovrappeso e obesità riscontrati nei pazienti bipolari.

McElroy e colleghi, esaminando un campione di 644 pazienti bipolari, hanno riscontrato sovrappeso o obesità nel 57% dei soggetti analizzati, e che queste condizioni correlavano con il numero di farmaci prescritti (McElroy et al., 2002). Da altre indagini, condotte dal gruppo di Pittsburgh su due campioni costituiti rispettivamente da 50 e 175 pazienti con disturbo bipolare, è emerso un tasso di sovrappeso ed obesità rispettivamente del 68% e del 35%. In entrambi i casi la durata del trattamento era il più forte elemento predittivo di obesità, tuttavia anche fattori collegati al disturbo, quali un maggior numero di precedenti episodi di malattia e un maggior grado di severità dell'episodio indice, erano fattori indipendentemente associati all'aumento di peso (Fagiolini et al., 2002; Fagiolini et al., 2003). Un lavoro successivo, condotto da Susce e colleghi (2005) su 560 pazienti psichiatrici, ha confermato le precedenti osservazioni riportando come l'incremento del rischio di obesità sia correlato ad una lunga durata di malattia e al conseguentemente prolungato utilizzo di psicofarmaci.

Gli psicofarmaci possono indurre aumento di peso attraverso vari meccanismi, soprattutto farmacodinamici. In particolare, il blocco dei recettori istaminergici H_1 e di quelli serotoninergici $5HT_{2C}$ induce aumento dell'appetito e incremento ponderale. Inoltre, molti psicofarmaci inducono modificazioni metaboliche che contribuiscono a determinare aumento di peso, quali la riduzione del metabolismo basale, l'aumento dei livelli di leptine, ritenzione di liquidi e una modificazione delle attività dell'insulina (Torrent et al., 2008).

Il rischio di modificazioni del peso corporeo differisce per classi farmacologiche.

Per quanto concerne gli stabilizzatori dell'umore, farmaci di prima linea nel trattamento del disturbo bipolare, l'uso di litio si associa ad un incremento ponderale fino ad un massimo del 60% dei soggetti trattati, con un aumento medio di 4,5-15 kg in circa due anni di terapia (Baptista et al., 1995). Dai dati estrapolati in letteratura risulta evidente come, durante il primo anno di terapia con il litio, l'incremento ponderale vada da 1 a 4 kg, pari ad un innalzamento del 5% del BMI rispetto ai valori basali (Coxhead et al., 1992; Bowden et al., 2000; Tohen et al., 2005; Sachs et al., 2006). Dall'analisi di alcuni studi naturalistici a lungo termine si riscontra, inoltre, un incremento del peso corporeo che supera i 10 kg in più del 50% dei soggetti trattati (Kerry et al., 1970; Vendsborg et al., 1976; Vestergaard et al., 1980; Vestergaard et al., 1988). Il litio sembra essere coinvolto nelle variazioni del peso corporeo attraverso diversi meccanismi quali un'attività simil-insulinica, la ritenzione idrica e l'azione sull'ipotalamo, alla quale consegue un aumento dell'appetito. Alcuni effetti collaterali del litio, quali la comparsa di ipotiroidismo, effetto collaterale abbastanza comune nella terapia a lungo termine, e la polidipsia, con frequente consumo di bevande ad alto contenuto calorico, possono contribuire all'aumento di peso (Keck et al., 2003; Torrent et al., 2008).

Sono invece esigui, in letteratura, gli studi sugli effetti dell'acido valproico nell'influenzare il peso dei pazienti bipolari. Dalla loro analisi si evince che l'incremento ponderale in questi soggetti è pari al 5% rispetto al valore basale, mentre la percentuale di pazienti interessati oscilla attorno al 20% circa (Bowden et al., 2000; Tohen et al., 2003). I meccanismi causali coinvolti sono simili a quelli menzionati per il litio: azione diretta sull'ipotalamo, aumento nell'appetito, incrementato metabolismo degli acidi grassi (Jallon et al., 2001). Infine, un effetto collaterale del valproato, la sindrome dell'ovaio policistico, può essere uno dei fattori causali dell'aumento di peso durante la terapia a lungo termine in soggetti di sesso femminile (Jallon et al., 2001).

In alcuni trials clinici controllati e randomizzati a lungo termine sono invece stati valutati gli effetti della lamotrigina sulla variazione del peso nei pazienti bipolari. Essi non hanno tuttavia messo in evidenza differenze significative rispetto ai soggetti assegnati al placebo (Bowden et al., 2000; Calabrese et al., 2003; Bowden et al., 2003). Un recente lavoro ha invece indagato, mediante un'analisi retrospettiva di dati

provenienti da due trials clinici controllati e randomizzati della durata di 18 mesi, quali effetti abbiano la terapia di mantenimento con lamotrigina e litio sul peso corporeo. Le modificazioni del peso dei pazienti in esame, dopo circa un anno di trattamento, sono risultate essere di -1,2 nel regime terapeutico con lamotrigina, di +0,2 nel gruppo assegnato al placebo e di +2,2 nei pazienti che assumevano il litio (Sachs et al., 2006). Altri autori hanno invece messo a confronto una coorte di 155 pazienti bipolari di tipo I obesi con un gruppo di 399 soggetti bipolari non obesi, al fine di mettere a confronto l'impatto, sulle variazioni del peso corporeo, della terapia con il litio e con la lamotrigina. Questo studio ha messo in evidenza che i soggetti obesi affetti da disturbo bipolare acquistano peso durante il trattamento con il litio, mentre lo perdono durante trattamento con lamotrigina (Bowden et al., 2006)(**Figura 2**).

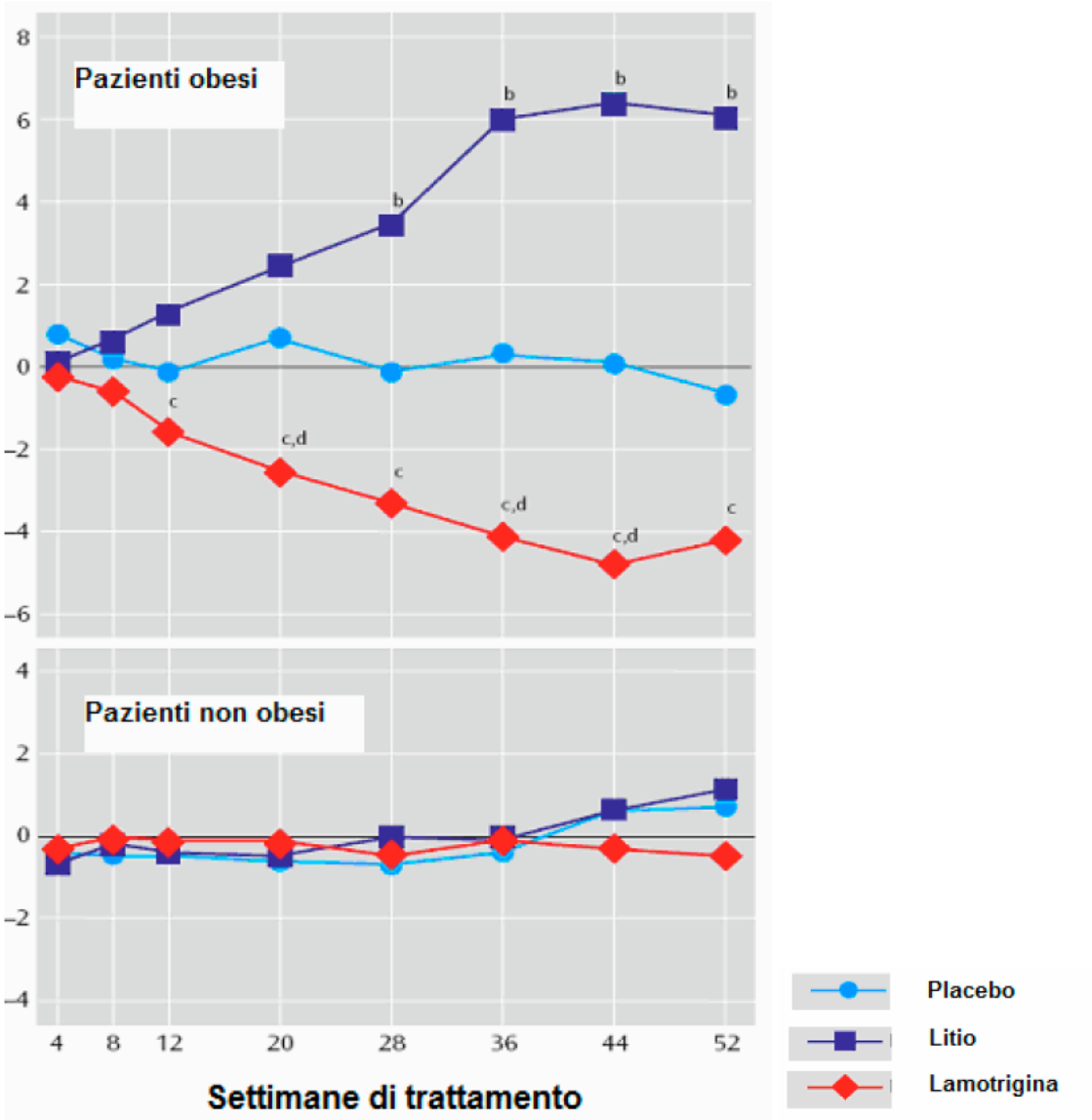


Figura 2. Variazioni di peso riscontrate all'interno di due gruppi di pazienti bipolari obesi e non, assegnati a tre differenti regimi di trattamento:con litio,con placebo e con lamotrigina. (Bowden et al.,2006).

Un'altra classe farmacologica associata ad aumento di peso e sempre più impiegata nel trattamento del disturbo bipolare è rappresentata dagli antipsicotici atipici. Essi sono quantitativamente i farmaci maggiormente studiati, soprattutto in termini di effetti collaterali metabolici a lungo termine, sia per quanto concerne l'incremento del peso corporeo, sia dal punto di vista delle modificazioni dell'assetto lipidico e glucidico. Gli antipsicotici atipici si associano ad aumento di peso soprattutto in virtù dell'attività bloccante i recettori H_1 e $5HT_{2C}$, e in minor misura per l'attività antagonista sui recettori α_{1A}, $5\text{-}HT_{2C}$ e $5\text{-}HT_6$ (Kroeze et al., 2003). Da uno studio effettuato su 89 pazienti bipolari eutimici è emerso che il 30% dei soggetti trattati con antipsicotici è obeso, rispetto al 13% di individui in terapia con gli stabilizzatori dell'umore e all'8% di controlli non trattati. E' stato inoltre riscontrato un aumento del rischio pari a 1.5 nei pazienti in regime terapeutico rispetto ai 445 controlli sani indagati (Elmslie et al., 2000). E' tuttavia molto rilevante l'estrema variabilità esistente tra i singoli antipsicotici nell'indurre modificazioni del peso corporeo. I farmaci associati a maggiore aumento di peso e conseguente sovrappeso/obesità sono clozapina e olanzapina, i quali possono provocare un incremento ponderale che può superare i 10 kg in un solo anno di trattamento e che può coinvolgere fino al 25% dei pazienti trattati (Beasley et al., 1997; Tohen et al., 2003; Tohen et al., 2005). Clozapina, in particolare, si associa ad aumento di peso significativo già nelle prime settimane di trattamento: in uno studio di efficacia nel trattamento della mania in confronto con aloperidolo, tutti i soggetti trattati con clozapina avevano incrementato il proprio peso del 7% confronto all'1% dei soggetti trattati con aloperidolo (Bustillo et al., 1996). Il trattamento con olanzapina è ancora più rischioso in termini di aumento di peso, essendo olanzapina uno stabilizzatore dell'umore, utilizzato quindi nella terapia a lungo termine oltre che nelle fasi acute (Torrent et al., 2008). Anche risperidone e quetiapina possono associarsi ad un aumento del peso corporeo, sebbene in misura minore rispetto a clozapina e olanzapina. Un'analisi di 50 trials controllati condotti su pazienti bipolari trattati a lungo termine con risperidone e olanzapina ha riscontrato una quota percentuale maggiore di incremento ponderale tra i soggetti in trattamento con olanzapina

rispetto al risperidone, con un aumento di peso medio rispettivamente di 7.2 kg e di 3.5 kg, significativamente superiore con olanzapina (**Figura 3**)(Guille et al., 2000).

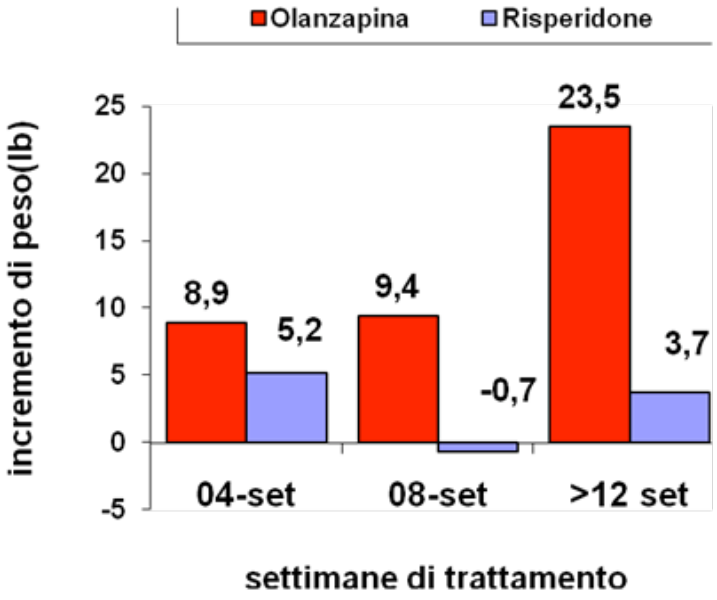


Figura 3. Aumento di peso con olanzapina e risperidone in 50 studi controllati (Guille et al., 2000).

Infine, aripiprazolo e ziprasidone sembrano avere un impatto significativamente inferiore sulle variazioni del peso corporeo (McIntyre e Konarski, 2005). Una meta-analisi ha individuato un basso rischio di aumento di peso in pazienti trattati con aripiprazolo, il cui trattamento a lungo termine si associa ad aumento di peso non superiore a 1 kg (Marder et al., 2003). Ziprasidone in particolare sembra non solo non avere un impatto significativo sul peso, ma essere in grado di normalizzare il peso di pazienti precedentemente trattati con olanzapina, risperidone e neurolettici (Weiden et al., 2008)(**Figura 4**).

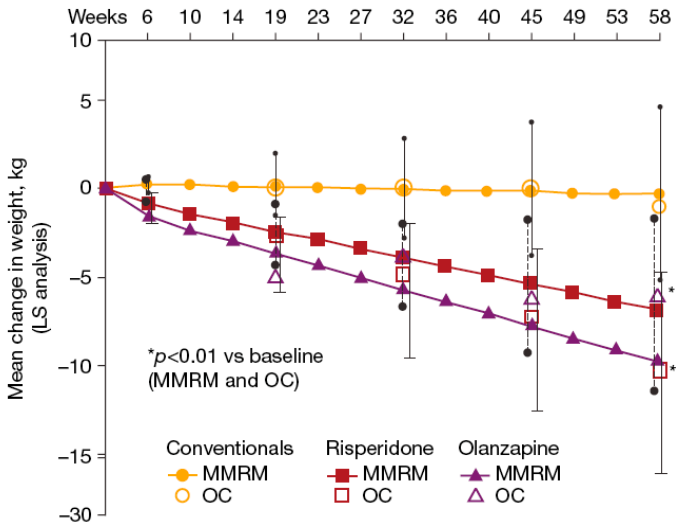


Figura 4. Variazioni nel peso corporeo in pazienti trattati con risperidone dopo precedente trattamento con neurolettici, risperidone e olanzapina (Weiden et al., 2008).

In un recente studio statunitense è stato inoltre indagato il rischio di insorgenza di diabete mellito durante il trattamento con antipsicotici. In questo lavoro sono stati analizzati i dati provenienti da due vasti database, coinvolgenti 849 pazienti in trattamento con risperidone, 656 con olanzapina, 785 con neurolettici ad elevata potenza, 302 con neurolettici di bassa potenza e 2644 controlli sani senza non trattati. L'incidenza di diabete è risultata essere maggiore nei pazienti affetti da disturbi dell'umore in cura con antipsicotici, fatta eccezione per i soggetti trattati con risperidone (Gianfrancesco et al., 2003). Guo e collaboratori (2006) hanno messo a confronto 920 casi di diabete esordito in pazienti con disturbo bipolare in seguito all'impostazione di antipsicotici, con 5258 pazienti bipolari di controllo. Dall'analisi dei dati è emerso che l'uso di clozapina, olanzapina, risperidone e quetiapina incrementa in misura statisticamente significativa il rischio di sviluppare il diabete. In questi soggetti, l'aumentato rischio di alterazioni del metabolismo glucidico può essere in parte spiegato dal concomitante aumento di peso. E' stato tuttavia ipotizzato l'intervento di altri possibili fattori causali, quali una redistribuzione del grasso corporeo a favore del compartimento viscerale, un incremento del livello di acidi grassi liberi nel plasma ed una ridotta secrezione insulinica (Chue et al., 2003).

Un altro possibile effetto collaterale associato all'utilizzo degli antipsicotici atipici, e confermato da numerosi dati presenti in letteratura, è rappresentato dall'aumentato

rischio di dislipidemia, definito sulla base di elevati livelli di trigliceridi e di ridotti valori di HDL-colesterolo nel sangue. Meyer (2002) ha rilevato, in due studi condotti su pazienti con disturbo bipolare, una maggiore insorgenza di dislipidemia nei soggetti in cura con olanzapina rispetto a coloro che assumevano risperidone; tale associazione, che non si osservava con l'impiego degli stabilizzatori dell'umore, era inoltre indipendente dalle modificazioni del peso corporeo. In un altro lavoro, Keck e collaboratori (2003) hanno invece riscontrato un decremento dei livelli plasmatici di trigliceridi durante il trattamento con ziprasidone. Tale dato e' stato confermato da un recente studio che ha confermato una drammatica riduzione della trigliceridemia di pazienti dopo il passaggio da risperidone e, soprattutto, olanzapina a ziprasidone; tale riduzione si verificava già nelle prime due settimane di trattamento con ziprasidone (Weiden et al., 2008).

Riassumendo, è possibile affermare che i dati di letteratura fin ora a disposizione consentono di stabilire che, nei pazienti affetti da disturbo bipolare, l'uso degli antipsicotici atipici correla con importanti alterazioni metaboliche quali, oltre all'aumento di peso, diabete ed incremento dei lipidi plasmatici.

Stili di vita

Oltre ai trattamenti psicofarmacologici, i pazienti con disturbo bipolare sono a rischio di aumento di peso e alterazioni metaboliche anche a causa di abitudini di vita insalubri, quali innanzitutto una dieta sregolata e l'assenza di una adeguata attività fisica, ma anche abitudini voluttuarie come il fumo di sigaretta e il consumo di alcol.

Fattori quali una dieta sregolata e un'attività fisica ridotta o assente possono condurre a sovrappeso ed obesità e, di conseguenza, ad una incremento del rischio cardiovascolare: in uno studio condotto su 1626 individui di età superiore ai 20 anni, il rischio relativo di sviluppare alterazioni metaboliche è risultato circa doppio tra coloro che non praticavano alcun tipo di sport (Ford et al., 2005). Analogamente, un altro lavoro effettuato su soggetti di età compresa tra i 50 ed i 69 anni ha riscontrato un aumento dell'incidenza di aumento di peso e Sindrome Metabolica, che è da porre in relazione ad una ridotta pratica sportiva e ad un elevato numero di ore trascorse davanti alla televisione (Bertrais et al., 2005).

Per quanto riguarda i pazienti con disturbo bipolare, lo studio di Elmslie e collaboratori che ha messo a confronto le abitudini alimentari di 89 pazienti con

disturbo bipolare con 445 controlli sani ha evidenziato, oltre alla già descritta associazione con fra bipolari e sovrappeso/obesità, che l'introito calorico giornaliero era significativamente più elevato nei soggetti con disturbo bipolare rispetto ai controlli (2022 vs. 1677 kcal/die), e che l'elevato apporto calorico nei primi era soprattutto dovuto all'uso di bevande ad alto contenuto di zuccheri (Elmslie et al., 2001).

Lo stesso studio ha dimostrato un effetto indipendente sul peso della scarsa attività fisica nei pazienti con disturbo bipolare: il 70% circa dei pazienti non praticava alcuno sport ne' svolgeva attività fisica intensa, contro il 35% dei soggetti di controllo, inoltre lo stato di inattività fisica correlava con il BMI (Elmslie et al., 2001).

Numerose evidenze cliniche, inoltre, confermano un calo significativo di fattori di rischio cardiovascolari quali l'aumento di peso e l'incremento dei valori di glicemia in coloro i quali praticano un'attività fisica regolare, possibilmente giornaliera, a regimi moderati (Thompson et al., 2003). In uno studio veniva proposto a 39 pazienti con depressione un programma di incentivo all'attività fisica della durata di 18 settimane, associato all'utilizzo di un regime dietetico altamente bilanciato: al termine dello studio i pazienti avevano ottenuto una riduzione significativa del peso corporeo, dimostrando l'utilità di programmi psicoeducativi nel ridurre i potenziali fattori di rischio cardiovascolari (Richardson et al., 2005).

Il fumo di sigaretta, benché non abbia effetti diretti sul peso, costituisce un rilevante fattore di rischio metabolico e cardiovascolare, diminuendo i livelli di HDL-colesterolo ed innalzando i valori dei trigliceridi. Può inoltre predisporre all'obesità addominale, può incrementare la pressione arteriosa, attraverso un aumento del tono simpatico a livello arteriolare, e può intaccare la tolleranza glucidica con possibile insorgenza di iperinsulinemia ed insulino-resistenza (Facchini et al., 1992; Attvall et al., 1993; Tahtinen et al., 1998; Ambrose et al., 2004; Tonstad e Johnston, 2006). Assieme al disturbo schizoaffettivo ed alla schizofrenia, il disturbo bipolare è la diagnosi psichiatrica maggiormente associata all'abitudine al fumo di sigaretta (Vanable et al., 2003) (**Figura 5**).

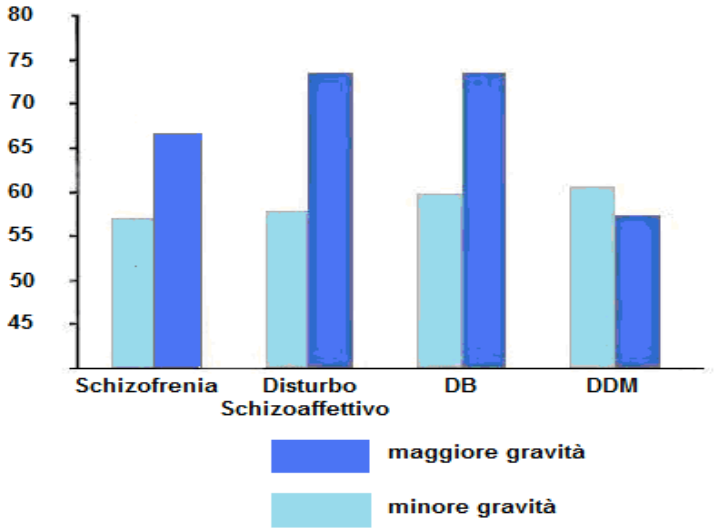


Figura 5. Percentuale di fumatori, in diverse classi di disturbi psichiatrici (DB: disturbo bipolare; DDM: disturbo depressivo maggiore), in funzione di una maggiore o minore gravità del disturbo stesso (Vanable et al., 2003).

Uno studio condotto su 100.000 individui afferiti a diversi centri di salute mentale territoriali, ha riscontrato un'abitudine al fumo pari al 38.7% del campione in esame. All'interno di questa coorte, tra i pazienti affetti da disturbo bipolare, la percentuale di fumatori saliva fino al 50.7% (Morris et al., 2006).

Un altro studio clinico condotto su 1904 pazienti bipolari ha dimostrato una prevalenza di fumatori, all'interno del campione, del 31.2% rispetto al 12% della popolazione generale; il fumo di sigaretta era associato ad una maggiore gravità del disturbo stesso, in termini di un più frequente decorso a cicli rapidi, di una maggiore comorbilità con altre patologie psichiatriche e di un più elevato numero ed un peggiore decorso degli episodi depressivi e maniacali lifetime (Waxmonsky et al., 2005).

Un'ulteriore abitudine dannosa frequentemente adottata dai pazienti con disturbo bipolare, è rappresentata dal consumo di bevande alcoliche, con conseguente aumento del rischio di disturbi correlati all'alcool. Negli Stati Uniti l'incidenza di abuso di bevande alcoliche è stimata attorno al 13.5%, mentre i dati provenienti dall'Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study riportano una prevalenza di dipendenza da alcol, tra i pazienti affetti da disturbo bipolare, pari al 44.7% (Regier et al., 1990). I dati di letteratura attualmente documentabili riguardo all'impatto del consumo di alcolici su peso e metabolismo non sono tuttavia univoci: in alcuni studi il consumo di alcol viene individuato come un fattore protettivo indipendentemente

dalla quantità giornaliera assunta. I motivi potrebbero risiedere soprattutto in un innalzamento del tasso di colesterolo HDL nel plasma (Dixon et al., 2002; Goude et al., 2002; Chobanian et al., 2003; Djousse et al., 2004; Freiberg et al., 2004). Tuttavia, in uno studio precedente veniva evidenziato un rischio cinque volte maggiore di obesità addominale nei soggetti che ingerivano elevate quantità di alcol (Lee et al., 2001).

Comorbilità con i disturbi del comportamento alimentare

La comorbilità tra il disturbo bipolare e i disturbi del comportamento alimentare può rappresentare un ulteriore fattore causale aggiunto di modificazione del peso corporeo, contribuendo a molti dei casi di obesità riscontrati nei pazienti bipolari e, a lungo termine, incrementare il rischio d'insorgenza delle alterazioni metaboliche (McElroy et al., 2002). Potenziali indicatori di un disturbo del comportamento alimentare in un paziente bipolare possono includere il rifiuto alle cure con gli stabilizzatori dell'umore per il timore di aumentare di peso, un rapido incremento di peso con (o senza) il trattamento con tali farmaci e ovviamente la presenza di marcate alterazioni del peso corporeo (sottopeso, sovrappeso, obesità). Un cospicuo numero di indagini epidemiologiche ha riscontrato l'esistenza di un'incrementata prevalenza di disturbi del comportamento alimentare in pazienti con disturbo bipolare. In uno studio di comunità condotto su oltre 4500 individui, Angst ha rilevato una significativa associazione fra il disturbo bipolare e disturbi del comportamento alimentare, con una frequenza di bulimia nervosa pari al 22% durante gli episodi ipomaniacali, del 14% nei pazienti in fase maniacale, dell'11% durante gli episodi depressivi in atto contro il 5% rilevato tra i controlli sani (Angst et al., 1998). Altri studi di popolazione hanno analizzato primariamente campioni di soggetti in età pediatrica o di giovani adulti. In uno di tali lavori, Wittchen e colleghi hanno rilevato, su 2548 soggetti reclutati, che la comorbilità con disturbi del comportamento alimentare in pazienti ipomaniacali e maniacali era rispettivamente del 9% e 8%. Gli odds ratio calcolati sono risultati essere significativamente maggiori rispetto alla popolazione generale, con valori di 1.8 durante la fase ipomaniacale, 2.1 in fase maniacale e ben 2.7 durante le fasi depressive (Wittchen et al., 2003).

Tre studi hanno valutato l'impatto della comorbilità fra disturbo bipolare e disturbi alimentari caratterizzati da alimentazione incontrollata sul peso. Nel primo, condotto su 81 pazienti bipolari, oltre il 22% manifestavano almeno un'abbuffata settimanale:

in questi pazienti il BMI era significativamente superiore rispetto ai bipolari senza condotte alimentari incontrollate. I pazienti con abbuffate assumevano gli stessi farmaci di quelli che non ne manifestavano, escludendo quindi che l'effetto sul peso fosse dovuto alle terapie psicofarmacologiche (Wildes et al., 2008). Nel secondo studio, gli autori hanno misurato la comorbilità con disturbo da alimentazione incontrollata in 50 soggetti con disturbo bipolare e 50 controlli sani. Il 18% dei pazienti con disturbo bipolare aveva una comorbilità con il disturbo da alimentazione incontrollata, mentre nessuno dei controlli sani ne risultava affetto; ancora una volta la presenza del disturbo alimentare determinava un significativo aumento del BMI ed obesità addominale (Castrogiovanni et al., 2009). Nell'ultimo studio, su 148 donne con disturbo bipolare il 14% era affetto da disturbo da alimentazione incontrollata: queste donne avevano un BMI significativamente più elevato di quelle con il solo disturbo bipolare (29.6 vs. 23.8), ancora una volta indipendente dalle terapie psicofarmacologiche (Fornaro et al., 2010).

Diatesi comune

Esistono, in letteratura, altre ipotesi biologiche che possono contribuire a motivare l'esistenza di una relazione causale diretta tra disturbo bipolare da una parte e aumento di peso e alterazioni metaboliche dall'altra, escludendo l'intervento delle varie altre possibili variabili fin qui analizzate.

Un' alterazione fisiopatologica comune potrebbe interessare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Quest'ultimo viene fisiologicamente attivato da vari stimoli, quali ad esempio stress acuti o cronici, mediante una serie di circuiti cerebrali altamente specializzati, coinvolgenti soprattutto l'amigdala ed il sistema limbico. Una disregolazione di questi meccanismi può condurre ad un cronico innalzamento dei livelli plasmatici di cortisolo, ad un conseguente danno neuronale, oltre che ad una soppressione nella risposta al test con il desametasone ed alla diminuzione, fino alla scomparsa, dei ritmi circadiani tipici della secrezione del cortisolo stesso (Rybakowski e Twardowska, 1999; Cervantes et al., 2001). Le modificazioni del funzionamento del suddetto asse HPA possono condurre, inoltre, ad altre alterazioni metaboliche. Gli elevati livelli di cortisolo circolante, infatti, inficiano la capacità dell'insulina nel promuovere la captazione del glucosio, di conseguenza possono essere responsabili di un accumulo di tessuto adiposo (Brindley e Rolland, 1989). Un eccesso di cortisolo plasmatico può parimenti incrementare l'attività enzimatica delle

lipoprotein-lipasi, alla quale si associa un aumentato trasporto intracellulare di acidi grassi negli adipociti (Zakrzewska et al., 1997; Rosmond e Bjorntorp, 1998), soprattutto nel comparto viscerale dove sono maggiormente espressi i recettori per i glucocorticoidi (Holmang e Bjorntorp, 1992).

L'interessamento dell'asse HPA è ampiamente dimostrato, in letteratura, anche nel disturbo bipolare. Uno studio condotto su 44 pazienti bipolari, dei quali 37 in episodio maniacale e 7 in episodio misto, ha riscontrato un aumento dei livelli plasmatici di cortisolo, in particolare durante gli episodi misti (Cassidy et al., 1998). In un altro recente lavoro, Watson e collaboratori (2004) hanno indagato un campione di 53 soggetti bipolari, messi a confronto con 28 controlli sani. I valori di cortisolo, sia basali, sia in seguito alla somministrazione di desametasone, sono risultati significativamente più elevati nei pazienti con disturbo bipolare rispetto ai controlli, e tale evenienza è stata riscontrata anche nei pazienti eutimici. Secondo questi autori, tali dati dimostrerebbero una modificazione dell'asse HPA, negli individui affetti da disturbo bipolare, anche nella fase interepisodica, ipotizzando, in tal modo, l'esistenza di una disregolazione cronica del sistema neuroendocrino in questa classe di pazienti. Mettendo a confronto le descritte alterazioni dell'asse HPA dei soggetti bipolari con quelle eventualmente occorrenti nei pazienti depressi unipolari, due studi hanno riscontrato valori di cortisolo plasmatico maggiormente elevati nei pazienti bipolari rispetto a quelli unipolari (Schmider et al., 1995; Rybakowsky e Twardowska, 1999), e, in aggiunta, che i livelli circolanti del cortisolo stesso non si normalizzano al termine dell'episodio morboso. Un'ulteriore prova delle profonde alterazioni dell'asse HPA nel disturbo bipolare viene da uno studio che ha dimostrato livelli di cortisolo più elevati in parenti di primo grado di soggetti con disturbo bipolare rispetto ai controlli (Ellenbogen et al., 2006; Ellenbogen et al., 2010).

Tale ipotesi ha anche alcuni riscontri clinici: tre studi hanno infatti riscontrato come elevati livelli di cortisolo correlino con l'aumento del tessuto adiposo intra-addominale in pazienti con depressione maggiore (Weber-Hamann et al., 2002; Kahl et al., 2005; Weber-Hamann et al., 2006).

Altri fattori causali potrebbero essere alla base dell'elevata frequenza di alterazioni del peso e del metabolismo tra i pazienti bipolari: ad esempio una variazione dei ritmi circadiani, documentata in questi soggetti, che potrebbe influenzare determinate alterazioni metaboliche, quali possibili anomalie a livello del nucleo soprachiasmatico ipotalamico, che rappresenta il più importante pace-maker dei ritmi circadiani del

nostro organismo. Le eventuali modificazioni derivanti potrebbero includere quelle del ritmo sonno-veglia, del centro della fame, dell'omeostasi glucidica, quest'ultima attraverso un incremento dell'attività enzimatica della glicogeno-fosforilasi epatica. Le suddette alterazioni del sonno, dell'appetito e della secrezione diurna di alcuni ormoni sono state evidenziate anche nei pazienti bipolari (Mansour et al., 2005).

Infine, durante gli episodi depressivi si verifica un aumento di alcuni indici proinfiammatori, quali soprattutto l'IL-1 e 6, il TNF-α, che potrebbe promuovere ulteriormente l'insulino-resistenza, a livello recettoriale, e la distruzione delle cellule β pancreatiche, con relativo rischio di diabete mellito (Kronfol, 2002; Donath et al., 2003). L'IL-6, d'altro canto, potrebbe attivare l'asse HPA, con conseguenti alterazioni metaboliche (Miller, 1998; Dentino et al., 1999).

In ultima analisi, la ricerca genetica ha individuato un background genetico parzialmente comune sia al diabete mellito che al disturbo bipolare, nonostante entrambi i quadri morbosi abbiano una predisposizione su base poligenica multifattoriale e risulti pertanto complesso dimostrare il peso specifico dei singoli fattori nel determinismo di una relazione causale diretta tra le due patologie. Alcuni autori hanno individuato un'aumentata suscettibilità sia all'insulino-resistenza, sia al disturbo bipolare, in un tipo di polimorfismo di un gene che codifica per la tirosina-idrossilasi, localizzato sul braccio corto del cromosoma 11 (Todd e O'Malley, 1989; Meloni et al., 1995; Chiba et al., 2000).

Conclusioni

In conclusione, aumento di peso e le alterazioni metaboliche sono presenti nel disturbo bipolare e condizionano un elevazione del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. Tali alterazioni potrebbero avere una patogenesi complessa, tuttavia è difficile valutare il peso dei singoli fattori causali nel mondo reale, dove soggetti con vari gradi di malattia ed età diverse assumono differenti terapie psicofarmacologiche e vivono stili di vita differenti.

Al fine di valutare l'impatto dei singoli fattori di rischio nel determinare aumento di peso e alterazioni metaboliche, dovrebbero essere condotti ulteriori studi che vadano a studiare popolazioni di pazienti privi di alcuni fattori di rischio e selezionati per altri.

CAPITOLO II
STUDIO SPERIMENTALE

PREVALENZA E CORRELATI DEL SOVRAPPESO IN UN CAMPIONE DI PAZIENTI DRUG-NAÏVE CON DISTURBO BIPOLARE

SCOPO DELLO STUDIO

Come è stato detto, la maggior parte degli studi ha indicato nelle terapie psicofarmacologiche il *primum movens* per l'aumento di peso e le alterazioni metaboliche osservate in pazienti con disturbo bipolare.
Al fine di valutare l'impatto degli altri fattori descritti, quali l'adozione di stili di vita insalubri e un terreno fisiopatologico comune a disturbo bipolare e aumento di peso, abbiamo voluto condurre uno studio che escludesse i soggetti in trattamento farmacologico per il disturbo bipolare e includesse soltanto quelli mai trattati nella loro vita, ovvero i soggetti drug-naïve.
Lo scopo primario di questo studio è stato quello di determinare innanzitutto la prevalenza di sovrappeso ed obesità in pazienti con disturbo bipolare drug-naïve, di confrontarla con una popolazione di pazienti psichiatrici di controllo, infine di esaminare le differenze, in termini di variabili demografiche e cliniche, tra pazienti con disturbo bipolare in sovrappeso e normopeso.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Al fine di condurre questo studio, sono stati allestiti due campioni clinici: un gruppo diagnostico di pazienti bipolari e un gruppo di controllo costituito da pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo (DOC).

Al fine di valutare solo i soggetti drug-naïve, sono state retrospettivamente valutate le cartelle cliniche di soggetti con diagnosi di disturbo bipolare e di DOC afferiti per la prima volta alle strutture di degenza ed ambulatoriali del Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino, prima dell'inizio di qualsivoglia terapia psicofarmacologica. Sono state escluse dalle analisi le cartelle di quei pazienti che, pur essendo al primo accesso presso il nostro centro, si erano rivolti in precedenza ad altri curanti ed avevano ricevuto terapie psicofarmacologiche. Le cartelle cliniche esaminate si riferivano ad un arco temporale compreso tra il Gennaio 1998 ed il Dicembre 2006.

I principali criteri di inclusione sono stati:

- la diagnosi di disturbo bipolare e di DOC attraverso l'utilizzo dell'Intervista Clinica Strutturata per i disordini di Asse I (SCID-I; First et al.,1997); nei pazienti con disturbo bipolare la diagnosi veniva talvolta fatta in successive visite, in relazione al frequente esordio depressivo del disturbo
- l'assenza di terapie psicofarmacologiche sia attuali sia lifetime.

I principali criteri di esclusione sono stati:

- il concomitante o precedente utilizzo di antidepressivi, antipsicotici o di stabilizzatori dell'umore;
- la comorbilità con i disturbi del comportamento alimentare, con diabete mellito o altre patologie endocrine;
- il concomitante utilizzo di terapie farmacologiche, per condizioni mediche generali, che possono influire sul peso;
- la gravidanza ed il periodo post-partum;
- la compresenza tra disturbo bipolare e DOC;
- l'assenza, nelle cartelle cliniche, di informazioni su altezza e peso dei pazienti.

Le modalità di selezione dei due campioni di pazienti in esame sono riassunte in **Figura 1**.

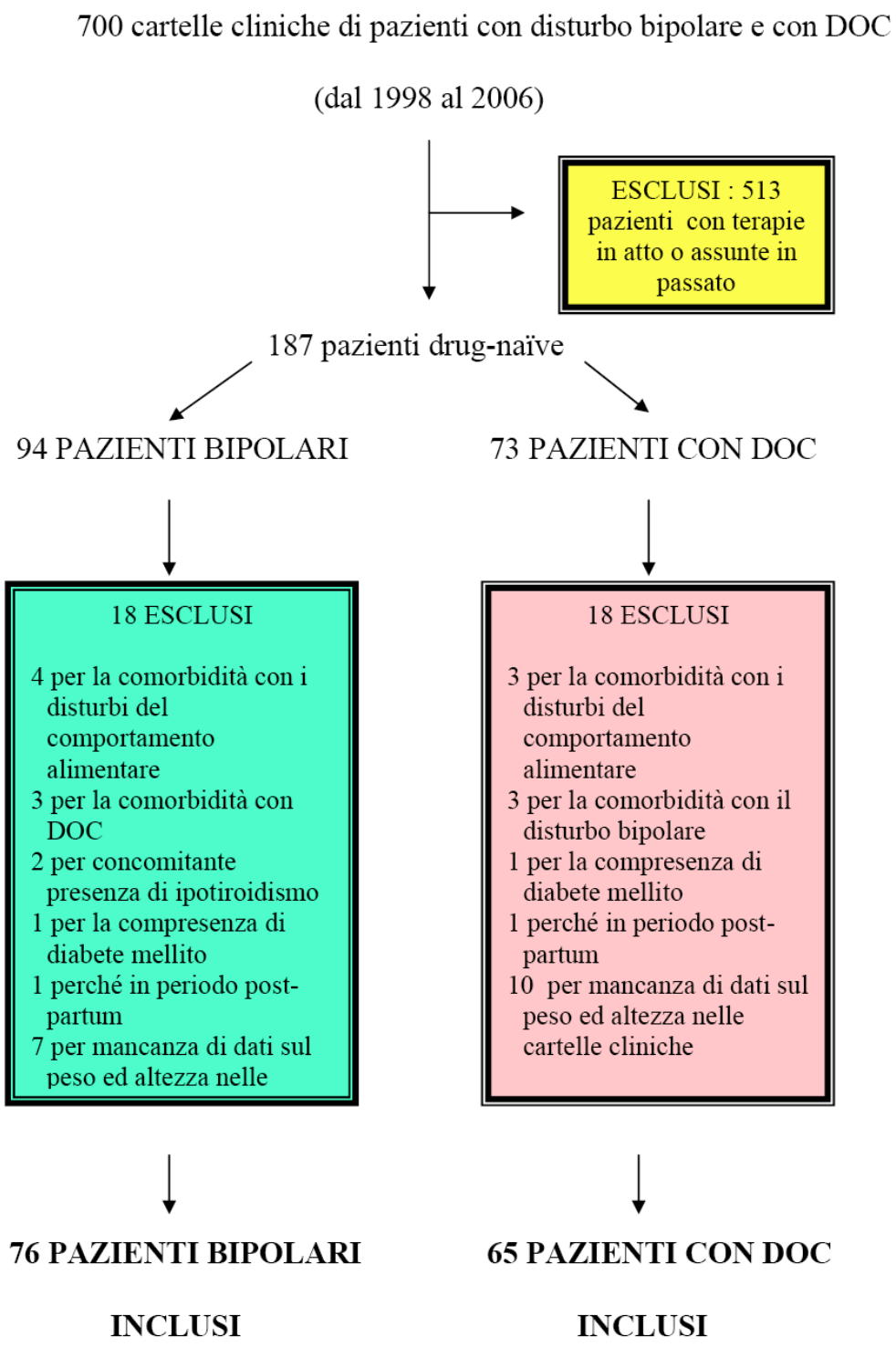


Figura 1. Selezione dei casi per lo studio.

Valutazioni effettuate

Dalla revisione delle cartelle cliniche sono state raccolte le seguenti caratteristiche demografiche e cliniche: età, sesso, stato civile, stato occupazionale, scolarità, età d'esordio del disturbo, durata di malattia, polarità dell'episodio indice, numero di episodi, comorbilità con disturbi da uso di alcol e sostanze, numero di precedenti tentativi anticonservativi.

Per ogni paziente sono stati inoltre misurati il peso e l'altezza ed è stato calcolato il BMI. Il peso è stato misurato a digiuno e senza indumenti, l'altezza è stata calcolata a piedi nudi. Il BMI è stato ottenuto dividendo il peso corporeo (in kg) per l'altezza (in metri); i pazienti ed i controlli sani sono stati successivamente suddivisi in quattro classi di peso differenti, in base ai criteri classificativi proposti dalla World Health Organization (WHO, 2000; James, 2001): sottopeso (BMI ≤ 18.5 kg/m^2), normopeso (BMI tra 18.5 e 24.9 kg/m^2), sovrappeso (BMI tra 25.0 e 29.9 kg/m^2) ed obeso (BMI ≥ 30.0 kg/m^2). Queste misurazioni sono state effettuate dal medico curante presso l'ambulatorio del Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università' di Torino.

Analisi statistica

Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei due gruppi diagnostici sono state confrontate tra loro attraverso l'utilizzo del test di Pearson (χ^2) per le variabili dicotomiche, mentre per le variabili continue è stato utilizzato il test per campioni indipendenti (t-test). I tassi stratificati per classi di peso (sottopeso, normopeso, sovrappeso ed obeso) sono stati confrontati tra i gruppi di pazienti bipolari e di pazienti con DOC attraverso il test di Pearson (χ^2). In seguito sono stati esaminati i principali correlati clinici e demografici del sovrappeso e dell'obesità mediante il raffronto delle variabili riportate nelle cartelle cliniche dei pazienti (sesso, età, età all'esordio del disturbo, tipo di disturbo bipolare I o II, polarità dell'episodio indice, numero di episodi di disturbi dell'umore, numero di tentativi anticonservativi e la comorbilità con i disturbi da uso di sostanze/alcol) con la presenza o l'assenza di sovrappeso ed obesità. Tale comparazione è stata effettuata attraverso l'ausilio del test di Pearson (χ^2) nel caso delle variabili dicotomiche, e tramite il test per campioni indipendenti (t-test) nel caso delle variabili continue. Data la natura esplorativa di questo studio, si è deciso di utilizzare un doppio livello di significatività statistica: $p<0.05$ e $p<0.001$.

RISULTATI

Sono state esaminate le cartelle cliniche di 700 pazienti con disturbo bipolare e DOC. Di queste, 513 (73%) sono state escluse in quanto i pazienti assumevano o avevano assunto terapie psicofarmacologiche in passato. Delle restanti 187, 36 sono state escluse per vari motivi (**Figura 1**). In questo modo, 141 cartelle cliniche, corrispondenti a 76 pazienti con disturbo bipolare e 65 pazienti con DOC, sono state utilizzate per le successive analisi.

Nel campione di pazienti bipolari in studio, l'età d'esordio della malattia è risultata maggiore rispetto al gruppo di controllo con DOC (24.5 ± 4.7 vs. 22.2 ± 4.5; p=0.003), mentre la durata di malattia è risultata inferiore (1.9 ± 3.6 vs. 3.9 ± 3.7; p=0.002). Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche due gruppi di pazienti sono invece riportate in **Tabella 1**.

I pazienti bipolari presentano un peso medio superiore ai pazienti con DOC (67.5 ± 13.1 kg vs. 58.4 ± 13.8 kg, p<0.001). Per quanto riguarda il BMI medio, i pazienti bipolari mostrano valori significativamente maggiori rispetto ai pazienti con DOC (23.8 ± 3.7 vs. 20.6 ± 3.6, p<0.001). Un solo paziente (1.4%) è risultato obeso (BMI ≥ 30) nel gruppo di pazienti con disturbo bipolare, mentre nessun soggetto è risultato tale nel gruppo di pazienti con DOC. I pazienti con disturbo bipolare sono piu' frequentemente sovrappeso rispetto ai controlli con DOC (40.8% vs.10.8%, p<0.001). Viceversa, i pazienti con DOC sono risultati più frequentemente sottopeso rispetto ai pazienti con disturbo bipolare (30.8% vs. 6.6%; p<0.001). Le caratteristiche legate al peso sono riportate in **Tabella 2**.

I pazienti con disturbo bipolare in sovrappeso hanno manifestato più frequentemente una polarità depressiva all'episodio indice rispetto ai pazienti normopeso e sottopeso (83.3% vs. 58.1%, p=0.023). Le differenze, relative alle altre caratteristiche socio-demografiche e cliniche, tra i pazienti bipolari in sovrappeso e non in sovrappeso sono riportate in **Tabella 3**.

	DB N=76	DOC N=65	Statistiche		
			F/χ^2	df	p
Femmine, n (%)	43 (56,6%)	37 (56,9%)	.002	1	0.552
Età anni, media ± DS	26.5 ± 4.8	26.0 ± 5.4	1.785	139	0.184
Scolarità anni, media ± DS	11.9±3.7	10.8±3.7	−1.762	139	0.080
Stato occupazionale, n (%) Occupato Disoccupato	 44 (57.9) 32 (42.1)	 30 (46.2) 35 (53.8)	1.937	1	0.164
Stato Civile, n (%) Single Sposato Divorziato/separato Vedovo	 25 (32.9) 35 (46.1) 12 (15.8) 4 (5.3)	 33 (50.8) 26 (40.0) 5 (7.7) 1 (1.5)	6.294	3	0.098
Età di esordio, media ± DS	**24.5 ± 4.7**	**22.2 ± 4.5**	**.887**	**139**	**0.003**
Durata di malattia, media ± DS	**1.9 ± 3.6**	**3.9 ± 3.7**	**1.061**	**139**	**0.002**
Numero di episodi, media ± DS	1.6 ± 0.7	-	0.022	1	0.882
Polarità depressiva all'episodio indice, n (%)	25 (71.4)	-	0.268	1	0.604
Numero di pregressi TAC, media ± DS	0.2 ± 0.4	-	0.081	1	0.777
Abuso di alcool, n (%)	10 (13.2)	3 (4.6)	3.055	1	0.142
Abuso di sostanze, n (%)	5 (6.6)	3 (4.6)	0.252	1	0.615

Tabella 1. Caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti con disturbo bipolare (DB) e DOC.

	DB N=76	DOC N=65	Statistiche		
			t/χ^2	df	p
Peso, media ± DS	**67.5 ± 13.1**	**58.4 ± 13.8**	**.213**	**139**	**<0.001**
BMI, media ± DS	**23.8 ± 3.7**	**20.6 ± 3.6**	**0.679**	**139**	**<0.001**
Sovrappeso, n (%)	**31 (40.8)**	**7 (10.8)**	**16.038**	**1**	**<0.001**
Normopeso, n (%)	40 (52.6)	38 (58.5)	0.482	2	0.488
Sottopeso, n (%)	**5 (6.6)**	**20 (30.8)**	**14.055**	**1**	**<0.001**

Tabella 2. Peso, BMI, e classi di peso nei gruppi di pazienti con disturbo bipolare (DB) e DOC.

	Sovrappeso N=31	Non sovrappeso N=45	Statistiche		
			F/χ^2	df	p
Femmine, n (%)	14 (45,2%)	29 (64.4)	2.778	1	0.096
Età anni, media ± DS	25.7±5.2	26.9±4.4	1.074	74	0.286
Scolarità anni, media ± DS	12.2±3.6	11.8±3.9	−0.499	74	0.619
Stato occupazionale, n (%) Occupato Disoccupato	 21 (67.7) 10 (32.3)	 23 (51.1) 22 (48.9)	2.083	1	0.149
Stato Civile, n (%) Single Sposato Divorziato/separato Vedovo	 10 (31.3) 16 (50.0) 5 (15.6) 3 (6.8)	 15 (34.1) 19 (43.2) 7 (15.9) 1 (3.1)	0.714	3	0.870
Età di esordio, media ± DS	23.9 ± 4.9	24.9 ± 4.6	0.889	74	0.377
Durata di malattia, media ± DS	1.8 ± 3.8	2.0 ± 3.5	0.254	74	0.800
Numero di episodi, media ± DS	1.5 ± 0.7	1.8 ± 0.8	1.681	74	0.970
Polarità depressiva all'episodio indice, n (%)	**25 (83.3)**	**25 (58.1)**	**5.198**	**1**	**0.023**
Numero di pregressi TAC, media ± DS	0.13 ± 0.3	0.24 ± 0.4	1.239	74	0.219
Abuso di alcool, n (%)	4 (12.9)	6 (13.3)	0.003	1	0.957
Abuso di sostanze, n (%)	3 (9.7)	2 (4.4)	0.818	1	0.366

Tabella 3. Differenze nelle caratteristiche socio-demografiche e cliniche di base tra pazienti bipolari drug-naïve in sovrappeso e non in sovrappeso.

DISCUSSIONE

L'obiettivo primario di questo studio clinico è stato quello di valutare la prevalenza di sovrappeso ed obesità in un campione di pazienti bipolari *drug-naïve*, vale a dire in assenza di qualsiasi terapia psicofarmacologica concomitante o pregressa, allo scopo di evidenziare se anche i pazienti con disturbo bipolare non esposti alle terapie siano effettivamente a rischio di sovrappeso ed obesità. Allo scopo di valutare la specificità di tale associazione, abbiamo confrontato il gruppo di pazienti con disturbo bipolare con un gruppo di controllo costituito da pazienti affetti da un altro disturbo psichiatrico, il disturbo ossessivo-compulsivo, anch'essi *drug-naïve*.

Nonostante la raccolta e l'analisi dei dati fosse retrospettiva, le rilevazioni del peso corporeo e dell'altezza dei pazienti e dei controlli sani sono state condotte in modo omogeneo, ovvero sono state effettuate dai medici curanti, in ambiente ospedaliero, con un metodo standardizzato: il peso è stato misurato al mattino, a digiuno e senza indumenti, l'altezza è stata misurata senza scarpe. L'indagine retrospettiva, inoltre, ha permesso di includere pazienti con diagnosi certa di disturbo bipolare, limitando così la possibile esclusione dallo studio di pazienti con un esordio depressivo del disturbo.

La percentuale di pazienti in sovrappeso è risultata essere pari al 40.8%. Ciò significa che quasi un soggetto con disturbo bipolare su due è sovrappeso. Questo dato è molto rilevante, dal momento che la popolazione Italiana della medesima età del campione in esame mostra tassi sostanzialmente inferiori di sovrappeso ed obesità. Infatti l'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) ha riscontrato un'incidenza complessiva di sovrappeso ed obesità del 13.2% per la classe di età compresa tra i 18-24 anni e del 22.5% per la classe di età compresa tra i 25-34 anni (ISTAT, 2005). In aggiunta, un altro studio di popolazione, condotto su 2622 individui italiani, ha riscontrato un tasso di sovrappeso ed obesità del 16% nei soggetti di età inferiore ai 30 anni (Degli Esposti et al.,2006).

Al contrario, i tassi di sovrappeso dei pazienti *drug-naïve* con DOC (10.8%) sono paragonabili a quelli della popolazione generale della stessa fascia di età, ma significativamente inferiori rispetto a quelli dei pazienti bipolari. Questi dati indicano inequivocabilmente che la sfavorevole tendenza al sovrappeso è strettamente connessa al disturbo bipolare e non esclusivamente attribuibile, oltre ai trattamenti psicofarmacologici, al soffrire di un disturbo psichico spesso disabilitante.

La percentuale di prevalenza di obesità tra i pazienti bipolari *drug-naïve* non è risultata elevata (1.4%) in confronto ad altri studi riscontrati in letteratura: nello studio condotto da Fagiolini e collaboratori (2002) è stata stimata una prevalenza di obesità nei pazienti bipolari pari al 32%; in un altro studio condotto da Wang e collaboratori (2006) la prevalenza riscontrata nel campione di 377 pazienti bipolari è stata pari a 27%. La ragione di tale differenza può essere ricondotta alla scelta, nel nostro campione, di un gruppo di pazienti *drug-naïve*, pertanto, oltre che privi di terapie psicofarmacologiche, di eta' media necessariamente inferiore a quella degli altri studi in letteratura.

La ragione per la quale i pazienti con disturbo bipolare hanno un rischio più elevato di sovrappeso è tutt'ora sconosciuta, ma i dati emersi da questo studio possono contribuire a volgere lo sguardo anche ad altri meccanismi putativi oltre a quelli legati al trattamento farmacologico.

Vari meccanismi biologici e abitudini di vita possono giustificare i nostri risultati. Ad esempio, i pazienti bipolari potrebbero praticare meno frequentemente attività fisica o avere abitudini dietetiche meno salutari rispetto al gruppo di controllo con DOC. Un' ulteriore spiegazione potrebbe invece risiedere nella condivisione di comuni meccanismi biologici. A tale proposito, è stato ampiamente accertato che la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico (HPA) e gli elevati tassi di colesterolo plasmatico possono condurre ad un incremento dell'adipe viscerale (Rosmond e Bjiorntorp, 1998; Pasquali et al., 2006). La disregolazione dell'asse HPA è di comune riscontro sia nei disturbi dell'umore di tipo unipolare che di tipo bipolare; tre studi hanno recentemente riportato che gli elevati tassi plasmatici di cortisolo sono associati all'incremento del grasso viscerale nella depressione maggiore (Weber-Hamann et al., 2002; Kahl et al., 2005; Weber-Hamann et al., 2006). Inoltre, anche se necessita a tutt'oggi di conferme, è possibile che questo stesso substrato biologico possa contribuire all'incremento ponderale anche nei pazienti bipolari. Al contrario, i pazienti affetti da DOC tipicamente non mostrano le alterazioni dell'asse HPA osservate nella depressione unipolare e nei soggetti bipolari (Lucey et al.,1992; Atmaca et al.,2005).

Un possibile limite di questo studio è rappresentato dal fatto che la prevalenza di sovrappeso stimata tra i pazienti bipolari è stata determinata alla prima osservazione clinica, quando la maggior parte di questi pazienti (71.4%) soffriva di un episodio depressivo. Dal momento che alcuni sintomi della depressione bipolare, quali

iperfagia, ipersonnia e letargia, possono contribuire direttamente all'aumento dell'introito calorico o alla riduzione della spesa energetica (Wolff et al., 1985; Morris e Mohammed, 2005), i maggiori tassi di sovrappeso riscontrati in questa classe di pazienti potrebbero essere maggiormente correlati all'episodio attuale rispetto al disturbo nel complesso. A parziale conferma, in questo studio sono emersi maggiori tassi di episodi depressivi nei pazienti bipolari in sovrappeso. Questi risultati sono concordi con quelli di un altro precedente studio (Fagiolini et al., 2003) che ha riscontrato, tra i pazienti bipolari, una correlazione positiva tra l'obesità ed un punteggio basale totale maggiore all'Hamilton Rating Scale for Depression. Dall'analisi di altri lavori presenti in letteratura emerge il dato che il rischio di sovrappeso nei pazienti con disturbo bipolare è associato con una lunga durata di malattia e con un maggior numero di precedenti episodi di malattia. La ragione per la quale in questo studio non è stata rilevata una significativa differenza tra pazienti bipolari in sovrappeso e non, nella durata e nel numero di precedenti episodi di malattia, potrebbe risiedere nella breve durata di malattia dei pazienti bipolari in esame, dal momento che i pazienti sono stati spesso valutati in occasione della loro prima osservazione clinica.

In conclusione, questo studio mostra l'esistenza di un'elevata prevalenza di sovrappeso tra i pazienti bipolari *drug-naïve*; tale risultato è strettamente correlato alla diagnosi, dal momento che è significativamente maggiore rispetto a quella riscontrata in un altro gruppo di pazienti psichiatrici *drug-naïve* (DOC), anch'essi caratterizzati da stress elevato e scarsa qualità di vita.

Questi risultati suggeriscono che i pazienti con disturbo bipolare sono frequentemente sovrappeso, che lo sono anche da giovani e che tale fattore di rischio è influenzato dalla malattia stessa o dall'adozione stili di vita insalubri, e solo parzialmente dipendente dai trattamenti psicofarmacologici (vedi allegato I in Appendice).

CAPITOLO III

SINDROME METABOLICA NEL DISTURBO BIPOLARE

IL CONCETTO DI SINDROME METABOLICA

Oltre alla elevata prevalenza, già ampiamente discussa, di aumento di peso e altri singoli fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con disturbo bipolare, negli ultimi anni è salito alla ribalta della letteratura scientifica il concetto di Sindrome Metabolica. La Sindrome Metabolica è una combinazione di fattori di rischio cardiovascolare che definisce una condizione multisistemica fortemente predittiva per malattie cardiovascolari, diabete mellito di tipo II e stroke (Isomaa et al., 2001; Lakka et al., 2002; Resnick et al., 2003; Sattar et al., 2003; Kurl et al., 2006).

I fattori coinvolti nella Sindrome Metabolica includono obesità addominale, ipertensione, insulino-resistenza, dislipidemia aterogenica, stati proinfiammatorio e protrombotico. Ciascuno di questi fattori è in grado di promuovere autonomamente l'aterosclerosi, mentre la loro associazione, secondo l'American Diabetes Association e l'European Association for the Study of Diabetes, potrebbe altresì avere un effetto sinergico del provocare un aumento del rischio di patologie cardiovascolari (Wilson et al.,1999; Reilly e Rader, 2003; Kahn et al.,2005). Tale incremento del rischio rispetto alla sommatoria dei singoli fattori di rischio e' stato ben descritto da un importante studio prospettico, pubblicato sul British Medical Journal, che ha seguito oltre 2300 soggetti di età di 50 o 70 anni per circa 30 anni. Come previsto, al termine dello studio fattori di rischio quali obesità, diabete, fumo di sigaretta, ipertensione e iperlipidemia correlavano positivamente con la mortalità cardiovascolare. Tuttavia, l'essere affetti da Sindrome Metabolica determinava in tale popolazione un aumento del rischio di mortalità del 60% al follow-up anche dopo avere controllato per i singoli fattori di rischio cardiovascolare; veniva in tal modo dimostrato l'effetto sinergico della Sindrome Metabolica nel predire la mortalità cardiovascolare, determinando l'utilità prognostica del diagnosticare tale sindrome in una popolazione a rischio di eventi cardiovascolari avversi (Sundstrom et al., 2006).

Negli anni sono state date numerose definizioni della Sindrome Metabolica. Nel 1998 la World Health Organization (WHO) ha determinato i primi criteri diagnostici la Sindrome Metabolica, tuttavia la diagnosi si basava sul concetto di insulino-resistenza, difficile da misurare e di disomogenea interpretazione. Per questo motivo nel 1999 l'European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) ha proposto di utilizzare il solo valore di insulinemia a digiuno come indice di insulino-resistenza, considerato ancora come il criterio maggiore per la diagnosi di Sindrome Metabolica

(Beck-Nielsen et al., 1999). Nel 2001, a seguito della verifica dell'analogo valore predittivo della glicemia a digiuno rispetto alla definizione di insulino-resistenza, il National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III), ha descritto nuovi criteri per la diagnosi di Sindrome Metabolica, attribuendo uguale peso a fattori quali obesità addominale, ipertensione, dislipidemia aterogenica e insulino-resistenza definita attraverso la misurazione della glicemia a digiuno. Questa classificazione è stata per lungo tempo la più utilizzata in ambito clinico e sperimentale anche grazie alla facilità di misurazione e valutazione dei criteri proposti per la diagnosi. Lo stesso ATP-III ha individuato quali, tra i principali componenti della Sindrome Metabolica, siano maggiormente correlati con le affezioni cardiovascolari, delle quali la sindrome stessa ne è per l'appunto fattore causale. Essi includono: obesità addominale, ipertensione, insulino-resistenza, dislipidemia aterogenica, e in seconda istanza stati pro-infiammatorio e pro-trombotico, questi ultimi riconoscibili clinicamente attraverso l'innalzamento dei livelli plasmatici rispettivamente della PCR per il primo, del PAI-1 e del fibrinogeno per il secondo (Grundy et al., 2004). Successivamente, nel 2005 l'International Diabetes Federation (IDF) ha modificato ulteriormente i criteri ATP-III, ponendo come criterio fondamentale per la diagnosi la presenza di obesità viscerale, definita in base al valore di circonferenza addominale, che differisce a sua volta a seconda del genere e del gruppo etnico di appartenenza; oltre all'obesità viscerale devono essere presenti, per la diagnosi di *sindrome metabolica*, almeno altri due criteri fra quelli descritti (Alberti et al., 2006). Nello stesso anno la American Heart Association (AHA) ed il National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) hanno adottato alcune modifiche riguardo ai criteri proposti dall'ATP III, quali l'abbassamento della soglia glicemica a 100 mg/die per definire l'iperglicemia a digiuno e una pressione arteriosa massima o minima (ma non necessariamente entrambe) oltre la soglia già stabilita in precedenza (Grundy et al., 2005). Questi ultimi criteri diagnostici, insieme ai precedenti criteri ATP-III, sono i più utilizzati a livello mondiale sia a fini clinici che di ricerca (**Figura 1)**. Infine, recentemente la IDF e l'AHA/NHLBI hanno unificato i criteri diagnostici della sindrome metabolica: i criteri risultanti sono gli stessi dell'NHLBI con l'aggiunta di criteri specifici per etnia per quanto riguarda l'obesità addominale (Alberti et al., 2009).

SINDROME METABOLICA: almeno 3 dei 5 CRITERI DIAGNOSTICI sottostanti		
CRITERI DIAGNOSTICI	**CRITERI ATP-III**	**CRITERI AHA/NHLBI**
1. Circonferenza vita:	• ≥ 102 cm nei maschi • ≥ 88 cm nelle femmine	• ≥ 102 cm nei maschi • ≥ 88 cm nelle femmine
2. Trigliceridemia	• ≥ 150 mg/dl	• ≥ 150 mg/dl • Oppure trattamento farmacologico per ipertrigliceridemia
3. HDL-colesterolemia	• < 40 mg/dl nei maschi • < 50 mg/dl nelle femmine	• < 40 mg/dl nei maschi • < 50 mg/dl nelle femmine • Oppure trattamento farmacologico per ridotto colesterolo HDL
4. Pressione arteriosa	• ≥ 130 / 85 mmHg	• ≥ 130 e/o ≥ 85 mmHg • Oppure trattamento farmacologico per ipertensione
5. Glicemia a digiuno	• ≥ 110 mg/dl	• ≥ 100 mg/dl • Oppure trattamento farmacologico per elevata glicemia a digiuno

Figura 1. Criteri più utilizzati per la diagnosi di sindrome metabolica: NCEP ATP-III (National Institutes of Health, 2001) e AHA/NHLBI (Grundy et al.,2005).

SINDROME METABOLICA NELLA POPOLAZIONE GENERALE

La Sindrome Metabolica interessa una percentuale cospicua della popolazione generale e numerosi sono in letteratura i lavori che ne indagano la prevalenza.
Gli studi epidemiologici presentano dati di prevalenza spesso non omogenei in relazione a vari fattori caratteristici della popolazione studiata, quali l'età, il genere, il paese di appartenenza, il gruppo etnico, la scolarità e lo status socio-economico (**Figura 2**).

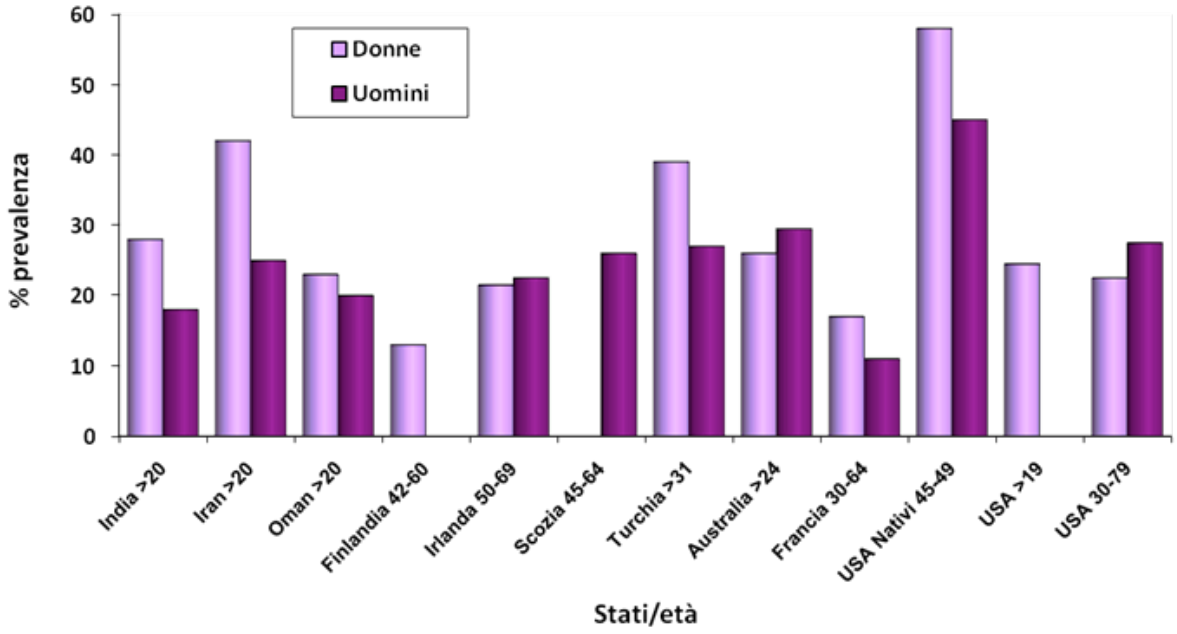


Figura 2. Prevalenza di sindrome metabolica, definita in base ai criteri dell'Adult Treatment Panel III (ATP III) , riscontrata in diversi paesi del mondo, in soggetti di età superiore ai 20-25 anni (Eckel et al., 2005).

Area geografica

La prevalenza della Sindrome Metabolica varia nei diversi paesi del mondo. In particolare ci sono differenze significative tra l'America, l'Europa e i Paesi Asiatici. Inoltre, anche all'interno dello stesso paese, come per esempio negli Stati Uniti e in Canada, la prevalenza varia a seconda del gruppo etnico in cui è misurata (Eckel et al., 2005).
Uno studio condotto dal National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) su un campione di 12363 soggetti residenti negli Stati Uniti, ha messo in evidenza una prevalenza di Sindrome Metabolica rispettivamente del 22,8% negli

uomini e del 22,6% nelle donne; stratificando le percentuali in base alle classi di peso, la sindrome metabolica è risultata essere presente nel 4,6% dei soggetti normopeso, nel 22,4% degli individui in sovrappeso ed infine nel 59,6% dei pazienti obesi, documentando la forte associazione della sindrome con l'aumento di peso (Park et al.,2003). Risultati analoghi sono emersi da un altro studio americano pianificato su un campione di 1677 adulti, a partire dai 20 anni di età, che ha documentato una prevalenza di Sindrome Metabolica pari al 27% (Ford et al.,2004). In Canada sono stati riscontrati simili tassi di prevalenza del 25,8%, indagati su un campione di 1276 individui appartenenti a differenti etnie (Anand et al., 2003). Infine, un recente studio condotto su un campione di 1859 soggetti statunitensi, ha rilevato percentuali di prevalenza di Sindrome Metabolica pari al 35.4%, dimostrando un trend in crescita negli Stati Uniti (Li e Ford, 2006).

Gli studi di popolazione condotti nei paesi europei hanno invece riscontrato valori di prevalenza inferiori rispetto a quelli riportati dagli studi nord-americani. Utilizzando i criteri della WHO per diagnosticare la Sindrome Metabolica, su un totale di 11507 pazienti residenti in cinque differenti stati (Finlandia, Olanda, Polonia, Gran Bretagna, Italia), la sua prevalenza è risultata pari al 15.7% negli uomini e al 14.2% nelle donne, con una proporzionalità diretta tra incremento percentuale ed aumento dell'età dei soggetti valutati (Hu et al., 2004).

In Italia, tre studi di popolazione che hanno utilizzato i più consolidati criteri diagnostici dell'ATP-III hanno rilevato in maniera omogenea una prevalenza di Sindrome Metabolica attorno al 16-18%. Da uno studio italiano condotto su un campione di 888 individui altoatesini, di età compresa tra 40 e 79 anni, è emersa una prevalenza di Sindrome Metabolica del 17,8%; i soggetti affetti sono risultati predisposti ad un rischio di aterosclerosi carotidea e malattia coronarica circa 2-3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (Bonora et al., 2003). Risultati simili sono emersi da una recente indagine, condotta su un campione di 2013 individui residenti nell'area di Monza, di età compresa tra i 25 e i 74 anni, che ha rilevato una prevalenza media di Sindrome Metabolica pari al 16.2% (Mancia et al., 2007). Infine, uno studio analogo, pianificato su 2100 soggetti residenti nell'area di Lucca, di età superiore ai 20 anni, ha registrato una percentuale di Sindrome Metabolica del 18% nel sesso maschile e del 15% in quello femminile (Miccoli et al., 2005).

La prevalenza nei paesi asiatici risulta essere altamente variabile. Uno studio cinese condotto su 15540 soggetti tra i 35 ed i 74 anni di età, in un arco temporale compreso tra il 2000 ed il 2001, ha registrato valori del 13.7%, in linea con i dati riportati dai lavori europei (Gu et al., 2005). Un altro studio, condotto in Corea su 9771 soggetti, ha rilevato una prevalenza media di Sindrome Metabolica, aggiustata per l'età, pari al 13.3% (Park et al. 2004). Al contrario, uno studio precedente, condotto su un campione di 9846 iraniani di età superiore ai 20 anni, aveva riscontrato una più elevata prevalenza di Sindrome Metabolica (30.1%), con un picco del 43% nei soggetti anziani di sesso femminile (Azizi et al., 2003).

Età

Da tutti gli studi epidemiologici emerge incontrovertibilmente la presenza di un aumento dell'incidenza della Sindrome Metabolica con l'avanzare dell'età in entrambi i sessi. Dagli studi condotti sulla popolazione americana emerge il dato di un progressivo aumento dei tassi di prevalenza di Sindrome Metabolica con l'avanzare dell'età: Ford e collaboratori (2002) hanno rilevato una prevalenza di Sindrome Metabolica del 6.7%, in soggetti di età compresa tra i 20 ed i 29 anni, rispetto ad un tasso di prevalenza del 43% nei soggetti ultra-settantenni (**Figura 3**).

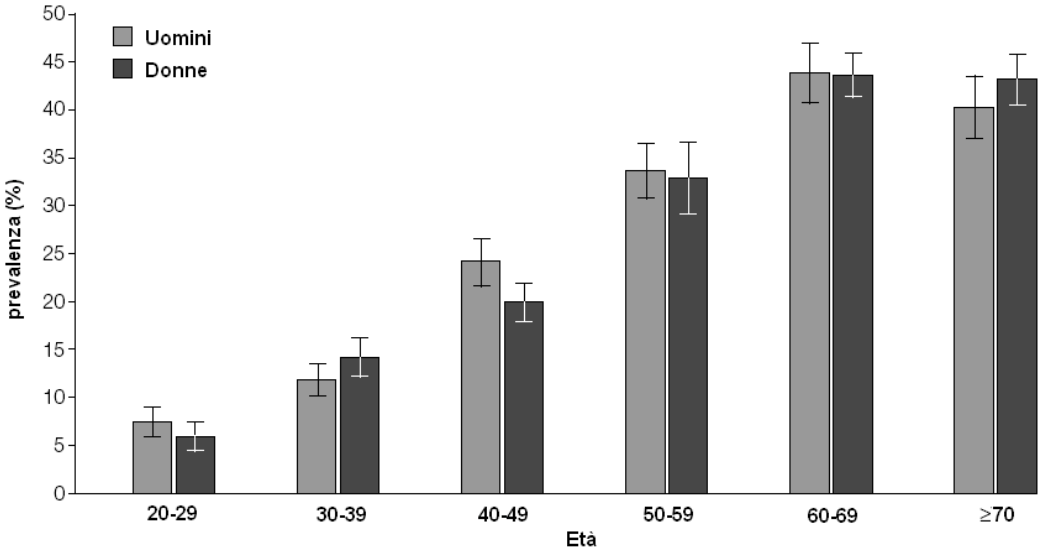


Figura 3. Prevalenza età-specifica della Sindrome Metabolica, divisa per sesso, rilevata su 8.814 adulti americani, a partire dai 20 anni d'età, dal National Health Nutrition Examination Survey III 1988-1994 (Ford et al., 2002).

L'indagine successiva condotta su 1677 adulti americani ha documentato una prevalenza di Sindrome Metabolica, pari al 10.7% negli uomini ed al 18% nelle donne nella fascia di età compresa tra i 20 ed i 39 anni, mentre nei soggetti ultra-sessantenni i tassi di prevalenza sono risultati rispettivamente del 39.7% negli uomini e del 46.1% nelle donne (Ford et al., 2004).
In Italia, Miccoli e colleghi (2005) hanno rilevato tassi di prevalenza di Sindrome Metabolica pari al 25% in soggetti con più di 70 anni, rispetto ad un tasso del 3% in soggetti di età compresa tra i 20 ed i 29 anni (**Figura 4**). Un altro studio, condotto su un campione di 2013 individui di età compresa tra i 25 ed i 74 anni, ha rilevato una prevalenza media di Sindrome Metabolica del 27.2% nella fascia di età compresa tra i 65-74 anni, che è risultata essere 5 volte maggiore rispetto a quella riscontrata nella fascia di età compresa tra i 25-34 anni, pari al 5.3% (Mancia et al., 2007).

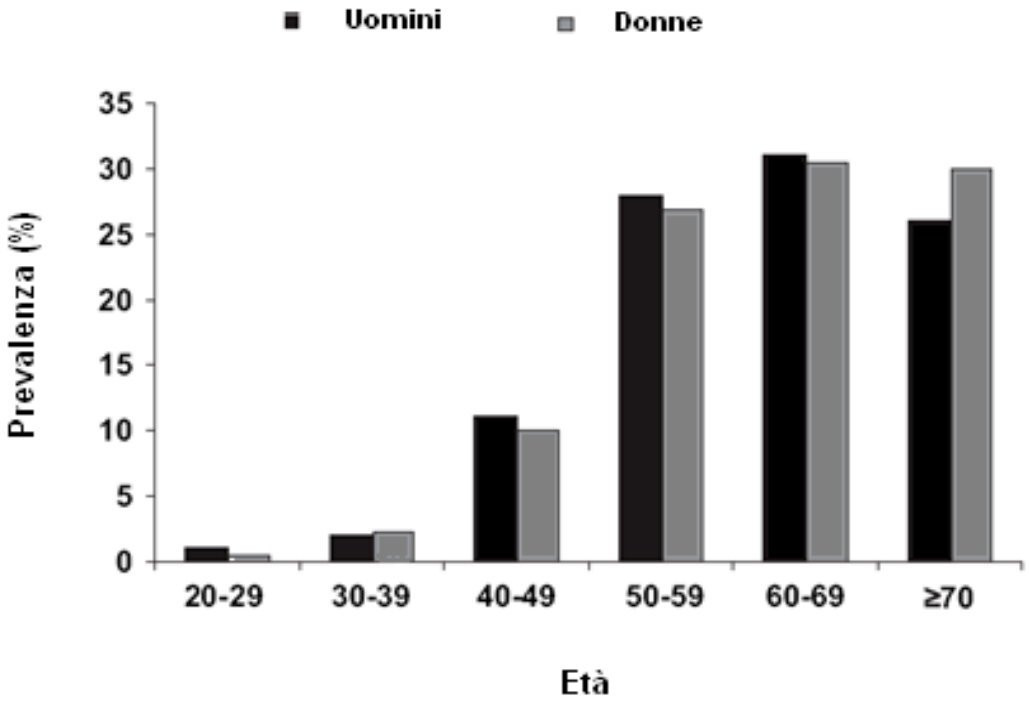


Figura 4. Prevalenza della Sindrome Metabolica, stratificato per età e genere, rilevata in un campione di 2.100 adulti italiani a partire dai 20 anni di età, secondo i criteri NCEP ATP-III (Miccoli et al., 2005).

Per quanto concerne i paesi asiatici, in uno studio condotto sulla popolazione iraniana, è emersa una prevalenza media di Sindrome Metabolica del 9.5%, nei soggetti di età compresa tra i 20-29 anni, del 20% nella fascia di età tra i 30-39 anni, del 36% negli individui di 40-49 anni, del 40% nella fascia di età compresa tra i 50-59

anni e del 52% nei soggetti ultra-settantenni (Azizi et al., 2003). Analogamente, lo studio sulla popolazione cinese ha rilevato una prevalenza di Sindrome Metabolica del 9% nella fascia di età compresa tra i 35-44 anni, del 14% nei soggetti di 45-54 anni e del 20% nella fascia compresa tra i 55-64 anni (Gu et al., 2005).

Genere

Per quanto concerne invece il peso del genere sulla variabilità percentuale, gli studi esistenti forniscono dati contraddittori, in quanto la prevalenza di Sindrome Metabolica pare essere maggiore nel sesso maschile in alcuni studi (Ilanne et al., 2004; Oh et al., 2004; Miyatake et al., 2006), mentre risulta superiore nel sesso femminile in altri (Azizi et al., 2003; Ford et al., 2004; Gu et al., 2005).

Dall'analisi complessiva dei vari lavori presenti in letteratura tuttavia non emergono significative differenze di genere nella prevalenza di Sindrome Metabolica sia globalmente intesa sia stratificata per classi di età.

SINDROME METABOLICA NEL DISTURBO BIPOLARE

In letteratura vi sono alcuni lavori che indagano l'associazione tra disturbo bipolare e Sindrome Metabolica. Uno studio pilota, coinvolgente un campione di 33 soggetti affetti da disturbo schizoaffettivo, tipo bipolare, ha messo in evidenza una prevalenza di Sindrome Metabolica del 42,4% insieme a un'elevata frequenza di obesità, ipertensione, iperglicemia e dislipidemia (Basu et al., 2004). Analogamente, il gruppo di Pittsburgh hanno esaminato un campione di 171 pazienti bipolari riscontrando percentuali di sindrome metabolica pari al 30%; in particolare, circa il 50% dei pazienti presentava obesità addominale, il 41% ipertrigliceridemia, il 23% bassi livelli di colesterolo HDL, il 39% ipertensione e l'8% presentava alterazioni del metabolismo glucidico. E' stata inoltre messa in evidenza una correlazione tra la Sindrome Metabolica ed una maggiore gravità del disturbo bipolare, che risultava evidente sulla base di un più elevato numero di tentativi anticonservativi (53% verso il 36%) ($p < 0.05$)(Fagiolini et al., 2005). Di recente, gli stessi autori hanno riesaminato il campione (esteso fino a 441 pazienti) rilevando una prevalenza di Sindrome Metabolica pari al 40% (Fagiolini et al., 2008). Simili risultati sono emersi da un altro studio statunitense, condotto su 107 pazienti con diagnosi di disturbo bipolare I e II, che ha rilevato una prevalenza di sindrome metabolica pari al 49%. Dal campione esaminato, è inoltre emerso che i pazienti bipolari affetti da sindrome metabolica presentavano un età media significativamente maggiore (52.1 ± 9.2) rispetto ai pazienti bipolari senza sindrome metabolica (48.0 ± 10.4; $p < 0.005$) (Cardenas et al., 2007).

Un solo studio ha raffrontato campioni di pazienti bipolari con la popolazione sana di riferimento: Sicras e colleghi (2008) hanno messo a confronto 178 pazienti con diagnosi di disturbo bipolare con dati provenienti da un database di 85850 soggetti di controllo. La prevalenza di sindrome metabolica è risultata essere del 24,7% nei pazienti bipolari contro il 14,4% dei controlli (p=0.013). In **Figura 5** sono riassunte le percentuali di sindrome metabolica e delle singole componenti della stessa nei pazienti bipolari e nei controlli sani (Sicras et al., 2008).

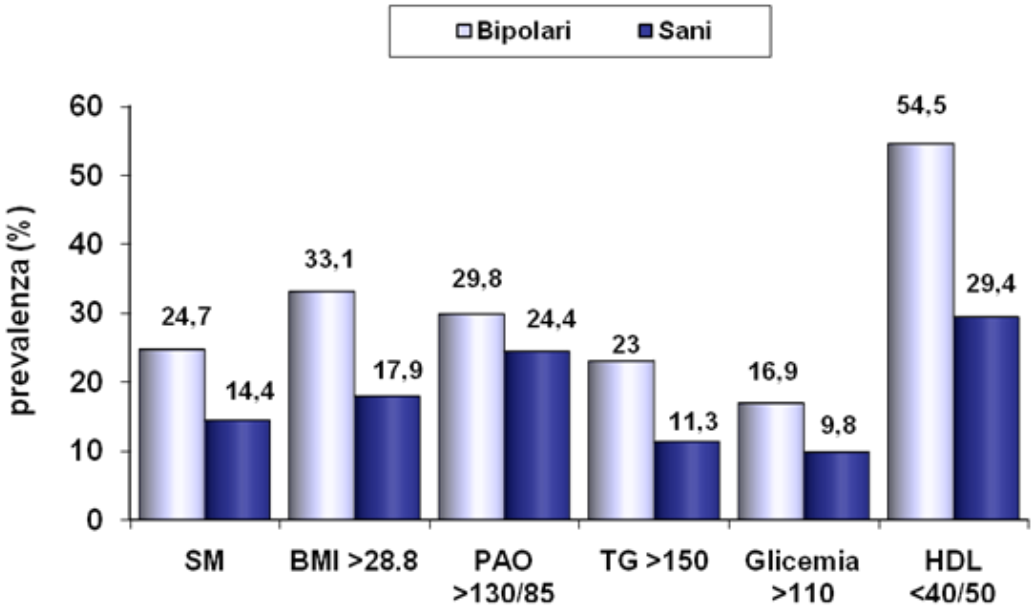


Figura 5. Prevalenza di sindrome metabolica (SM) e delle sue singole componenti diagnostiche in un campione di pazienti bipolari e in un gruppo di controlli sani. BMI: Indice Massa Corporea (kg/m^2); PAO: pressione arteriosa; TG: trigliceridi (Sicras et al., 2008).

In una ulteriore recente indagine, Fiedorowicz e collaboratori (2008) hanno esaminato la prevalenza di Sindrome Metabolica, e di alcuni importanti fattori di rischio cardiovascolare all'interno di una coorte di 217 pazienti con disturbo bipolare I, II e NAS, confrontando poi i risultati ottenuti con quelli relativi alla popolazione americana di riferimento emersi dal National Health and Examination Survey (NHANES) del 1999-2000. Il campione di pazienti bipolari è stato suddiviso dagli autori in due sottogruppi: il primo (60 soggetti), comprendeva pazienti per cui si possedevano dati circa tutti i criteri maggiori (secondo le linee dell'ATP III) necessari per porre diagnosi di sindrome metabolica; il secondo gruppo (125 soggetti), invece, comprendeva pazienti per cui alcuni dati erano mancanti ed erano presenti dati su almeno 3 dei 5 criteri maggiori per porre diagnosi di Sindrome Metabolica. I tassi di prevalenza di sindrome metabolica sono risultati essere del 53% nel primo sottogruppo e del 36% nel secondo gruppo, a fronte di percentuali di prevalenza del 27,3% nella popolazione generale (NHANES, 1999-2000). Per quanto concerne la distribuzione percentuale dei diversi fattori di rischio cardiovascolare all'interno della coorte di pazienti analizzati si rimanda alla **Figura 6**.

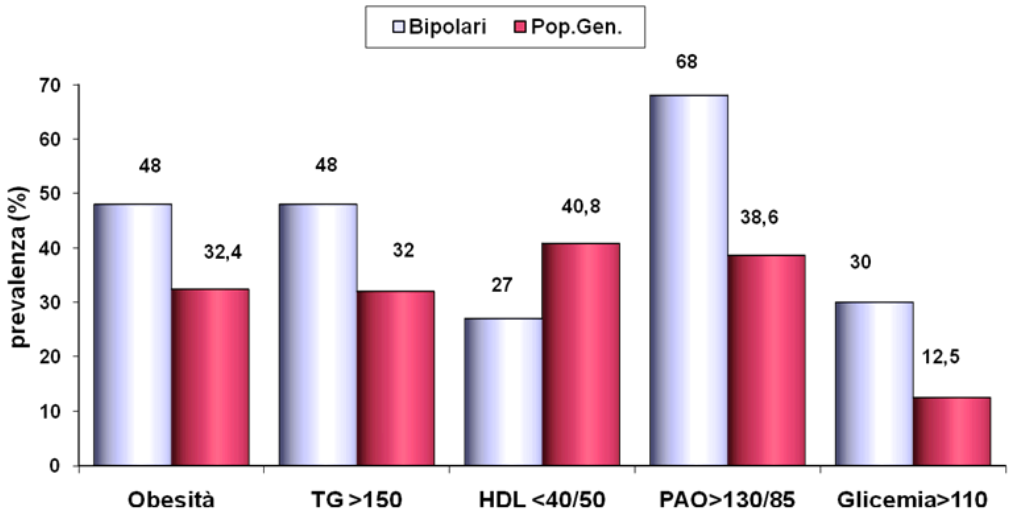


Figura 6. Distribuzione percentuale di alcuni fattori di rischio cardiovascolare in un campione di pazienti bipolari (n=161) rispetto alla popolazione generale di riferimento (NHANES, 1999-2000) (Fiedorowicz et al., 2008).

Un'altro recente lavoro ha inoltre valutato la presenza di Sindrome Metabolica in un campione di 170 pazienti affetti da differenti disturbi psichiatrici. I tassi di prevalenza complessivi di tale sindrome sono risultati essere del 29,4%. Stratificando i dati per gruppi diagnostici, il 38,3% dei pazienti con diagnosi di disturbo bipolare erano anche affetti da sindrome metabolica rispetto al 23,1% dei pazienti con altre diagnosi psichiatriche (Teixeira and Rocha, 2007).

Analizzando i dati provenienti dai paesi europei, in uno studio condotto da Birkenaes e colleghi (2007) su una coorte di 110 pazienti bipolari, è emersa una prevalenza di sindrome metabolica pari al 21,5%. Stratificando le percentuali per i diversi fattori di rischio cardiovascolare, da questo studio si evince che i pazienti affetti da disturbo bipolare presentavano obesità nel 24,9%, obesità addominale nel 54,2%, ipertensione nel 60,8% di tali pazienti, diabete di tipo II nel 5,5% ed infine bassi livelli di HDL-colesterolo nel 23,2% del campione (Birkenaes et al., 2007). Risultati analoghi vengono riportati da un lavoro condotto da van Winkel e collaboratori (2008) su una coorte di 60 pazienti affetti da disturbo bipolare, dal quale emerge una prevalenza di sindrome metabolica del 16,7%, secondo i criteri diagnostici dell'ATP III, e del 18,3% secondo i criteri del NHLBI. Inoltre, il 58,3% di tali pazienti presenta ipercolesterolemia con elevati livelli di LDL-colesterolo, il 21,7% mostra bassi livelli di HDL-colesterolo ed il 26,7% è affetto da ipertrigliceridemia; in

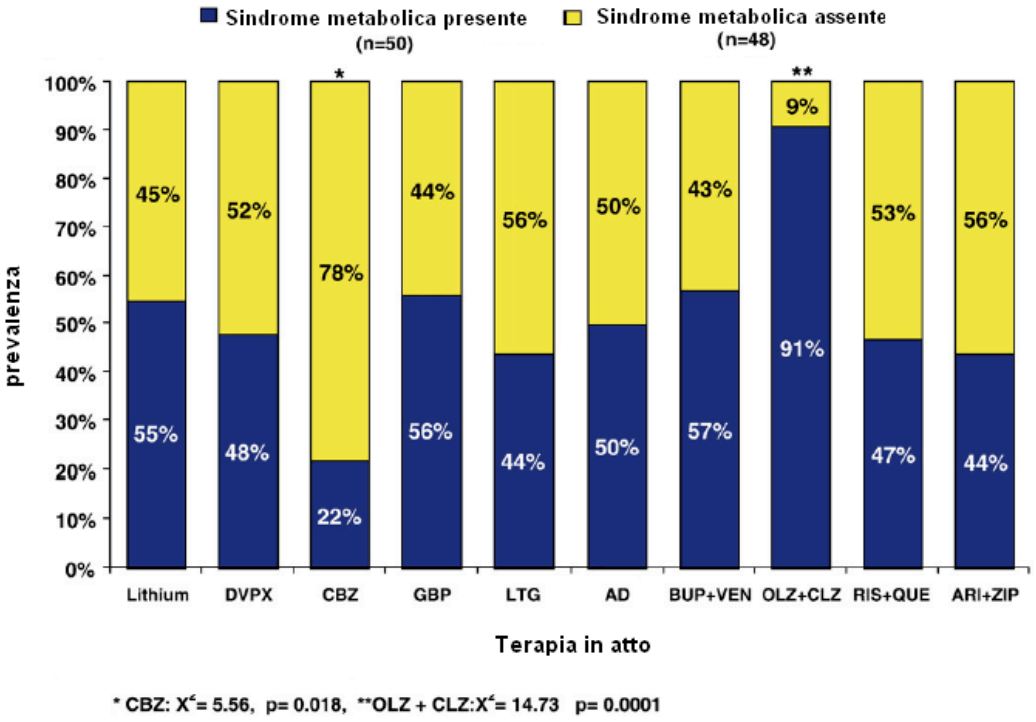
aggiunta, il 6,7% rientra nei criteri diagnostici per diabete mellito (van Winkel et al., 2008). Un'indagine ulteriore, condotta da Garcia-Portilla e colleghi (2008) su un campione di 194 pazienti bipolari di età media pari a 46 anni, ha rilevato una prevalenza di Sindrome Metabolica del 22,4%, a fronte di un tasso di prevalenza di tale sindrome nella popolazione generale spagnola stimata attorno al 14,2% (Perez-Jimenez et al., 2006). All'interno di tale campione di pazienti bipolari, il 53,8% mostrava obesità addominale, il 36,1% ipertrigliceridemia, il 38,2% bassi livelli di HDL-colesterolo, il 20,9% era iperteso ed il 12,2% presentava iperglicemia a digiuno; nello studio emergeva inoltre il dato di un'età significativamente più elevata (52 vs. 44 anni) ed un impiego maggiore di farmaci stabilizzatori dell'umore tra i pazienti bipolari affetti da Sindrome Metabolica (46.2%) rispetto ai pazienti senza tale sindrome (27.8%)(Garcia-Portilla et al., 2008).

L'unico studio italiano sulla prevalenza di Sindrome Metabolica in pazienti con disturbo bipolare e' stato condotto presso il nostro centro su 99 pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I, II e NAS. La prevalenza di Sindrome Metabolica è risultata essere pari al 25.3% (Salvi et al., 2008 – vedi allegato II in Appendice). Tale percentuale risulta nettamente superiore rispetto ai tassi di prevalenza riscontrati nella popolazione generale italiana, oscillanti tra il 16% ed il 17.8% (Bonora et al., 2003; Miccoli et al., 2005). Gli stessi autori hanno inoltre riscontrato, tra i pazienti bipolari, percentuali maggiori di obesità addominale (50%), ipertensione (40%), ipertrigliceridemia (34.7%), bassi livelli di HDL-colesterolo (32.3%), iperglicemia a digiuno (11%), che, per l'appunto, costituiscono elementi diagnostici per la stessa sindrome metabolica.

Concludendo, per quanto riguarda la distribuzione dei tassi di prevalenza di Sindrome Metabolica nei diversi paesi del mondo, essi oscillano tra il 30% ed il 49% negli Stati Uniti (Basu et al., 2004; Fagiolini et al., 2005; Cardenas et al., 2007; Fagiolini et al., 2008; Sicras et al., 2008; Fiedorowicz et al., 2008), tra il 22.4% ed il 25.3% nell'Europa meridionale (Garcia-Portilla et al., 2008; Salvi et al., 2008) e tra il 18.3% ed il 21.5% nell'Europa settentrionale (Birkenaes et al., 2007; Van Winkel et al., 2008). Come già osservato per la popolazione generale, anche nei pazienti affetti da disturbo bipolare la prevalenza di Sindrome Metabolica risulta significativamente maggiore negli Stati Uniti rispetto agli stati europei. All'interno di questi ultimi, è emersa tra i pazienti con disturbo bipolare una differenza nei tassi di prevalenza di Sindrome Metabolica con quote significativamente maggiori in Europa meridionale

rispetto a quella settentrionale. Complessivamente, dall'analisi di questi risultati emerge di conseguenza come, rispetto alla popolazione generale, i pazienti con disturbo bipolare sviluppino con maggior frequenza la Sindrome Metabolica.

Rispetto all'analisi dei fattori predisponenti alcuni autori hanno focalizzato la loro attenzione nell'indagare l'impatto della Sindrome Metabolica nei pazienti con disturbo bipolare sottoposti a terapie psicofarmacologiche. In uno studio condotto su 367 pazienti con disturbo bipolare in cura con antipsicotici atipici è stata dimostrata una prevalenza di Sindrome Metabolica pari al 37.7% (Correll et al., 2006). Yumru e collaboratori hanno valutato 125 pazienti con disturbo bipolare che assumevano stabilizzatori o antipsicotici: la prevalenza di sindrome metabolica è risultata del 32%; inoltre è emerso che i pazienti in cura con antipsicotici atipici sono affetti da Sindrome Metabolica con frequenza maggiore rispetto a coloro che assumono il litio. Stratificando per classe farmacologica, la prevalenza di Sindrome Metabolica è risultata essere del 33% nei soggetti in terapia con risperidone, del 42% in quelli con olanzapina, del 41% con quetiapina, del 21% con il litio ed infine del 37% con acido valproico (Yumru et al., 2007). In un'altra indagine gli autori hanno analizzato un campione di 107 pazienti bipolari in cura con diverse classi di psicofarmaci. I pazienti sottoposti a trattamento con olanzapina e clozapina presentavano percentuali di Sindrome Metabolica significativamente maggiori rispetto ai pazienti in cura con altri farmaci, con percentuali che raggiungono il 91% se dati in associazione (clozapina + olanzapina). In **Figura 6** sono riassunte le diverse percentuali di Sindrome Metabolica ottenute nel campione in esame, stratificate per le differenti classi psicofarmacologiche utilizzate (Cardenas et al.,2007).



Lithium: litio; DVP: valproato; CBZ: carbamazepina; GBP: gabapentin; LTG: lamotrigina; AD: SSRI, antidepressivi triciclici, mirtazapina; BUP: bupropione; VEN: venlafaxina; OLZ: olanzapina; CLZ: clozapina; RIS: risperidone; QUE: quetiapina; ARI: aripiprazolo; ZIP: ziprasidone (Cardenas et al., 2007).

Figura 6. Prevalenza di sindrome metabolica in un campione di pazienti bipolari, stratificata per differenti classi psicofarmacologiche.

Tuttavia, il peso di fattori di rischio non farmacologici nel determinare la Sindrome Metabolica in pazienti con disturbo bipolare non è stato adeguatamente valutato. Inoltre, nonostante il continuo riscontro di un'elevata prevalenza di Sindrome Metabolica, mancano studi volti a valutare il profilo di rischio – ovvero la correlazione con le variabili socio-demografiche e cliniche e l'identificazione di un identikit dei soggetti a rischio – nei pazienti con disturbo bipolare. Tale profilo di rischio è necessario per individuare quali sono, all'interno di gruppi di pazienti con disturbo bipolare, quelli più fortemente a rischio di Sindrome Metabolica e conseguentemente morbilità cardiovascolare.

CAPITOLO IV
STUDIO SPERIMENTALE

PREVALENZA E CORRELATI DELLA SINDROME METABOLICA IN UN CAMPIONE DI PAZIENTI CON DISTURBO BIPOLARE STRATIFICATI PER ETA' E SESSO

SCOPO DELLO STUDIO

Vari studi studi hanno dimostrato un'elevata prevalenza di Sindrome Metabolica in pazienti con disturbo bipolare, con rischio conseguentemente elevato di morbilità e mortalità cardiovascolare.

L'incidenza di Sindrome Metabolica aumenta linearmente con l'età: i giovani non ne sono colpiti, mentre gli anziani hanno un rischio crescente di esserne affetti. Per quanto riguarda il sesso, nella popolazione generale non vi sono differenze significative fra maschi e femmine.

Data l'aumentata prevalenza di Sindrome Metabolica in pazienti affetti da disturbo bipolare, sarebbe opportuno valutare se il profilo di rischio sia lo stesso nei soggetti con disturbo bipolare e nella popolazione generale. Tale valutazione permetterebbe di conoscere i soggetti ad alto rischio al fine di poter mettere in atto, oltre a una maggiore attenzione agli aspetti somatici in questi pazienti, specifici programmi atti a ridurre la frequenza della Sindrome Metabolica e conseguentemente il suo impatto sull'apparato cardiovascolare.

Lo scopo primario di questo studio è stato quello di determinare la prevalenza di Sindrome Metabolica e dei suoi componenti in un campione di pazienti italiani con disturbo bipolare, di determinare la prevalenza nelle diverse fasce di età e sesso, infine di esaminare i correlati demografici e clinici della Sindrome Metabolica nei soggetti più a rischio.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Il presente studio è di tipo naturalistico e include tutti i pazienti afferiti consecutivamente al Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino, comprendendo pazienti ambulatoriali e ricoverati. Il periodo di reclutamento complessivo è stato di 29 mesi (aprile 2006-settembre 2008).

Sono stati reclutati pazienti affetti da Disturbo Bipolare I, II, NAS e Disturbo Schizoaffettivo tipo Bipolare.

Tutti i pazienti sono stati inclusi nello studio. Infatti, data la natura osservazionale della ricerca, non sono stati presi in considerazione criteri di esclusione.

Valutazioni effettuate

Tutti i soggetti selezionati sono stati diagnosticati utilizzando l'Intervista Clinica Strutturata per i Disturbi di Asse I (SCID-I), in accordo con i criteri previsti dal DSM-IV-TR (First et al., 1997).

I soggetti in studio sono stati stratificati per sesso e nelle seguenti fasce di età: <30; 30-39; 40-49; 50-59; >60 anni.

Ogni paziente è stato sottoposto ad un'intervista semistrutturata già utilizzata in altri studi (Maina et al., 2007; Albert et al., 2008; Maina et al., 2008; Maina et al., 2008) al fine di rilevare:

- Caratteristiche socio-demografiche: età, sesso, scolarità, stato civile e occupazione;
- Caratteristiche cliniche: età d'esordio del Disturbo Bipolare, durata di malattia, polarità dell'episodio indice, numero di pregressi episodi maniacali o ipomaniacali, depressivi e misti, tipo di ciclo, presenza/assenza lifetime di tentativi anticonservativi (TAC);
- Comorbilità lifetime per disturbi psichiatrici di Asse I;
- Comorbilità lifetime per patologie cardiovascolari e diabete: malattia coronarica, malattie cerebrovascolari, ipertensione, diabete, dislipidemia;
- Familiarità per disturbi psichiatrici tra i parenti di I grado;
- Familiarità per malattie cardiovascolari o diabete;

- Informazioni sullo stile di vita dei pazienti: abitudine al fumo (durata in anni e numero di sigarette consumate quotidianamente), consumo di alcol (durata in anni e quantità d'alcol consumati al giorno, misurata in grammi/die) e livello di attività fisica, valutata assegnando un punteggio a seconda dell'intensità: assente, lieve (< 4 h/settimana), moderata (4 h/settimana), intensa (> 4 h/settimana) (Bo et al., 2007).
- Anamnesi psicofarmacologica: uso di farmaci stabilizzatori dell'umore (sali di litio, acido valproico, carbamazepina, lamotrigina)e antipsicotici atipici (olanzapina, quetiapina, risperidone, aripiprazolo);

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una visita medica generale durante la quale sono stati misurati il peso (a digiuno e senza indumenti), l'altezza (misurata senza scarpe) e la circonferenza addominale (misurata sulla linea di cintura, a metà fra il margine inferiore delle coste e il margine superiore della cresta iliaca, ad espirazione completa). E' stato successivamente calcolato il Body Mass Index (BMI), definito come il rapporto tra il peso corporeo (in kg) e l'altezza (in metri al quadrato). Sulla base del punteggio di BMI i pazienti sono stati suddivisi in classi secondo i criteri della World Health Organization (WHO, 2000; James, 2001) in: obesi (BMI ≥ 30 kg/m^2), sovrappeso (BMI tra 25.0 e 29.9 kg/m^2) e normopeso (BMI tra 18.5 e 24.9 kg/m^2).
La pressione arteriosa è stata misurata due volte con lo sfigmomanometro a mercurio: la prima misurazione è stata condotta con il soggetto in clinostatismo e la seconda con il soggetto in ortostatismo, circa due minuti dopo la prima misurazione. Ai fini dello studio è stato utilizzato il valore medio fra le due misurazioni.
E' stato effettuato prelievo venoso con il paziente a digiuno, atto a rilevare i seguenti parametri utili per diagnosticare la sindrome metabolica: glicemia, trigliceridemia, HDL-colesterolemia. I campioni di sangue sono stati esaminati nel Laboratorio Analisi "Baldi e Riberi" dell'AOU San Giovanni Battista di Torino.
La presenza di sindrome metabolica è stata valutata secondo la definizione NHLBI (Grundy et al., 2005)(**Figura 1**).
I pazienti nel campione sono stati infine suddivisi in due gruppi sulla base della presenza o assenza di Sindrome Metabolica e sono stati confrontati per rilevare l'associazione fra Sindrome Metabolica e le variabili socio-demografiche e cliniche esaminate.

CRITERIO	LIVELLO DI DEFINIZIONE
OBESITA' ADDOMINALE	Circonferenza addominale ≥ 102 cm (maschi) ≥ 88 cm (femmine)
IPERTRIGLICERIDEMIA	Livelli plasmatici ≥ 150 mg/dL oppure Terapia per dislipidemia
BASSO COLESTEROLO HDL	Livelli plasmatici < 40 mg/dL (maschi) < 50 mg/dL (femmine) oppure Terapia per ridotto HDL
IPERTENSIONE ARTERIOSA	PA Sistolica ≥ 130 mmHg oppure PA Diastolica ≥ 85 mmHg oppure Terapia per ipertensione arteriosa
IPERGLICEMIA	Livelli plasmatici ≥ 100 mg/dL oppure Terapia ipoglicemizzante

Figura 1: Criteri AHA/NHLBI per la definizione di Sindrome Metabolica (Grundy et al., 2005)

Analisi statistica

Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti inclusi sono state riassunte come medie e deviazioni standard per le variabili continue e come frequenze e percentuali per le variabili categoriali.

Abbiamo calcolato la prevalenza di sindrome metabolica nel campione complessivo, per uomini e donne, e per fasce di età di 10 anni stratificate per sesso. La prevalenza di sindrome metabolica e' stata presentata stratificata per età e sesso in un grafico.

Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti considerati più a rischio con o senza sindrome metabolica sono state esaminate attraverso il test di Pearson (χ^2) per le variabili dicotomiche e attraverso il t-test per campioni indipendenti per le variabili continue.

Al fine di controllare per i fattori confondenti, le variabili significativamente associate alla presenza di sindrome metabolica nei soggetti a rischio sono state introdotte in un

modello di regressione logistica con la sindrome metabolica come variabile dipendente.

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il programma SPSS versione 16.0.

RISULTATI

Caratteristiche socio-demografiche e cliniche del campione

La partecipazione allo studio e' stata proposta a 229 pazienti con disturbo bipolare consecutivamente afferiti al Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia del Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino. Di questi, 11 hanno rifiutato, 7 avevano meno di 18 anni di età e 5 erano in stato di gravidanza al momento dell'intervista: 206 pazienti sono stati reclutati nello studio.

L'età media del campione era 50.9 ± 15.4 anni, il 59.7% dei pazienti erano donne. La maggioranza del campione (63.1%) aveva un disturbo bipolare di tipo II; la durata media di malattia era 19.6 ± 13.7 anni. Il 28.8% dei pazienti ha attuato almeno un tentativo anticonservativo nel corso della vita.

I pazienti assumevano in media 2.9 ± 1.2 farmaci per il disturbo bipolare: il 91.7% assumeva almeno uno stabilizzatore dell'umore, il 42.2% almeno un antipsicotico, e il 61.8% almeno un antidepressivo. Il BMI medio era 26.4 ± 4.9 kg/m^2. Tutte le caratteristiche socio-demografiche e cliniche del campione sono descritte in **Tabella 1** e **Tabella 2**.

Femmine, n (%)	123 (59.7)
Eta' (anni), media ± DS	51.0 ± 15.4
Scolarita' (anni), media ± DS	11.9 ± 4.1
Stato occupazionale, n (%)	
Impiegato	68 (33.0)
Operaio	25 (12.1)
Casalinga	25 (12.1)
Studente	12 (5.8)
Pensionato	51 (24.8)
Disoccupato	25 (12.1)

Tabella 1. Caratteristiche socio-demografiche del campione (N=206)

Disturbo Bipolare, n (%) I II NAS Disturbo schizoaffettivo bipolare Ciclotimia	 60 (29.1) 130 (63.1) 7 (3.4) 7 (3.4) 2 (1)
Eta' d'esordio (anni), media ± DS	31.3 ± 13.1
Durata di malattia (anni), media ± DS	19.6 ± 13.7
N° ep. maniacali, media ± DS	3.4 ± 4.1
N° ep. depressivi, media ± DS	5.1 ± 5.3
Almeno un TAC, n (%)	59 (28.8)
BMI, media ± DS	26.4 ± 4.9

Tabella 2. Caratteristiche cliniche del campione (N=206)

I pazienti con disturbo bipolare inclusi nello studio presentano nel 48.5% dei casi almeno un disturbo psichiatrico in comorbidità: nel 39.3% dei casi si tratta di una comorbidità per disturbi di Asse I, tra cui la più frequente è risultata essere la comorbidità per disturbi d'ansia (26.7%)(**Figura 2**), seguita dalla comorbidità per disturbi da uso di alcol (9.7%) e di sostanze psicoattive (5.8%). La comorbidità per disturbi di Asse II è presente nel 17% dei pazienti.

144 pazienti (70%) presentano una condizione medica generale in comorbilità, in particolare 62 pazienti (30%) hanno una comorbilità per malattie cardiovascolari o diabete: ipertensione arteriosa nel 21.8%, diabete nel 5.3% e dislipidemia nel 5.8% dei casi.

Per quanto riguarda la familiarità per disturbi psichiatrici di Asse I, si osserva che essa è presente nel 62% dei pazienti con disturbo bipolare; tra questi il 90% dei casi ha una familiarità per disturbi dell'umore. La familiarità per malattie cardiovascolari è presente nel 55.8% dei casi.

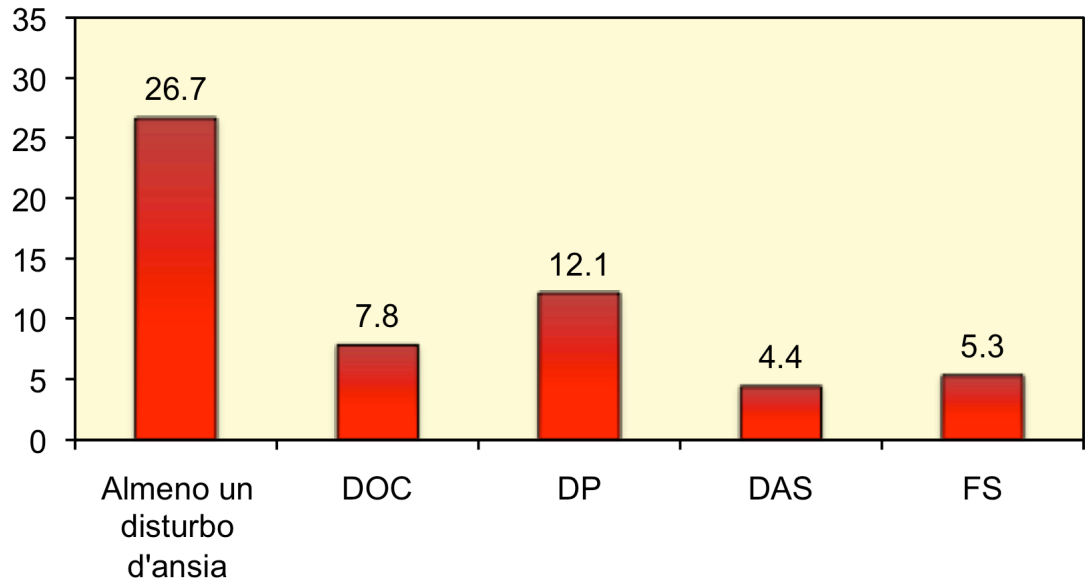


Figura 2: Frequenza della comorbilità per disturbi d'ansia nel campione di pazienti con disturbo bipolare (N=206).

Trattamenti farmacologici per il disturbo bipolare

Il numero di farmaci assunti dai pazienti con disturbo bipolare al momento dell'osservazione è in media di 2.9 ± 1.2; la maggior parte dei pazienti assume 2 o 3 farmaci (64%); la mediana dei farmaci assunti e' 3. La maggior parte dei pazienti nel campione ha assunto farmaci stabilizzatori dell'umore (92%), il 62% ha assunto antidepressivi e il 42.2% farmaci antipsicotici. In **Tabella 3** sono riportati i dati relativi ai farmaci assunti dai pazienti bipolari inclusi nel campione.

Numero di farmaci per il DB, media ± DS	2.9 ± 1.2
Stabilizzatori dell'umore, n (%)	187 (91.7)
Litio	99 (48.1)
Valproato	70 (34)
Lamotrigina	24 (11.7)
Carbamazepina	17 (8.3)
Antipsicotici, n (%)	86 (42.2)
Olanzapina	46 (22.3)
Aripiprazolo	7 (3.4)
Quetiapina	22 (10.7)
Risperidone	9 (4.4)
Tipici	25 (12.1)
Antidepressivi, n (%)	126 (61.8)

Tabella 3. Farmaci assunti dai pazienti nel campione (N=206).

Stili di vita

Nel campione in studio il 42.7% dei pazienti è fumatore, con un numero di sigarette fumate al giorno in media pari a 20. L'abitudine al fumo di sigaretta ha una durata media di quasi 30 anni. Il 33% dei pazienti consuma alcolici, con una media di 45 grammi di alcol consumati quotidianamente, pari a circa 3 bicchieri di vino, e una durata media di tale consumo pari a circa 30 anni.

Circa la metà dei pazienti (51.9%) pratica attività fisica, nel 31.6% attività fisica lieve (meno di 4 ore settimanali), nel 16.5% per circa 4 ore e nel 4% intensa (più di 4 ore settimanali). I risultati relativi alle caratteristiche degli stili di vita sono riportati in **Tabella 4**.

Fumo di sigaretta, n (%)	88 (42.7)
N° sigarette/die, media ± DS	20.2 ± 9.5
Durata abitudine al fumo (anni), media ± DS	29.4 ± 13.1
Consumo di alcol, n (%)	68 (33)
Grammi di alcol/die, media ± DS	45.8 ± 48.7
Durata consumo alcol (anni), media ± DS	29.4 ± 14.0
Attività fisica, n (%) *Assente* *Lieve (<4h/settimana)* *Moderata (4h/settimana)* *Intensa (>4h/settimana)*	 98 (47.6) 65 (31.6) 34 (16.5) 8 (3.9)

Tabella 4. Caratteristiche relative allo stile di vita del campione (N=206).

Prevalenza della Sindrome Metabolica

I dati di laboratorio erano incompleti per 6 pazienti, pertanto i dati relativi alla Sindrome Metabolica sono stati calcolati su 200 pazienti.

Il 26.5% dei pazienti inclusi nel campione soddisfa i criteri per la diagnosi di Sindrome Metabolica.

Per quanto riguarda i singoli criteri diagnostici, il 48.3% dei pazienti soddisfa il criterio della presenza di obesità addominale, il 34.8% soddisfa il criterio relativo alla presenza di ipertrigliceridemia, il 31.2% il criterio per la presenza di un ridotto livello di colesterolo HDL nel sangue, il 53.2% soddisfa il criterio relativo all'ipertensione arteriosa e il 10.3% il criterio relativo all'alterazione del metabolismo glicidico. Gli

uomini hanno piu' elevata prevalenza di ipertensione (68.7% vs 42.6%; $\chi 2$=1.346, df=1, p<0.001) e ipertrigliceridemia (47.6% vs 26.2%; $\chi 2$=9.834, df=1, p=0.002) delle donne. Al contrario, la prevalenza di obesita' addominale e' piu' alta nelle donne rispetto agli uomini (54.1% vs 39.8%; $\chi 2$=4.067, df=1, p=0.044). Simili livelli di colesterolo HDL (25.7% vs 34.5%; p=n.s.) e iperglicemia (6.1% vs. 13.2%; p=n.s.) sono osservabili in entrambi i sessi.

Le differenze legate al genere per quanto riguarda i criteri suddetti sono rappresentati nella **Tabella 5**.

CRITERIO	Maschi (n = 83)	Femmine (n = 123)	OR (95% CI)	p
OBESITA' ADDOMINALE, n (%)	**33 (39.8)**	**66 (54.1)**	**1.79 (1.01-3.14)**	**0.044**
IPERTRIGLICERIDEMIA, n (%)	**39 (47.6)**	**32 (26.2)**	**0.39 (0.22-0.71)**	**0.002**
BASSO HDL, n (%)	18 (25.7)	40 (34.5)	1.52 (0.79-2.94)	0.211
IPERTENSIONE ARTERIOSA, n (%)	**57 (68.7)**	**52 (47.7)**	**0.34 (0.19-0.61)**	**<0.001**
IPERGLICEMIA, n (%)	5 (6.1)	16 (13.2)	2.35 (0.82-6.68)	0.102
SINDROME METABOLICA	26 (32.5)	27 (22.5)	0.60 (0.32-1.14)	0.116

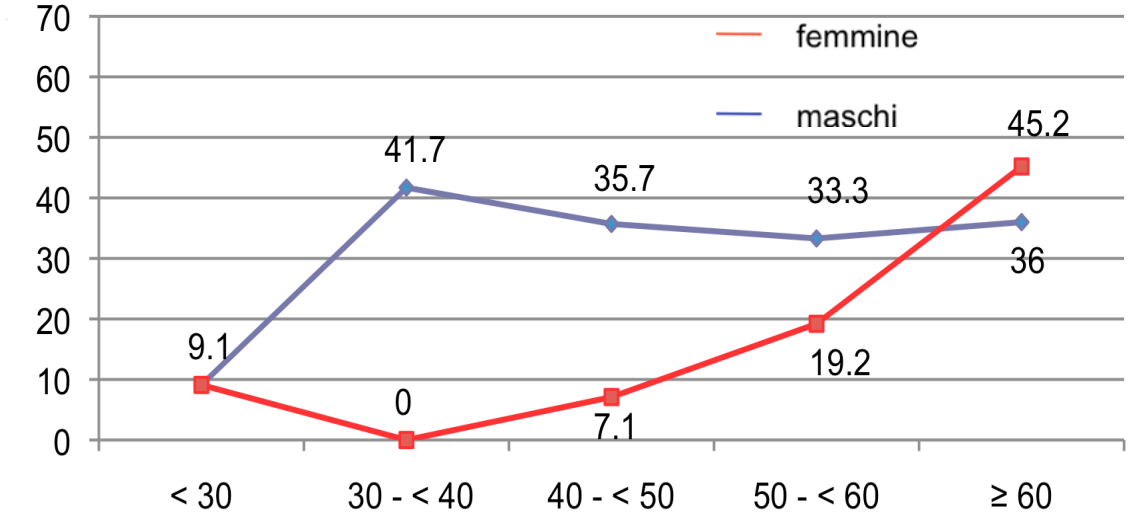
Tabella 5. Prevalenza della Sindrome Metabolica e dei singoli criteri diagnostici all'interno del campione (N=206).

Sindrome metabolica distribuita per età e sesso

Dopo avere stratificato il campione in 5 fasce di età, abbiamo riscontrato che la sindrome metabolica correla linearmente con l'età'. La Sindrome Metabolica era presente nel 9.1% in pazienti <30 anni, nel 20% in quelli di 30-39 anni, nel 16.7% di quelli di 40-49 anni, nel 25% dei pazienti con 50-59 anni, fino al 41.8% in quelli >60 anni.

Quando abbiamo confrontato la prevalenza di sindrome metabolica nei maschi e nelle femmine nelle fasce di età, abbiamo riscontrato che nelle donne la sindrome metabolica era più rappresentata nelle fasce di età più avanzata, con una differenza statisticamente significativa nella prevalenza dei vari gruppi ($\chi 2$=2.131, df=4, p<0.001). Al contrario, nei maschi si evidenziavano alti tassi di sindrome metabolica persino nelle fasce più giovani, senza alcuna differenza significativa fra gruppi

(χ2=3.419, df=4, p=0.490). In particolare, i tassi di sindrome metabolica erano piu' elevati nei maschi di 30-39 anni (41.7% vs. 0%; χ2=6.771, df=1, p=0.009), e 40-49 anni (35.7% vs. 7.1%; χ2=5.486, df=1, p=0.019) che nelle femmine della stessa eta' (**Figura 3**).



Test di Pearson: <30: p=1.000; 30-39: p=0.009; 40-49: p=0.019; 50-59: p=0.288; ≥60: p=0.458

Figura 3. Prevalenza (%) della Sindrome Metabolica nel campione stratificato per eta' e genere (N=200).

Correlati socio-demografici e clinici della sindrome metabolica

L'età media dei pazienti bipolari con sindrome metabolica è pari a 57.7 ± 14.8 anni e differisce significativamente dall'età media dei pazienti che non soddisfano i criteri per la sindrome metabolica, pari a 48.5 ± 15.1 (p≤0.001).

I pazienti con sindrome metabolica presentano una scolarità media di 12 anni, identica a quella dei pazienti senza sindrome metabolica.

Per quanto riguarda lo stato civile, la sindrome metabolica è presente nel 17.6% dei single, nel 28.4% dei coniugati, nel 33.3% dei separati e nel 50% dei vedovi. Anche in questo caso le differenze non sono statisticamente significative. La sindrome metabolica e' più frequente nei pensionati (42%), quindi nei disoccupati (29.2%) e operai (25%), e lievemente meno frequente negli impiegati (19.4%) e negli studenti (16.7%), benché tali differenze non siano statisticamente significative.

Nel nostro campione la sindrome metabolica non si associa a caratteristiche di gravità quali il tipo di disturbo bipolare, il numero di episodi depressivi o (ipo)maniacali o la presenza di un decorso a cicli rapidi. Neppure la presenza di

tentativi anticonservativi lifetime, criterio aggiuntivo di severita' del disturbo bipolare, e' risultata associata alla sindrome metabolica: il 25.9% dei pazienti con sindrome metabolica e il 26.8% di quelli senza hanno messo in atto tentativi anticonservativi nel corso della vita (p=0.896). Solo la durata di malattia è risultata più lunga per i pazienti bipolari con sindrome metabolica: 24.2 versus 17.7 anni (p=0.003)(**Tabella 6**).

La presenza di sindrome metabolica non si associa a comorbilità lifetime con alcun disturbo di Asse I. La comorbilità per disturbi di ansia è presente nel 22.6% dei pazienti con sindrome metabolica e nel 28.6% dei pazienti senza la sindrome; tale differenza non è significativa (p=0.404). Non vi sono differenze significative nei tassi di comorbilità per disturbi da uso di alcol (9.4% versus 10.2%, p=0.873) né per disturbi da uso di sostanze psicoattive (1.9% vs. 7.5%, p=0.141) nei pazienti con o senza sindrome metabolica. Allo stesso modo, neppure i disturbi di Asse II sono significativamente associati alla sindrome metabolica.

Per quanto concerne la comorbilità per malattie cardiovascolari (CV) e diabete, essa è significativamente più elevata tra i pazienti con sindrome metabolica: 54.7% versus 21.1% (p<0.001). Tutte le analisi dei correlati clinici della sindrome metabolica nel campione totale sono riportate in **Tabella 6**.

	SM (n = 53)	No SM (n = 147)	t/χ2	*df*	*p*
Eta' (anni), media ± *DS*	**48.5 ± 15.1**	**57.7 ± 14.8**	**-3.826**	**198**	**<0.001**
Scolarita' (anni), media ± *DS*	12.0 ± 4.0	12.0 ± 4.2	-0.013	198	0.990
Disturbo Bipolare, tipo, n (%)			2.491	4	0.646
Bipolare I	13 (24.5)	44 (29.9)			
Bipolare II	37 (69.8)	90 (61.2)			
Bipolare NAS	1 (1.9)	6 (4.1)			
Schizoaffettivo bipolare	1 (1.9)	6 (4.1)			
Ciclotimia	1 (1.9)	1 (0.7)			
Polarita' all'episodio indice, n (%)			4.267	3	0.234
Eutimico	14 (26.4)	42 (28.6)			
Depressivo	33 (62.3)	78 (53.1)			
Maniacale/Ipomaniacale	6 (11.3)	17 (11.6)			
Misto	0 (0.0)	10 (6.8)			
Eta' d'esordio (anni), media ± *DS*	32.9 ± 13.4	31.0 ± 13.1	-0.886	198	0.377
Durata di malattia (anni), media ± *DS*	**24.2 ± 14.6**	**17.7 ± 13.2**	**-2.981**	**197**	**0.003**
N. episodi maniacali, media ± *DS*	3.4 ± 4.3	3.6 ± 4.1	0.352	195	0.725
N. episodi depressivi, media ± *DS*	5.8 ± 6.0	5.0 ± 5.2	-0.909	195	0.365
Almeno un tentativo di suicidio, n (%)	15 (28.3)	43 (29.3)	0.017	1	0.896
Comorbilita' Asse I, n (%)					
Disturbi d'Ansia	12 (22.6)	42 (28.6)	0.695	1	0.404
Alcool	5 (9.4)	15 (10.2)	0.026	1	0.873
Sostanze	1 (1.9)	11 (7.5)	2.163	1	0.141
DCA	1 (1.9)	3 (2.0)	0.005	1	0.945
Comorbilita' Asse II, n (%)					
Cluster A	0 (0.0)	3 (4.0)	0.580	1	0.446
Cluster B	3 (21.4)	3 (4.0)	5.700	1	0.017
Cluster C	1 (7.1)	8 (10.7)	0.161	1	0.688
Comorbilita' per CV/diabete, n (%)	**29 (54.7)**	**31 (21.1)**	**0.209**	**1**	**<0.001**
Familiarita' psichiatrica, n (%)	33 (62.3)	89 (61.0)	0.028	1	0.867
Familiarita' cardiovascolare, n (%)	27 (50.9)	85 (58.2)	0.837	1	0.360

Tabella 6: Correlati clinici della sindrome metabolica nel campione (N=200).

Terapie psicofarmacologiche e Sindrome Metabolica

Non vi sono differenze significative tra pazienti con Sindrome Metabolica e pazienti senza sindrome per quanto concerne l'uso delle terapie con stabilizzatori dell'umore e antipsicotici atipici (**Tabella 7**).

Caratteristica	Sindrome Metabolica		Statistica		
	SI	NO	t/χ2	*df*	*p*
N. farmaci, media ± *DS*	2.9 ± 1.2	2.9 ± 1.1	0.229	197	0.819
N. di farmaci, n (%)			7.728	3	0.052
Nessuno	7 (17.1)	26 (22.0)			
1	26 (63.4)	47 (39.8)			
2 – 4	8 (19.5)	41 (34.7)			
4 +	0 (0.0)	4 (3.4)			
Tipo di farmaci, n (%)			6.881	3	0.076
Solo stabilizzatori	24 (58.5)	51 (43.2)			
Solo AP	5 (12.2)	7 (5.9)			
Stabilizzatori + AP	5 (12.2)	34 (28.8)			
Né stabilizz. né AP	7 (17.1)	26 (22.0)			
Litio, n (%)	22 (41.5)	74 (50.3)	1.217	1	0.270
Valproato, n (%)	21 (39.6)	47 (32.0)	1.016	1	0.313
Carbamazepina, n (%)	3 (5.7)	14 (9.5)	0.748	1	0.387
Lamotrigina, n (%)	4 (7.5)	20 (13.6)	1.354	1	0.245
Olanzapina, n (%)	8 (15.1)	38 (25.9)	2.545	1	0.111
Risperidone, n (%)	2 (3.8)	7 (4.8)	0.089	1	0.766
Quetiapina, n (%)	8 (15.1)	13 (8.8)	1.620	1	0.203
Aripiprazolo, n (%)	0 (0.0)	4 (2.7)	1.472	1	0.225

Tabella 7. Utilizzo di terapie psicofarmacologiche in pazienti con o senza Sindrome Metabolica.

Stili di vita e Sindrome Metabolica

Per quanto riguarda l'associazione fra sindrome metabolica e stili di vita a rischio sono emersi i seguenti risultati: la sindrome metabolica è presente nel 22.7% dei pazienti fumatori e nel 29.5% dei non fumatori, senza associazione significativa. Lo stesso si puo' dire per quanto riguarda il consumo di alcol: la sindrome metabolica è presente nel 28.8% di chi consuma alcolici e nel 25.4% di coloro che non ne fanno uso. Tali differenze non sono statisticamente significative. I pazienti con disturbo bipolare e sindrome metabolica mostrano in media un numero di sigarette fumate al giorno e consumano una quantità di alcolici pressoché sovrapponibile a quelli presentati dai pazienti senza sindrome metabolica; anche la durata media dell'abitudine al fumo e la durata media del consumo di alcolici non differiscono tra i due gruppi (**Tabella 8**).

	SM (n = 53)	No SM (n = 147)	t/χ2	*df*	*p*
Fumo di sigaretta, n (%)	20 (37.7)	68 (46.3)	1.148	1	0.284
N° sigarette/die, media ± DS	22.5 ± 10.3	19.5 ± 9.2	-1.264	86	0.210
Durata abitudine al fumo, anni (media ± DS)	32.5 ± 12.9	28.5 ± 13.1	-1.191	86	0.237
Consumo di alcool, n (%)	19 (35.8)	47 (32.0)	0.265	1	0.607
Alcool/die (grammi), media ± DS	45.3 ± 46.8	46.4 ± 50.7	0.080	63	0.936
Durata consumo alcool (anni), media ± DS	31.2 ± 14.9	28.2 ± 13.8	-0.774	64	0.442
Attività fisica, n (%)	**19 (35.8)**	**84 (57.1)**	**7.072**	**1**	**0.008**
Attività fisica, n (%)			**8.762**	**3**	**0.033**
Assente	**34 (64.2)**	**63 (42.9)**			
Lieve (<4h/settimana)	**11 (20.8)**	**51 (34.7)**			
Moderata (4h/settimana)	**5 (9.4)**	**28 (19.0)**			
Intensa (>4h/settimana)	**3 (5.7)**	**5 (3.4)**			

Tabella 8: Associazione fra stili di vita e sindrome metabolica nel campione (N=200)

Al contrario, è emersa un'associazione significativa fra i livelli di attività fisica e la sindrome metabolica. In particolare, il rischio di sindrome metabolica nei soggetti che non praticano attività fisica e' circa doppio rispetto a chi fa attività fisica (18.4% vs. 35.1%; p=0.008). Esiste anche una differenza significativa rispetto al livello di attività fisica praticata: i soggetti con sindrome metabolica praticano meno attività fisica lieve e moderata rispetto a quelli senza la sindrome (**Figura 4**).

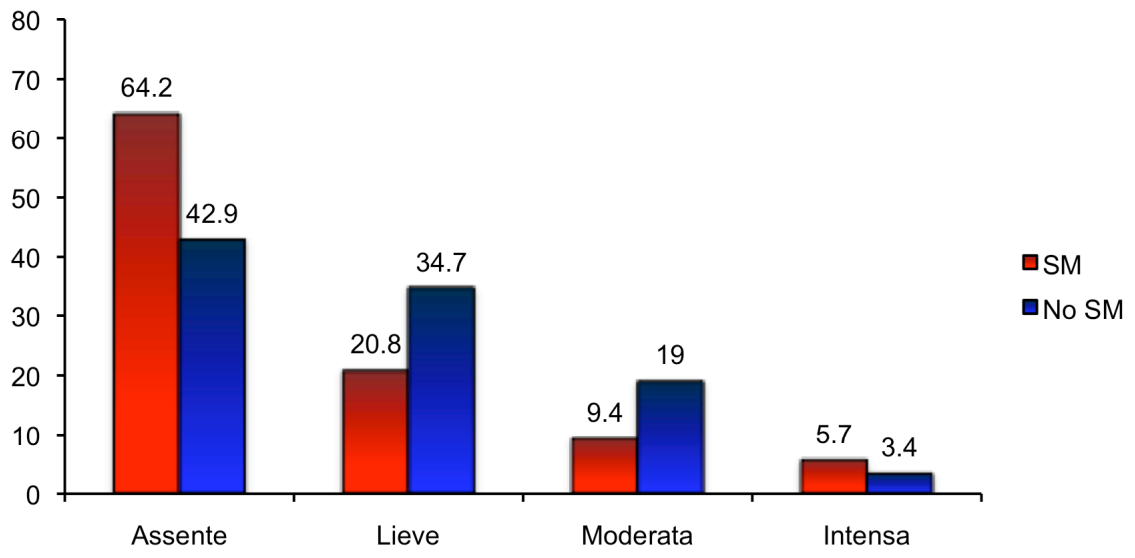


Figura 4: Livelli di attivita' fisica in pazienti con o senza sindrome metabolica.

Infine, abbiamo introdotto le variabili significativamente associate alla sindrome metabolica in una regressione logistica, per valutare il peso di eventuali fattori di confondimento.

Abbiamo inserito la sindrome metabolica come variabile dipendente ed età, durata di malattia, e attività fisica presente/assente come covariate. Non abbiamo introdotto nella regressione la comorbilità per malattie cardiovascolari o diabete in quanto rappresentava anch'essa un effetto più che un fattore causale. Dopo avere effettuato la regressione logistica, solo l'età' avanzata e l'assenza di attività fisica correlavano positivamente con la presenza di sindrome metabolica nei nostri pazienti (**Tabella 9**).

						95% CI	
	Stima	Errore st.	Wald	df	Sig.	Limite inferiore	Limite superiore
Soglia [SM = 0]	3.534	.731	23.351	1	.000	2.100	4.967
Eta'	**.034**	**.014**	**5.656**	**1**	**.017**	**.006**	**.062**
Durata di malattia	.013	.014	.801	1	.371	-.015	.040
Attivita' fisica assente	**.803**	**.343**	**5.461**	**1**	**.019**	**.129**	**1.476**

Tabella 9: Regressione logistica. Variabile dipendente: Sindrome Metabolica (si'/no). Fattore: Attivita' fisica (si'/no); Covariate: Eta', Durata di malattia.

DISCUSSIONE

La prevalenza di sindrome metabolica all'interno del nostro campione di pazienti con disturbo bipolare è pari al 26.5%. Tale prevalenza risulta essere notevolmente più elevata rispetto a quella riscontrata nella popolazione generale e conferma che essere affetti dal disturbo bipolare determina un aumento del rischio di sviluppare patologie cardiovascolari.

La prevalenza di sindrome metabolica nella popolazione generale italiana è infatti più bassa rispetto al nostro campione con tassi variabili dal 16% al 17.8% (Bonora et al., 2003; Miccoli et al., 2005; Mancia et al., 2007, Bo et al., 2007).

Considerando gli studi sulla prevalenza di Sindrome Metabolica nel disturbo bipolare, si osserva come il tasso riscontrato nel nostro studio italiano sia simile a quello osservato in altri paesi europei ma inferiore rispetto a quello riscontrato negli studi americani. Nei campioni di pazienti bipolari europei si osserva una prevalenza di sindrome metabolica variabile dal 18.3% al 24.7% (van Winkel et al., 2008; Sicras et al., 2008; Garcia-Portilla et al., 2007) mentre tra i pazienti bipolari americani i tassi risultano di gran lunga più elevati, tra il 30% e il 53% (Fagiolini et al., 2005; Cardenas et al., 2007; Fagiolini et al., 2008; Fiedorowicz et al., 2008). Tali differenze di prevalenza riflettono la diversa frequenza di sindrome metabolica nella popolazione generale dei rispettivi paesi (**Figura 1**).

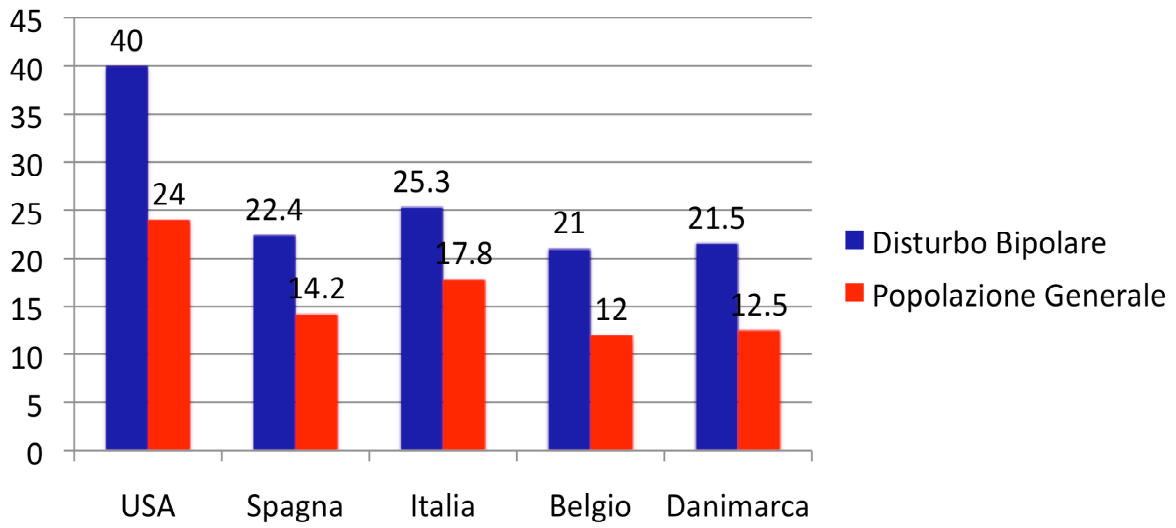


Figura 1. Tassi di prevalenza di sindrome metabolica nelle popolazioni generali e in pazienti con disturbo bipolare nei diversi paesi.

Analizzando le componenti individuali della sindrome metabolica nel nostro campione si osserva che l'ipertensione arteriosa è l'alterazione più frequente, seguita dall'obesità addominale. La prevalenza delle componenti individuali della sindrome metabolica nel nostro campione è simile a quella riscontrata in altri studi e per ognuna di esse si osserva, parimenti, una prevalenza più bassa rispetto a quella riscontrata nella popolazione americana, sovrapponibile a quella degli studi condotti nell'area mediterranea e superiore a quella rilevata nello studio condotto in nord Europa (**Figura 2**).

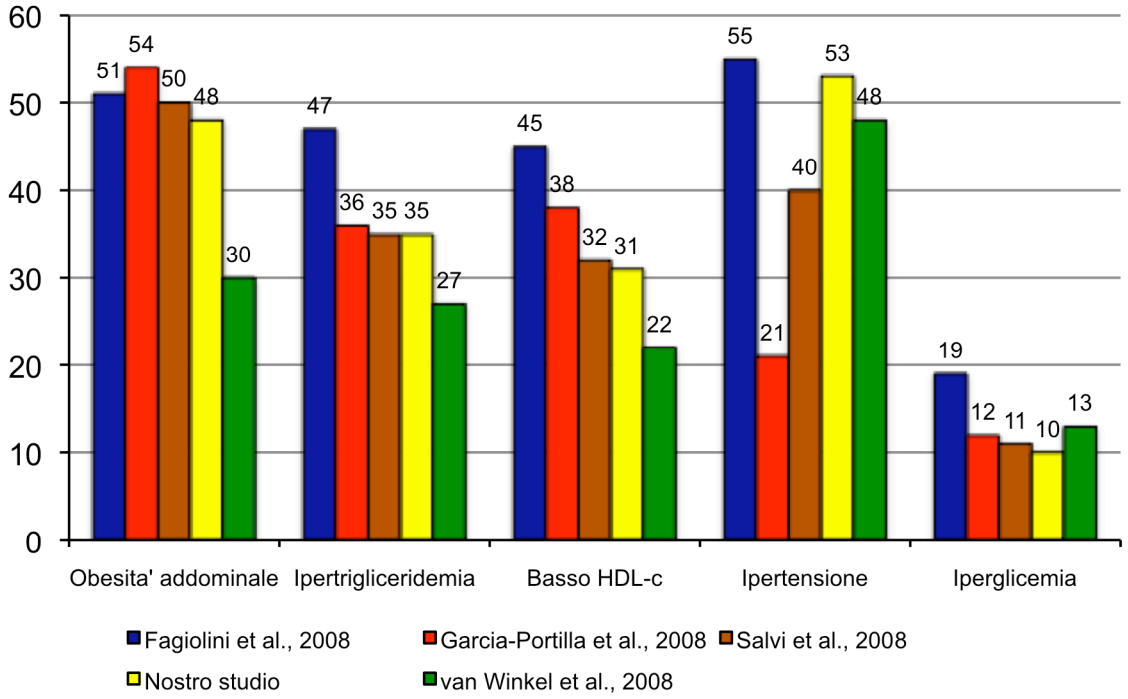


Figura 2. Prevalenza delle singole componenti della sindrome metabolica nel disturbo bipolare in differenti aree geografiche.

La sindrome metabolica riscontrata tra i nostri pazienti con disturbo bipolare non risulta essere associata a variabili socio-demografiche quali il genere, lo stato civile, lo stato occupazionale o la scolarità. L'unico fattore significativamente associato alla sindrome metabolica tra le caratteristiche socio-demografiche è risultato essere l'età: i pazienti con sindrome metabolica hanno un'età media più elevata. Questo dato è in linea con i risultati ottenuti da tutti gli studi che hanno indagato la prevalenza di sindrome metabolica nelle varie popolazioni. In Italia, nello studio di Miccoli e

collaboratori (2005) si osserva come la prevalenza di Sindrome Metabolica aumenti con l'età e soprattutto sia decisamente superiore nei soggetti tra i 50 e i 70 anni (fino al 25%). Anche negli studi sui pazienti con disturbo bipolare si osserva questa relazione tra sindrome metabolica ed età: in uno studio condotto in Spagna l'età media dei pazienti con sindrome metabolica è risultata essere significativamente più elevata rispetto ai pazienti senza la sindrome, 52 anni versus 44 anni (Garcia-Portilla et al., 2007). Lo stesso risultato si osserva tra i pazienti americani: quelli con Sindrome Metabolica avevano in media 52 anni e quelli senza la sindrome 48 anni (Cardenas et al., 2007). In un ulteriore studio condotto in Spagna la prevalenza di sindrome metabolica è stata stimata in un gruppo di pazienti con disturbo bipolare confrontati con un campione di popolazione generale ed è stato evidenziato che, in entrambi i gruppi, il tasso di sindrome metabolica nei pazienti bipolari cresceva con l'età: la prevalenza era significativamente più elevata tra i soggetti nella fascia di età dai 30 ai 40 anni, nella fascia dai 40 ai 50 anni e nella fascia tra i 50 e i 60 anni. Anche nel nostro studio la prevalenza di sindrome metabolica tende ad aumentare con l'età, tuttavia, se si considera la prevalenza per distinte fasce d'età, emerge un picco di prevalenza anche tra i soggetti più giovani, in particolare fra i maschi tra i 30 e i 40 anni. Questo risultato non si osserva nella popolazione generale italiana, in cui la sindrome metabolica caratterizza quasi unicamente le fasce d'età più avanzata (**Figura 3**).

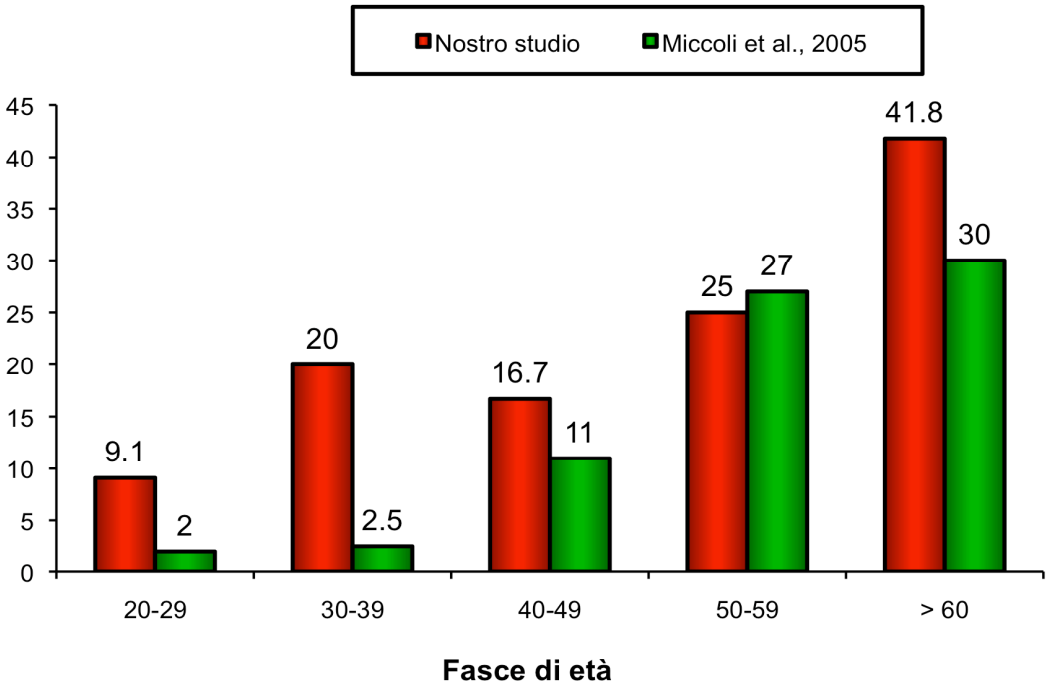


Figura 3. Confronto tra l'andamento della prevalenza della sindrome metabolica nelle varie fasce d'età in un campione di pazienti bipolari italiani (nostro studio) e nella popolazione generale italiana (Miccoli et al., 2005).

Questo dato risulta di particolare interesse e parrebbe suggerire uno spunto di riflessione sul potenziale nesso causale tra sindrome metabolica e disturbo bipolare. Attualmente si ipotizza che l'elevata frequenza di sindrome metabolica nel disturbo bipolare sia dovuta all'interazione di diversi fattori causali, quali le terapie farmacologiche, gli stili di vita a rischio, una eziopatogenesi comune. Questi fattori contribuiscono a determinare la sindrome metabolica attraverso azione diretta o indiretta nei confronti delle singole componenti della sindrome (azione diretta dei farmaci antipsicotici nell'incrementare i livelli di glicemia o trigliceridi, azione indiretta dell'inattività fisica nel determinare insulino-resistenza, azione diretta dell'aumento dell'introito calorico o dell'abuso di alcol durante le fasi depressive nel determinare aumento di peso e obesità). Se l'impatto delle terapie psicofarmacologiche spiega gran parte dell'elevata incidenza di aumento di peso, diabete e sindrome metabolica nei pazienti con lunga storia di malattia e conseguente lunga storia di trattamenti farmacologici, tuttavia esso non è sufficiente a spiegare l'elevata prevalenza nei

soggetti più giovani. In questi il disturbo bipolare è presente da meno tempo e la minor durata di malattia implicherebbe una minore esposizione alle terapie farmacologiche. A conferma di ciò non abbiamo trovato differenze nell'uso di terapie psicofarmacologiche in pazienti con o senza sindrome metabolica: essa è presente in ugual misura in pazienti trattati o meno con antipsicotici atipici o stabilizzatori dell'umore e non è associata al numero di farmaci utilizzati nel corso del trattamento. L'elevata prevalenza di sindrome metabolica nei giovani, in particolare quelli di sesso maschile, potrebbe essere quindi la spia di un coinvolgimento di altri fattori oltre a quelli farmacologici. Infatti il nostro studio sottolinea l'associazione tra assenza di attività fisica e sindrome metabolica: si osserva infatti che la prevalenza di sindrome metabolica è all'incirca doppia nei pazienti che non praticano alcun tipo di attività fisica rispetto ai pazienti che invece ne praticano, in cui la prevalenza di sindrome metabolica è simile a quella riscontrata nella popolazione generale italiana.

Questo risultato è in accordo con quanto precedentemente rilevato da studi sull'influenza del livello di attività fisica sulla prevalenza della sindrome metabolica nella popolazione generale (Ford et al., 2005; Bertrais et al., 2005; Balkau et al., 2006) e da lavori che hanno analizzato l'utilità di interventi educazionali volti a modificare lo stile di vita sedentario di campioni di pazienti bipolari (Richardson et al., 2005; Thompson et al., 2003). Questi studi hanno infatti dimostrato che l'incremento di attività fisica si associa a una perdita di peso e a una riduzione dell'incidenza di disturbi legati all'obesità, come il diabete e i disturbi cardiovascolari. Inoltre, essa sembra favorire una migliore aderenza alle terapie farmacologiche e una diminuzione del numero dei sintomi depressivi del disturbo bipolare (Elmslie et al., 2001; Richardson et al., 2005).

La Sindrome Metabolica nel nostro campione non è risultata associata al tipo di disturbo bipolare né alla fase di malattia presentata dai pazienti al momento della valutazione. Il numero medio di episodi depressivi, maniacali o misti, il tipo di ciclo e la storia di tentativi di suicidio sono stati indagati come potenziali indicatori longitudinali di gravità del disturbo per poterli correlare con l'eventuale presenza di sindrome metabolica. In uno studio condotto su 171 pazienti bipolari, infatti, il gruppo di Pittsburgh aveva riscontrato che il 53% dei pazienti con sindrome metabolica aveva messo in atto almeno un tentativo anticonservativo lifetime, contro il 36% dei pazienti senza la sindrome (Fagiolini et al., 2005). Questo dato è stato interpretato come una potenziale associazione della gravità del disturbo bipolare con la presenza

di Sindrome Metabolica, in linea con precedenti riscontri di una associazione tra obesità e suicidalità e tra obesità e severità della depressione misurata con la Hamilton Depression Rating Scale (Fagiolini et al., 2002; Fagiolini et al., 2003). Nel nostro studio non è risultata un'associazione significativa tra il numero medio di episodi di alterazione dell'umore nel corso del disturbo, né tra la presenza di tentativi di suicidio lifetime, e sindrome metabolica al momento della valutazione. Il mancato riscontro di un'associazione tra parametri di gravità del disturbo bipolare e sindrome metabolica è confermato anche dai risultati ottenuti sui trattamenti farmacologici: un disturbo bipolare che richieda la prescrizione di più farmaci nel corso del trattamento, si può considerare un disturbo più grave, tuttavia non abbiamo riscontrato un'associazione fra Sindrome Metabolica e numero di farmaci assunti.

Nel nostro campione la sindrome metabolica si associa significativamente con la presenza di malattie cardiovascolari e diabete, presenti in più della metà dei casi tra i pazienti bipolari con la sindrome, contro il 21.2% dei pazienti senza sindrome metabolica. Tale risultato, già riscontrato in precedenti studi (van Winkel et al., 2008; Salvi et al., 2008), e' allarmante e conferma in maniera drammatica il significato prognostico della sindrome metabolica, così fortemente associata a malattie cardiovascolari e diabete.

I limiti del nostro studio sono legati all'utilizzo di un disegno trasversale, che può solo mostrare misure di associazioni tra le variabili, senza permettere di trarre conclusioni sulla direzionalità delle stesse. Tuttavia i risultati ottenuti possono fornire forti suggestioni per studi successivi di tipo longitudinale che possano identificare quali fattori siano causali nel determinare l'insorgenza di sindrome in questi pazienti.

Un altro limite consiste nella mancanza di un confronto diretto con un campione di controllo della popolazione generale. Tuttavia, i soggetti esaminati in questo studio hanno caratteristiche simili agli individui selezionati in altri studi sulla popolazione generale italiana per quanto riguarda l'età media e il sesso. Di conseguenza la nostra popolazione di pazienti può essere ragionevolmente messa a confronto con i tassi ottenuti negli studi della popolazione generale italiana (Miccoli et al., 2005).

In conclusione, i pazienti italiani con disturbo bipolare hanno un alto rischio di sviluppare la Sindrome Metabolica. E' quindi importante tenere un adeguato monitoraggio dei valori del peso, della circonferenza addominale, della glicemia,

della pressione arteriosa e del colesterolo nel sangue di questi pazienti, che più facilmente tendono a trascurare la loro salute.

Il nostro studio è il primo ad avere individuato un alto rischio di Sindrome Metabolica anche nelle fasce di soggetti giovani affetti da disturbo bipolare. Ci si trova di fronte ad una categoria di pazienti che proprio in ragione della loro giovane età non sono ritenuti a rischio per malattie cardiovascolari, quindi vengono spesso erroneamente considerati sani. Tuttavia proprio tali pazienti sono da tenere sotto controllo attraverso l'adozione di programmi di screening per la Sindrome Metabolica, anche in relazione alla possibilità di intervenire più efficacemente che nei pazienti anziani.

In questo gruppo di pazienti dovrebbero infatti essere disegnati programmi psicoeducativi preventivi che permettano di ridurre il rischio dell'incidenza di sindrome metabolica: istruiti fin dagli esordi della patologia sulle possibili alterazioni metaboliche associate al loro disturbo, questi pazienti possono comprendere maggiormente l'utilità di un regolare esercizio fisico, limitando così i futuri rischi cardiovascolari.

In aggiunta, il fatto che anche pazienti giovani, che hanno assunto terapie psicofarmacologiche per periodi ridotti, siano a rischio di Sindrome Metabolica e malattie cardiovascolari, indica l'importanza dello screening anche in coloro che non fanno uso di terapie farmacologiche classicamente associate all'insorgenza di problemi metabolici, quali antipsicotici atipici, litio o valproato, bensì in tutti i pazienti indipendentemente dai trattamenti prescritti. Questo dato viene ancora più rinforzato dal nostro riscontro dell'elevata prevalenza di sovrappeso in giovani pazienti bipolari prima dell'impostazione di qualsivoglia terapia psicofarmacologica (vedi allegato I in Appendice).

CONCLUSIONI

In conclusione questa tesi di Dottorato ha stabilito attraverso due disegni sperimentali l'elevata prevalenza di aumento di peso e Sindrome Metabolica in pazienti con disturbo bipolare, in particolare nei giovani e ancor più in quelli di sesso maschile. Tali riscontri, pur non negando l'enorme impatto di alcune terapie psicofarmacologiche nella patogenesi dei fattori di rischio cardiovascolare, mettono tuttavia l'accento su un coinvolgimento di altri fattori oltre a quelli farmacologici, quali, oltre a una possibile e ancora da dimostrare diatesi comune, in primo luogo l'adozione di stili di vita a rischio e fra questi l'inattività' fisica.

Queste considerazioni impongono l'adozione di interventi psicoeducazionali mirati a semplici modificazioni degli stili di vita verso un'implementazione dell'esercizio fisico. Tali programmi, pur nella loro semplicità, hanno dimostrato di possedere un impatto rilevante nel ridurre l'incidenza di aumento di peso e Sindrome Metabolica e, di conseguenza, il rischio di mortalità cardiovascolare nei pazienti affetti da disturbo bipolare.

Riteniamo che l'adozione di tali programmi di prevenzione sia necessaria e urgente al fine di prevenire le malattie cardiovascolari e allungare così l'aspettativa di vita dei nostri pazienti.

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare prima di tutto il Prof. Maina e il Prof. Bogetto, che mi hanno spronato a proseguire con passione l'attività di ricerca iniziata durante la Scuola di Specializzazione e mi hanno incitato a intraprendere il Dottorato di Ricerca.

Voglio inoltre ringraziare il Prof. De Vanna per la disponibilità a fare da relatore della mia tesi di Dottorato.

Infine un grazie ai miei familiari e a tutti coloro che mi sono stati vicini durante questi quattro anni dedicati alla ricerca clinica nei disturbi psichiatrici.

BIBLIOGRAFIA

1. Albert U, Rosso G, Maina G, Bogetto F, Impact of anxiety disorder comorbidity on quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. J Affect Disord. 2008, 105(1-3): 297-303.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006;23(5):469–80.
4. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1731-1737.
5. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, et al., Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. Circulation, 2003, 163: 427-436.
6. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. J Affect Disord, 1998; 50: 143–151.
7. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B. Serum leptin levels in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Clin Neurosci 2005; 59(2): 189-193.
8. Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U. Smoking induces insulin resistance--a potential link with the insulin resistance syndrome. J Intern Med 1993; 233: 327-332.
9. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S, Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. Diab Res Clin Pract 2003, 61: 29-37.
10. Balkau B, Vierron E, Vernay M, Born C, Arondel D, Petrella A, et al., The impact of 3-year changes in lifestyle habits on metabolic syndrome parameters: the DESIR study. Eur J Cardiovasc Prevent Rehab 2006, 13: 334-340.
11. Baptista T, Alastre T, Contreras Q, Martinez JL, Araujo de Baptista E, Burguera JL, de Burguera M, Hernandez L. Lithium and body weight gain. Pharmacopsychiatry 1995; 28: 35-44.
12. Basu R, Brar JS, Chengappa KN, John V, Parepally H, Gershon S, et al., The prevalence of the metabolic syndrome in patient with schizoaffective disorder – bipolar subtype. Bipolar Disord 2004, 6: 314-318.
13. Beasley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM, Dellva MA, Tollefson GD, Tran PV, Blin O, Beuzen JN. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7: 125-137.

14. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). Drugs 1999, 58 Suppl 1:7-10.

15. Bertrais S, Beyeme-Ondoua JP, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Oppert JM. Sedentary behaviors, physical activity, and metabolic syndrome in middle-aged French subjects. Obes Res 2005; 13: 936-944.

16. Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C, Engh JA, Jonsdottir H, Ringen PA, Simonsen C, Vaskinn A, Birkeland KL, Friis S, Sundet K, Andreassen OA, The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. J Clin Psychiatry 2007, 68: 917-923.

17. Bo S, Ciccone G, Pearce N, Merletti F, Gentile L, Cassader M, Pagano G. Prevalence of undiagnosed metabolic syndrome in a population of adult asymptomatic subjects. Diabetes Res Clin Pract 2007; 75(3); 362-365.

18. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, et al., Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. Int J Obes Rel Met Disord 2003, 27: 1283-1289.

19. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG Jr, Chou JC, Keck PE Jr, Rhodes LJ, Swann AC, Hirschfeld RM, Wozniak PJ. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 481-489.

20. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVeaugh-Geiss J. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 392-400.

21. Brindley DN, Rolland Y. Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis. Clin Sci (Lond) 1989; 77: 453-461.

22. Bustillo JR, Buchanan RW, Irish D, Breier A. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. Am J Psychiatry 1996 Jun;153(6):817-9.

23. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeVeaugh-Geiss J. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64: 1013-1024.

24. Cardenas J, Frye MA, Marusak SL; Levander EM, Chirichigno JW, Lewis S, Nakelsky S, Hwang S, Mintz J, Altshuler LL, Modal subcomponents of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2007, 12.

25. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, et al. Relationships 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: 251–257.

26. Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. Am J Psychiatry 1999; 156: 1417-1420.

27. Cassidy F, Ritchie JC, Carroll BJ. Plasma dexamethasone concentration and cortisol response during manic episodes. Biol Psychiatry 1998; 43: 747-754.

28. Castrogiovanni S, Soreca I, Troiani D, Mauri M. Binge eating, weight gain and psychosocial adjustment in patients with bipolar disorder. Psychiatr Res 2009 Aug 30;169(1):88-90. Epub 2009 Jul 21.

29. Cervantes P, Gelber S, Kin FN, Nair VN, Schwartz G. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. J Psychiatr Neurosci 2001; 26: 411-416.

30. Chiba M, Suzuki S, Hinokio Y, Hirai M, Satoh Y, Tashiro A, Utsumi A, Awata T, Hongo M, Toyota T. Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. Metabolism 2000; 49: 1145-1149.

31. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA, 2003; 289: 2560-2572.

32. Chue P, Kovacs CS. Safety and tolerability of atypical antipsychotics in patients with bipolar disorder: prevalence, monitoring and management. Bipolar Disord 2003; 5: 62-79.

33. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P, Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry 2006, 67, 575-583.

34. Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar affective disorder. Acta Psychiatr Scand 1992; 85: 114-118.

35. Degli Esposti E, Sturani A, Valpiani G, Di Martino M, Ziccardi F, Cassani AR, Baraccani C, Gentile M, Puglia MG, Degli Esposti L. The relationship between body weight and drug costs: An Italian population-based study. Clin Ther 2006; 28(9): 1472-1481.

36. Dentino AN, Pieper CF, Rao MK, Currie MS, Harris T, Blazer DG, Cohen HJ. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. J Am Geriatr Soc 1999; 47: 6-11.

37. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Alcohol consumption in the severely obese: relationship with the metabolic syndrome. Obes Res 2002; 10: 245-252.

38. Djousse L, Arnett DK, Eckfeldt JH, Province MA, Singer MR, Ellison RC. Alcohol consumption and metabolic syndrome: does the type of beverage matter? Obes Res 2004; 12: 1375-1385.

39. Donath MY, Storling J, Maedler K, Mandrup-Poulsen T. Inflammatory mediators and islet beta-cell failure: a link between type 1 and type 2 diabetes. J Mol Med 2003; 81: 455-470.

40. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, The metabolic syndrome. Lancet 2005, 365:1415-1428.

41. Ellenbogen MA, Hodgins S, Walker C-D, Adam S, Couture S. Daytime cortisol and stress reactivity in the offspring of parents with bipolar disorder. Psychoneuroendocrinol 2006; 31: 1164-1180.

42. Ellenbogen MA, Santo JB, Linnen AM, Walker CD, Hodgins S. High cortisol levels in the offspring of parents with bipolar disorder during two weeks of

daily sampling. Bipolar Disord 2010 Feb;12(1):77-86.

43. Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, et al. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder [CME]. J Clin Psychiatry 2001; 62: 486–491.

44. Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JI, Williams SM, Romans SE. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. J Clin Psychiatry 2000; 61: 179-184.

45. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. Lancet, 1992; 339: 1128-1130.

46. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ, Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center of Pennsylvanians. Bipolar Disord 2005, 7: 424-430.

47. Fagiolini A, Frank E, Turkin S, Houck PR, Soreca I, Kupfer DJ, Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2008, 69(4):678-679.

48. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. Am J Psychiatry 2003; 160: 112-117.

49. Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Mallinger AG, Swartz HA, Buysse DJ, Ombao H, Kupfer DJ. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2002; 63: 528-533.

50. Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. Ann Clin Psychiatry 2008; 20(3): 131-137.

51. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition, Patient Version. American Psychiatric Press, 1997; Washington, DC.

52. Ford ES, Giles WH, Dietz WH, Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287:356-359.

53. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH, Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Diabetes Care 2004, 27: 2444-2449.

54. Ford ES, Kohl HW 3rd, Mokdad AH, Ajani UA, Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among Us adults. Obes Res 2005, 13: 608-614.

55. Fornaro M, Perugi G, Gabrielli F, Prestia D, Mattei C, Vinciguerra V, Fornaro P. Lifetime co-morbidity with different subtypes of eating disorders in 148 females with bipolar disorders. J Affect Disord 2010 Feb;121(1-2):147-51.

56. Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Curtis Ellison R. Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care 2004; 27: 2954-2959.

57. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, Sierra P, Perez J, Rodriguez A, Livianos L, Torres P, Bobes J. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2007, 11.

58. Gianfrancesco F, Grogg A, Mahmoud R, Wang RH, Meletiche D. Differential effects of antipsychotic agents on the risk of development of type 2 diabetes mellitus in patients with mood disorders. Clin Ther 2003; 25: 1150-1171.

59. Goude D, Fagerberg B, Hulthe J. Alcohol consumption, the metabolic syndrome and insulin resistance in 58-year-old clinically healthy men (AIR study). Clin Sci (London) 2002; 102: 345-352.

60. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, Smith S, Lenfant C, Definition of the Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation 2005, 25, 112 (17): 2735-2752.

61. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Frankiln BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F, Diagnosis and management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement Executive Summary. Circulation 2004;109:433-438.

62. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, Whelton PK, He J, Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. Lancet 2005, 365: 1398-1405.

63. Guille C, Sachs GS, Ghaemi SN. A naturalistic comparison of clozapine, risperidone, and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2000; 61: 638-642.

64. Guo JJ, Keck PE, Corey-Lisle PK, Li H, Jiang D, Jang R, L'italien GJ. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: A retrospective, population-based, case-control study. J Clin Psychiatry 2006; 67: 1055-1061.

65. Hasler G, Merikangas K, Eich D, et al. Psychopathology as a risk factor for being overweight. In: New Research Abstracts of the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 17–22, 2003; San Francisco, Calif. NR106:39–40.

66. Herva A, Laitinen J, Miettunen J, Veijola J, Karvonen JT, Läksy K, Joukamaa M. Obesity and depression: results from the longitudinal Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. Int J Obes (Lond) 2006 Mar;30(3):520-7.

67. Holmang A, Bjorntorp P. The effects of cortisol on insulin sensitivity in muscle. Acta Physiol Scand 1992; 144: 425-431.

68. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardio-vascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch Int Medicine 2004, 164: 1066-1076.

69. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Hamalainen H, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M et al., Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. Diabetes Care 2004, 27: 2135-2140.

70. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24:683–9.

71. ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica). Indagine statistica sulle condizioni di salute della popolazione, sui fattori di rischio e sul ricorso ai servizi sanitari. ISTAT, 2005; Rome, Italy.

72. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. Drug Saf 2001; 24: 969-978.

73. James WP. The dietary challenge for the European Union. Public Health Nutr 2001; 4(2A): 341-351.

74. Kahl KG, Bester M, Greggersen W, Rudolf S, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM, Gehl HB, Sipos V, Hohagen F, Schweiger U. Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. Psychosom Med 2005; 67, 407–412.

75. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 2289-2304.

76. Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. J Clin Psychiatry 2003; 64: 1426-1435.

77. Kelsoe JR. Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. J Affect Disord 2003; 73: 183–197.

78. Kendler KS, Eaves LJ, Walters EE, et al. The identification and validation of distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 391–399.

79. Kerry RJ, Liebling LI, Owen G. Weight changes in lithium responders. Acta Psychiatr Scand 1970; 46: 238-243.

80. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, Jayathilake K, Meltzer HY, Roth BL. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. Neuropsychopharmacol 2003; 28: 519-526.

81. Kronfol Z. Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5: 333-343.

82. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, et al. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. Stroke 2006;37(3):806–11.

83. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002;288: 2709–16.

84. Lee DH, Ha MH, Christiani DC. Body weight, alcohol consumption and liver enzyme activity--a 4-year follow-up study. Int J Epidemiol 2001; 30: 766-770.

85. Li C, Ford ES, Definition of the Metabolic Syndrome: What's New and What Predicts Risk? Metab Syndr Rel Disord 2006, 4(4):237-251.

86. Lilliker SL. Prevalence of diabetes in a manic-depressive population. Compr Psychiatry 1980; 21: 270-275.

87. Lucey JV, Barry S, Webb MG, Dinan TG. The desipramine-induced growth hormone response and the dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. Acta Psychiatr Scand 1992; 86(5): 367-370.

88. Maina G, Albert U, Bellodi L, Colombo C, Faravelli C, Monteleone P, Bogetto F, Cassano GB, Maj M. Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. J Clin Psychiatry 2007, 68(2):207-12.

89. Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F, Olanzapine or lamotrigine addition to

lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. J Clin Psychiatry 2008, 69(4): 609-616.

90. Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F, Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2008,110(1-2):149-155.

91. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Quarti Trevano F, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study. Hypertension 2007, 49:40-47.

92. Mansour HA, Monk TH, Nimgaonkar VL. Circadian genes and bipolar disorder. Ann Med 2005; 37: 196-205.

93. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, Saha A, Ali M, Iwamoto T. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. Schizophr Res 2003 Jun 1;61(2-3):123-36.

94. McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE Jr, Leverich GS, Altshuler L, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka R, Grunze H, Walden J, Post RM. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2002;63:207-213.

95. McIntyre RS, Konarski JZ. Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005; 66: 28-36.

96. Meloni R, Leboyer M, Bellivier F, Barbe B, Samolyk D, Allilaire JF, Mallet J. Association of manic-depressive illness with tyrosine hydroxylase microsatellite marker. Lancet 1995; 345- 932.

97. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. J Clin Psychiatry 2002; 63: 425-433.

98. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, et al., Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP-III definition. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2005, 15: 250-254.

99. Miller AH. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. Psychiatr Clin North Am 1998; 21: 443-463.

100. Miyakate N, Wada J, Kawasaki Y, Nishii K, Makino H, Numata T, Relationship between metabolic syndrome and cigarette smoking in the Japanese population. Int Med 2006, 45(18): 1039-1043.

101. Morris CD, Giese AA, Turnbull JJ, Dickinson M, Johnson-Nagel N. Predictors of tobacco use among persons with mental illnesses in a statewide population. Psychiatr Serv 2006;57: 1035-1038.

102. Morris R, Mohammed FA. Metabolism, lifestyle and bipolar affective disorder. J Psychopharmacol 2005; 19(6 Suppl): 94-101.

103. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, Md; National Institutes of Health, 2001.

104. Oh JY, Hong YS, Sung YA, Barrett-Connor E, Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. Diabetes Care 2004,

27: 2027-2032.

105. Onyike CV, Crum RM, Lee HB, et al. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiology 2003; 158: 1139–1147.

106. Park HS, Oh SW, Cho SI, Choi WH, Kim YS, The metabolic syndrome and associated lifestyle factors among south Korean adults. Int J Epidemiol 2004; 33: 328-336.

107. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB, The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the third National Health and Nutrition Examination survey, 1988-1994. Arch Int Med 2003; 163: 427-436.

108. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U. The hypothalamic-pituitary adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. Ann N Y Acad Sci 2006; 1083: 111-128.

109. Perez Jimenez F, Mora-Navarro G, Diez-Espino J, Epidemiologia. Impacto del sindrome metabolico en la salud publica en Espana. Med Clin Monograf (Barc.) 2006, 7: 8-12.

110. Pickering RP, Grant BF, Chou SP, Compton WM. Are overweight, obesity, extreme obesity associated with psychopathology? Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiatry 2007; 68: 998–1009.

111. Pine DS, Cohen P, Brook J, Coplan JD. Psychiatric symptoms in adolescence as predictors of obesity in early adulthood: a longitudinal study. Am J Public Health 1997; 87: 1303–1310.

112. Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, et al. The association between childhood depression and adulthood body mass index. Pediatrics 2001; 107: 1049–1056.

113. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. J Affect Disord 2002; 70: 19-26.

114. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA 1990; 264: 2511-2518.

115. Reilly P, Rader DJ. The Metabolic Syndrome: More Than the Sum of Its Parts? Circulation 2003; 108: 1546-1551.

116. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. Diabetes Care 2003;26(3):861–7.

117. Roberts RE, Deleger S, Strawbridge WJ, et al. Prospective association between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27: 514–521.

118. Roberts RE, Kaplan GA, Shema SJ, et al. Are the obese at greater risk for depression? Am J Epidemiol 2000; 152: 163–170.

119. Roberts RE, Strawbridge WJ, Deleger S, et al. Are the fat more jolly? Ann Behav Med 2002; 24: 169–180.

120. Rosmond R, Bjorntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22: 1184-1196.

121. Ruzickova M, Slaney C, Garnham J, Alda M. Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. Can J Psychiatry 2003; 48:458-461.

122. Rybakowski JK, Twardowska K. The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. J Psychiatr Res 1999; 33: 363-370.

123. Sachs G, Bowden C, Calabrese JR, Ketter T, Thompson T, White R, Bentley B. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder. Bipolar Disord 2006; 8: 175-181.

124. Salvi V, Abert U, Chiarle A, Soreca I, Bogetto F, Maina G. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. Gen Hosp Psychiatry 2008, 30(4):318-323.

125. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, 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(4):414–9.

126. Schmider J, Lammers CH, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, Heuser IJ. Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls: I. Biol Psychiatry 1995; 38: 797-802.

127. Scott KM, McGee MA, Wells JE , Oakley Browne MA . Obesity and mental disorders in the adult general population. J Psychosom Res 2008; 64 : 97–105.

128. Sicras-Mainar A, Blanca Tamayo M, Rejas Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: a cross-sectional assessment of a primary health care database. Eur Psychiatry 2008, 23: 100-108.

129. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. Am J Psychiatry 2000; 157: 1552–1562.

130. Sundström J, Risérus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. BMJ 2006 Apr 15;332(7546):878-82.

131. Susce MT, Villanueva N, Diaz FJ. Obesity and Associated Complications in Patients With Severe Mental Illnesses: A Cross-Sectional Survey. J Clin Psychiatry 2005; 66: 167-173.

132. Tahtinen TM, Vanhala MJ, Oikarinen JA, Keinanen-Kiukaanniemi SM. Effect of smoking on the prevalence of insulin resistance-associated cardiovascular risk factors among Finnish men in military service. J Cardiovasc Risk 1998; 5: 319-323.

133. Teixeira PJR, Rocha FL, The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. Rev Bras Psiquiatr 2007; 29(4):330-336.

134. Todd RD, O'Malley KL. Population frequencies of tyrosine hydroxylase restriction fragment length polymorphisms in bipolar affective disorder. Biol Psychiatry 1989; 25: 626-630.

135. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, Dell'Osso L, Evans AR, Risser R, Baker RW, Crane H, Dossenbach MR, Bowden CL. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. Am J Psychiatry 2005; 162: 1281-1290.

136. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, Zajecka J, Schuh LM, Risser RC, Brown E, Baker RW. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. Am J Psychiatry 2003; 160: 1263-1271.

137. Tonstad S, Johnston AJ. Cardiovascular risks associated with smoking: a review for clinicians. Eur J Cardiovasc Prevent Rehab 2006;13: 507-514.

138. Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, Rosa AR, Scott J, Vieta E. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. Acta Psychiatr Scand 2008 Jul;118(1):4-18.

139. van der Velde CD, Gordon MW. Manic-depressive illness, diabetes mellitus, and lithium carbonate. Arch Gen Psychiatry 1969; 21: 478-485.

140. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J, Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2008 (10): 342-348.

141. Vanable PA, Carey MP, Carey KB, Maisto SA. Smoking among psychiatric outpatients: relationship to substance use, diagnosis, and illness severity. Psychol Addict Behav 2003; 17: 259-265.

142. Vendsborg PB, Bech P, Rafaelsen OJ. Lithium treatment and weight gain. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1976; 53: 139-147.

143. Vestergaard P, Amdisen A, Schou M. Clinically significant side effects of lithium treatment. A survey of 237 patients in long-term treatment. Acta Psychiatr Scand 1980; 62: 193-200.

144. Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. Acta Psychiatr Scand 1988; 78: 434-441.

145. Wang PW, Sachs GS, Zarate CA, Marangell LB, Calabrese JR, Goldberg JF, Sagduyu K, Miyahara S, Setter TA. Overweight and obesity in bipolar disorders. J Psychiatr Res 2006; 40(8): 762-764.

146. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. Br J Psychiatry 2004; 184: 496-502.

147. Waxmonsky JA, Thomas MR, Miklowitz DJ, Allen MH, Wisniewski SR, Zhang H, Ostacher MJ, Fossey MD. Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. Gen Hosp Psychiatry 2005; 27:321-328.

148. Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, Heuser I. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. Psychosom Med 2002; 64: 274–277.

149. Weber-Hamann B, Werner M, Hentschel F, Bindeballe N, Lederbogen F, Deuschle M, Heuser I. Metabolic changes in elderly patients with major depression: evidence for increased accumulation of visceral fat at follow-up. Psychoneuroendocrinol 2006; 31 (3): 347–354.

150. Weiden PJ, Newcomer JW, Loebel AD, Yang R, Lebovitz HE. Long-term changes in weight and plasma lipids during maintenance treatment with ziprasidone. Neuropsychopharmacol 2008 Apr;33(5):985-94.

151. Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A. Prevalence and correlates of eating disorder co-morbidity in patients with bipolar disorder. Psychiatry Res 2008 Oct 30;161(1):51-8.

152. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Int Med 1999; 159: 1104-1109.

153. Wittchen HU, Mhlig S, Pezawas L. Natural course and burden of bipolar disorders. Int J Neuropsychopharmacol 2003; 6: 145–154.

154. Wolff EA. 3rd, Putnam FW, Post RM. Motor activity and affective illness. The relationship of amplitude and temporal distribution to changes in affective state. Arch Gen Psychiatry 1985; 42(3): 288-294.

155. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Tech Rep Ser 2000; 894: 1-253.

156. Wyatt RJ, Henter ID, Mojtabai R, et al. Height, weight, and body mass index (BMI) in psychiatrically ill US Armed Forces personnel. Psychol Med 2003; 33: 363–368.

157. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E, Oral ET, Atagun I, Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. J Affect Disord 2007, 98: 247-252.

158. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. Diabetes 1997; 46: 717-719.

APPENDICE

Allegato I:

Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F.

Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder.

J Affect Disord 2008,110(1-2):149-155.

Allegato II:

Salvi V, Abert U, Chiarle A, Soreca I, Bogetto F, Maina G.

Metabolic Syndrome in Italian patients with bipolar disorder.

Gen Hosp Psychiatry 2008, 30(4):318-323.