

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Corso di Laurea magistrale in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE
Direttore: Prof. Edoardo Stellini

TESI DI LAUREA

**Il contributo del temperamento, disregolazione
emotiva e cronotipo nel rischio di disturbo bipolare
nella popolazione generale: uno studio trasversale**

Temperament, emotional dysregulation, and chronotype
contribution to the risk of bipolar disorder in the general
population: A cross-sectional study

Relatore: Prof. Fabio Sambataro
Correlatore: Dott. Alessandro Miola

Laureanda: Elena Domenichi

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

SOMMARIO

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	7
1. DISTURBO BIPOLARE	7
1.1. DEFINIZIONE	7
1.2. EPIDEMIOLOGIA	8
1.2.1. Prevalenza	8
1.2.2. Differenze di genere	8
1.2.3. Comorbidità psichiatriche	9
1.2.4. Comorbidità mediche	10
1.2.5. Mortalità e suicidio	12
1.3. EZIOPATOGENESI	14
1.3.1. Fattori genetici e molecolari	14
1.3.2. Teoria dopaminergica	17
1.3.3. Ritmi circadiani e sonno	18
1.3.4. Maltrattamenti infantili	19
1.3.5. Famiglia e familiarità	20
1.3.6. Sistema immunitario	22
1.4. CLINICA	23
1.4.1. Episodio maniacale	24
1.4.2. Episodio ipomaniacale	25
1.4.3. Episodio depressivo maggiore	26
1.4.4. Episodio misto	27
1.5. DIAGNOSI	27
1.5.1. Disturbo bipolare I	28
1.5.2. Disturbo bipolare II	28
1.5.3. Disturbo ciclotimico	28
1.5.4. Disturbo bipolare a cicli rapidi	29
1.6. DIAGNOSI DIFFERENZIALE	29
1.6.1. BD e ADHD	29
1.6.2. BD e disturbo borderline di personalità	30
1.6.3. BD e disturbi dello spettro schizofrenico	31
1.6.4. BD e disturbi d'ansia	31

1.7. TERAPIA	32
1.7.1. Mania e ipomania acuta.....	32
1.7.2. Depressione acuta.....	34
1.7.3. Episodio misto.....	36
1.7.4. Mantenimento.....	36
1.7.5. Terapia non farmacologica	37
1.7.6. Aderenza alla terapia.....	38
2. TEMPERAMENTO	39
3. DISREGOLAZIONE EMOTIVA	40
4. CRONOTIPO	41
SCOPO DELLO STUDIO	43
MATERIALI E METODI	44
RISULTATI	49
DISCUSSIONE	59
CONCLUSIONI	62
BIBLIOGRAFIA	63

RIASSUNTO

Presupposti dello studio

Dai primi sintomi di disturbo bipolare (BD) alla diagnosi dello stesso si è stimato che intercorrano in media circa 10 anni. Questo ritardo diagnostico implica un ritardo di un adeguato trattamento del disturbo, che può esitare in una prognosi peggiore. L'identificazione dei soggetti con BD sottosoglia consentirebbe di ridurre l'attuale ritardo diagnostico e iniziare precocemente un trattamento adeguato, riducendo la durata di malattia non trattata.

Scopo dello studio

Questo studio si pone come obiettivi quelli di stimare la prevalenza del BD sottosoglia nella popolazione generale utilizzando due scale già validate, *Mood disorder Questionnaire* (MDQ) e *Hypomania Check List-32, second revision* (HCL-32-R2), e di determinare la validità delle scale per temperamento, disregolazione emotiva e cronotipo nell'identificare i soggetti con BD sottosoglia.

Materiali e metodi

Sono stati reclutati 2031 soggetti a cui sono stati somministrati i seguenti questionari autovalutativi: *reduced Morningness Eveningness Questionnaire* (rMEQ) per valutare il cronotipo, *brief Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris and San Diego* (brief-TEMPS-M) per valutare il temperamento, *Difficulties in Emotion Regulation Scale* (DERS) per valutare le strategie di regolazione emotiva e MDQ e HCL-32-R2 per valutare il BD sottosoglia. Per le variabili nominali sono stati riportati conteggi e percentuali mentre per quelle continue media e deviazione standard. L'effetto nelle differenze tra gruppi è stato stimato con l'Hedges'g e per le correlazioni si è usato il coefficiente di correlazione di Pearson. La soglia di significatività è stata fissata a $p < 0.05$. Per la valutazione del BD sottosoglia si è considerato il contestuale superamento della soglia sia all'MDQ (punteggio ≥ 7 nei primi 13 items con simultanea presenza di sintomi e

compromissione del funzionamento psico-sociale) che all'HCL-32-R2 (punteggio ≥ 19). Per valutare la capacità discriminante delle scale utilizzate tra i casi e i controlli in base agli *screeners* per il BD sottosoglia è stata usata la *Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis*. L'accuratezza della previsione è stata stimata in base all'area sotto la curva (AUC; con intervallo di confidenza del 95%).

Risultati

La popolazione non clinica si è composta di 2031 soggetti dei quali il 6% (N=122) ha ottenuto un punteggio superiore alla soglia prestabilita sia all'HCL-32-R2 che all'MDQ, formando il campione con BD sottosoglia. Alla *brief-TEMPS-M* l'unico predittore di BD sottosoglia è risultato essere il temperamento ciclotimico, mentre il temperamento ipertimico si è confermato essere un tratto adattativo della popolazione generale. Alla DERS il punteggio totale (cut-off di 19) e la scala "impulsi" hanno riportato rispettivamente una buona e una discreta capacità predittiva di BD sottosoglia. Anche se confrontando temperamento ciclotimico e punteggio totale alla DERS il primo riporta un maggior potere predittivo di rischio di BD sottosoglia, la sua capacità discriminante risulta aumentata se combinata con il punteggio totale alla DERS, che ha quindi valore predittivo aggiuntivo. Infine, il questionario rMEQ non ha mostrato una capacità discriminante sufficiente per essere utilizzato nell'identificazione dei soggetti con BD sottosoglia.

Conclusioni

L'uso combinato delle scale HCL-32-R2 e MDQ ha permesso di rilevare una prevalenza di BD sottosoglia del 6% nel campione reclutato afferente alla popolazione generale. I risultati del presente studio supportano il potere predittivo delle scale *Brief-TEMPS-M* (temperamento ciclotimico) e DERS per il BD sottosoglia nella popolazione generale. L'individuazione dei soggetti a rischio di BD sottosoglia nella popolazione generale può orientare misure preventive, di monitoraggio e diagnosi precoce e quindi potenzialmente migliorare la prognosi di

tali soggetti. Sono necessari studi futuri longitudinali per confermare ed effettuare inferenze di natura causale sui risultati ottenuti.

ABSTRACT

Background

It is estimated that an average of 10 years elapses between the first symptoms of bipolar disorder and its diagnosis. This delay in diagnosis implies a delay in adequate treatment of the disorder, which may lead to a worse prognosis. Identifying individuals with subthreshold bipolarity would make it possible to reduce the current diagnostic delay and to start appropriate treatment early, thereby reducing the duration of untreated illness.

Aim of the study

This study aims to estimate the prevalence of subthreshold bipolarity in the general population using two previously validated scales (*Mood disorder Questionnaire, Hypomania Check List-32, second revision*) and to determine the validity of temperament, emotional dysregulation and chronotype scales in identifying subthreshold bipolarity.

Materials and methods

The following self-report questionnaires were administered to 2031 participants recruited from the Covid vaccination and treatment centers: Reduced Morningness Eveningness Questionnaire (rMEQ) to assess chronotypes, Brief Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris and San Diego (Brief-TEMPS-M) to assess affective temperaments, Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS) to assess emotional regulation strategies, and Mood Disorder Questionnaire (MDQ) and Hypomania Check List-32, second revision (HCL-32-R2) to assess subthreshold bipolarity. Numbers and percentages were reported for categorical variables and means and standard deviations for continuous data. Hedges'g was used to estimate the effect of differences between groups, and Pearson's correlation coefficient was used for correlations analyses. The significance level was set at $p < 0.05$.

Subthreshold bipolarity was assessed by scoring above the threshold on both the MDQ (score ≥ 7 on the first 13 items with concurrent presence of symptoms and impairment in psychosocial functioning) and the HCL-32-R2 (score ≥ 19). Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to investigate the discriminative ability of the scales used in the study between cases and controls based on the screeners for subthreshold bipolarity. Prediction accuracy was estimated from the area under the curve (AUC; with 95% confidence interval).

Results

The non-clinical population consisted of 2031 participants, of whom 6% (N=122) scored above the threshold on both the HCL-32-R2 and the MDQ, forming the subthreshold bipolarity sample. In the brief-TEMPS-M, cyclothymic temperament was found to be the only predictor of subthreshold bipolarity. In contrast, hyperthymic temperament was confirmed as an adaptive trait in the general population. On the DERS, good and fair predictors of subthreshold bipolarity were the DERS-total score, considering a cut-off of 19, and the DERS-impulse scale. When TEMPS-M cyclothymic temperament and the DERS-total scores were compared, the former was found to have greater predictive ability for the risk of subthreshold bipolarity. However, its discriminatory power was found to increase when combined with the DERS-total score, which therefore has additional predictive value. Finally, the rMEQ scores failed to predict subjects with subthreshold bipolarity.

Conclusions

Combined use of the HCL-32-R2 and MDQ scales revealed a prevalence of subthreshold bipolarity of 6% in the sample recruited from the general population. Current results support the potential complementary use of the TEMPS-M (cyclothymic temperament) and DERS scales to predict subthreshold bipolarity. Identifying individuals at risk of subthreshold bipolarity in the general population

may inform prevention, monitoring, and guide early intervention strategies for such individuals. Future longitudinal studies are needed to confirm and establish causality in the current findings.

INTRODUZIONE

1. DISTURBO BIPOLARE

1.1. DEFINIZIONE

Il disturbo bipolare (BD) è una patologia psichiatrica caratterizzata da oscillazioni del tono dell'umore sia in senso depressivo che maniacale.

Il DSM-V classifica le diverse forme di disturbo bipolare in:

- BD di tipo I (BD-I) caratterizzato, dalla presenza di almeno un episodio maniacale nell'arco della vita del paziente;
- BD di tipo II (BD-II) diagnosticabile se si verificano almeno un episodio ipomaniacale e un episodio depressivo maggiore;
- BD ciclotimico, definito dalla presenza, per almeno due anni, di periodi ipomaniacali e depressivi che non rispondono appieno ai criteri diagnostici per un episodio maniacale, ipomaniacale o depressivo maggiore;
- BD indotto dall'assunzione di sostanze e/o farmaci;
- BD associato a una condizione medica sottostante;
- BD non altrimenti specificato.

In un terzo dei pazienti affetti il BD viene diagnosticato a circa 10 anni dall'esordio dei sintomi (Carvalho et al. 2020) nonostante si sia stimato che nel 75% dei casi i primi segni del disturbo si manifestino già tra la fine dell'adolescenza e l'inizio dell'età adulta e nel 50% vi siano dei segnali prima dei 14 anni che seppur aspecifici in questa fascia d'età diventano col tempo progressivamente specifici. Tra questi segni precoci si riconoscono: instabilità dell'umore, episodi depressivi, ansia, disturbi del sonno e/o della condotta, disturbi dell'attenzione e concentrazione e storia famiglia positiva per mania e/o depressione (Geoffroy et al. 2015).

1.2. EPIDEMIOLOGIA

1.2.1. Prevalenza

La stima della prevalenza del BD varia a seconda dello Stato preso in considerazione sia per questioni metodologiche che culturali (Carvalho et al. 2020). Una metanalisi includente 25 studi di popolazione e di comunità e 276.221 partecipanti ha riportato che nell'arco della vita la prevalenza del BD-I risulta essere dell'1,06% e quella del BD-II dell'1,57%. La prevalenza è però risultata influenzata dai criteri impiegati per la diagnosi con valori che variavano con l'utilizzo del DSM-IV o del DSM-III e del DSM-III-R (Clemente et al. 2015).

Considerando i dati riportati nel DSM-V la prevalenza del BD-I negli USA è dell'1,5% mentre in altri 11 paesi è risultata variare fino allo 0,6% con una prevalenza più alta nei paesi con reddito maggiore, ad eccezione fatta del Giappone. Per quanto concerne il BD-II la prevalenza negli USA è invece risultata dell'0,8% mentre a livello internazionale è dello 0,3%.

Seppur nel 70% dei casi i sintomi si manifestano prima dei 25 anni (McIntyre et al. 2020) in letteratura sono riportati due picchi d'incidenza uno tra i 15 e i 24 anni e uno tra i 45 e 54 anni (Kroon et al. 2013).

1.2.2. Differenze di genere

Diversi studi hanno riportato che negli uomini si manifesta più frequentemente il BD-I mentre le donne non solo sono maggiormente predisposte al BD-II ma anche al BD a cicli rapidi o a episodi misti. L'età d'esordio dei sintomi nei due sessi risulta essere differente sia per gli episodi depressivi (27.2 ± 1.3 anni nelle donne rispetto a 22.4 ± 1.2 anni nell'uomo) sia per quelli maniacali (25.9 ± 1.0 anni nelle donne rispetto a 21.8 ± 1.0 anni nell'uomo). Le donne riportano più frequentemente comorbidità medico-psichiatriche con la sola eccezione del disturbo da abuso di sostanze che ha una maggiore incidenza negli uomini. Alcune donne inoltre tendono ad avere un'esacerbazione dei sintomi durante il periodo pre-mestruale, con effetto

prognostico negativo, peri-mestruale e post-partum (Arnold et al. 2003; Rowland et al. 2018; American Psychiatric Association).

1.2.3. Comorbidità psichiatriche

Il rischio di comorbidità psichiatriche nei pazienti affetti da BD è aumentato, in un terzo dei pazienti è diagnosticabile almeno un altro disturbo e nella metà di questi se ne possono individuare tre o più. I disturbi maggiormente associati al BD sono i disturbi d'ansia (presenti nel 71% dei pazienti), di cui il più frequente è il disturbo da attacchi di panico (45%), il disturbo da abuso di sostanze (56%) e i disturbi di personalità (36%). La prevalenza delle comorbidità è maggiore nel BD-I (88%) rispetto al BD-II (83%) e al BD sottosoglia (69%) (Carvalho et al. 2020; Merikangas et al. 2011).

Nello specifico per quanto riguarda il disturbo da abuso di sostanze (SUD) si è rilevato che il consumo di cannabis, di farmaci senza prescrizione, di alcol, di cocaina e l'abitudine al fumo di sigaretta sono quelli maggiormente associati al rischio di sviluppare un BD (Lalli et al. 2021). Anche se è difficile stabilire se il paziente sviluppa un BD poiché ha un SUD o viceversa entrambi i disturbi vanno considerati come l'uno un fattore di rischio dell'altro (Bach et al. 2021). Si stima che almeno il 50% degli adulti con BD svilupperà un SUD nel corso della propria vita, la comorbidità di tali disturbi comporta un decorso più severo poiché il recupero post-episodio è più lento, aumentano il rischio di suicidio e di compromissione funzionale e si riducono l'aderenza alla terapia e la qualità di vita (McIntyre et al. 2020).

In generale il SUD riduce la compliance al trattamento del BD e questo si è dimostrato particolarmente vero nel caso dell'abuso di alcol e cocaina. Le conseguenze sono una ridotta efficacia della terapia, l'aumento delle riospedalizzazioni, delle ricadute, dell'incidenza dei suicidi e delle comorbidità mediche, una scarsa qualità di vita, la perdita di risorse sanitarie e la riduzione della probabilità di remissione della malattia (Anugwom et al. 2021). Inoltre, l'abuso di cocaina si associa ad un aumentata conversione di depressione unipolare in bipolare

e l'uso di oppioidi non a scopo medico è un fattore di rischio per la ricorrenza di episodi di BD (Bach et al. 2021). L'abuso di alcol (AUD) si associa a un esordio precoce di BD con tendenza ad avere sintomi psicotici e un peggioramento del funzionamento psicosociale. In generale l'AUD interessa maggiormente il sesso maschile ma nelle donne con BD l'incidenza di AUD è comunque maggiore rispetto alla popolazione generale. Il disturbo da abuso di alcol si associa a un peggioramento dei sintomi depressivi e anche a un maggior rischio di suicidio, c'è una relazione lineare tra l'aumento del consumo di alcol e il numero di tentati suicidi. La copresenza di AUD e BD compromette l'autovalutazione della propria condizione e dei rischi ad essa associati perché determina una riduzione del funzionamento cognitivo, negazione e scarso *insight* che può portare a una persistenza o a un peggioramento dell'assunzione di alcol (Cardoso et al. 2008).

Un altro disturbo che si riporta in comorbidità con il BD è il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD). Infatti, un adulto su tredici con ADHD ha una diagnosi di BD e un adulto su sei con BD ha una diagnosi di ADHD. Inoltre, l'esordio di BD nei pazienti con ADHD tende ad essere più precoce (Schiweck et al. 2021). L'alta prevalenza di questa comorbidità è in parte spiegata dal fatto che le aree del cervello implicate nell'instabilità dell'umore e del funzionamento cognitivo nel BD sono coinvolte anche nell'ADHD (McIntyre et al. 2020) ma sembrano essere coinvolti anche fattori genetici, fattori di rischio prenatali e perinatali. Si è osservato che genitori e fratelli di pazienti con ADHD hanno un rischio maggiore di sviluppare BD e lo stesso si può dire dei parenti di un paziente con BD che hanno un rischio maggiore di sviluppare ADHD (Khoury et al. 2023).

1.2.4. Comorbidità mediche

Nei pazienti con BD la prevalenza di comorbidità mediche è maggiore rispetto alla popolazione generale, in particolare si tratta di malattia croniche come la sindrome metabolica (37% dei casi), emicranie (35%), obesità (21%) e diabete mellito di tipo II (14%) (Carvalho et al. 2020). In parte queste patologie risultano essere un effetto collaterale della terapia che i pazienti assumono, ad esempio il rischio di sindrome metabolica e complicanze cardiovascolari aumenta nella popolazione di pazienti a

cui sono prescritti gli antipsicotici (Vancampfort et al. 2013); l'acido valproico determinando un aumento di peso e favorendo l'iperinsulinemia, l'insulino-resistenza, l'iperleptinemia e la resistenza alla leptina predispone allo sviluppo di sindrome metabolica e quindi ipertensione e aterosclerosi ed essendo un inibitore dell'istone-deacetilasi ha un ruolo nella patogenesi del diabete mellito di tipo II (Izci et al. 2023).

La prevalenza della sindrome metabolica e della resistenza all'insulina in pazienti con nuova diagnosi di BD evidenzia l'importanza di diagnosticare queste condizioni negli stadi iniziali per poter iniziare tempestivamente le cure e ridurre il rischio di patologie cardiovascolari e di morte prematura (Coello et al. 2019). Viceversa, i pazienti affetti da patologie metaboliche ed endocrine hanno un aumentato rischio di sviluppare disturbi psichiatrici (Sinha et al. 2018). Questa associazione bidirezionale ha fatto supporre ad un gruppo di studiosi che ci fosse una *pathway* patologica condivisa tra il BD e le patologie endocrine e che questa potesse coinvolgere i cicli circadiani dato che questi influenzano e sono influenzati dai processi metabolici e comportamentali e che i ritmi circadiani sembrano avere un ruolo nella patogenesi del BD (Yan et al. 2022).

La prevalenza del diabete mellito di tipo II è 2-3 volte maggiore nei pazienti con BD rispetto alla popolazione generale e si sviluppa in media 10-20 anni prima rispetto alla popolazione generale. Le anomalie metaboliche tendono a presentarsi dopo l'inizio del trattamento con neurolettici ma non sono l'unico fattore di rischio poiché dipendono anche dallo stato socio-economico, dallo stile di vita e dalle cure inadeguate (Abrahamian et al. 2023). L'impatto dell'insulino-resistenza nei pazienti con BD è stato messo in luce da una revisione sistematica del 2023 che ha riportato come questa si associ maggiormente a: deficit cognitivi, in particolare della memoria verbale, volumi ippocampali minori e alterazioni neurochimiche prefrontali, maggiore probabilità di avere un decorso cronico e a cicli rapidi e in fine a una risposta meno efficace alla terapia con stabilizzatori dell'umore. Dato quindi il ruolo dell'insulino-resistenza la sua prevenzione e il suo trattamento potrebbero migliorare la prognosi dei pazienti con BD (Miola et al. 2023)

Quasi un terzo dei pazienti con BD ha sofferto di emicranie nel corso della propria vita. In particolare, ad essere colpiti sono i pazienti più giovani, di sesso femminile, con una maggiore preoccupazione per il proprio peso/forma, con un coesistente disturbo d'ansia e un cronotipo serotino. Sotto un certo punto di vista questo rappresenterebbe un vantaggio poiché i pazienti che soffrono di emicrania recandosi dal medico per tale disturbo aumentano la probabilità di avere una diagnosi precoce (Radat 2021).

1.2.5. Mortalità e suicidio

I pazienti affetti da disturbo bipolare hanno un'aspettativa di vita ridotta, rispetto alla popolazione generale, di 15-20 anni. Anche se l'incidenza delle cause di morte non naturali, come suicidi e incidenti, è maggiore in questi pazienti nel 70% dei casi la morte avviene per complicanze fisiche (Nielsen et al. 2021). La causa principale di decesso sono le complicazioni cardiovascolari (McIntyre et al. 2020), che contribuiscono a ridurre le aspettative di vita del 17,4% e del 22% rispettivamente in uomini e donne. I pazienti con BD-I hanno un aumentato rischio di infarto miocardico o ictus fatale o non fatale che però si è dimostrato non essere più significativo se si aggiustano i fattori di rischio cardiovascolari (alcolismo, ipertensione, diabete e fumo (Prieto et al. 2016). L'intervento sullo stile di vita (fumo, dieta ed esercizio fisico) si è dimostrato meno efficace nel ridurre i fattori di rischio in questi pazienti a differenza della terapia con antipsicotici che invece riduce la mortalità per patologie cardiovascolari. Tuttavia, il trattamento farmacologico aumenta il rischio di aumento di peso, dislipidemia e diabete mellito. Infatti, i pazienti con BD hanno una probabilità maggiore di avere un infarto (Nielsen et al. 2021). L'utilizzo di stabilizzatori dell'umore invece, oltre ad avere effetti protettivi contro il suicidio e la mortalità per tutte le cause, ha anche un importante effetto protettivo contro la morte per cause naturali e in particolare il litio si associa al più basso rischio di mortalità (Chen et al 2023).

Il rapporto tra tentativi di suicidio e suicidi portati a termine è molto più basso (maggiore letalità) tra i soggetti con BD rispetto a quelli con disturbo depressivo maggiore, indicando sia che il BD ha un rischio maggiore di atti suicidari ma anche

che i tentativi sono associati a una maggiore intenzione di morire o a metodi più letali (Tondo et al. 2021). Il tasso di suicidio nel BD è più alto che in tutte le altre condizioni psichiatriche ed è circa 20-30 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (Nielsen et al. 2021). Tra i fattori di rischio si identificano: il genere maschile, il vivere da soli, il divorzio, il non avere figli, l'etnia caucasica, l'età inferiore a 35 anni o superiore a 75 anni, la disoccupazione, una storia personale di tentato suicidio, una storia familiare di tentato o compiuto suicidio, una polarità prevalentemente depressiva (Miller et al. 2020), copresenza di altre patologie psichiatriche, l'esordio precoce e costruzioni psicologiche come l'assenza di speranza (Beyer et al. 2016). Tra i fattori protettivi, invece, vi sono: l'essere sposati, la copresenza di un disturbo d'ansia (anche se alcuni studi lo riportano come un fattore di rischio o un fattore ininfluenza), un temperamento ipertimico e l'aver un iniziale episodio depressivo (Miola et al. 2023).

Una *review* del 2020 ha riportato che i tentativi di suicidio siano più frequenti all'esordio e durante i primi episodi depressivi. Infatti, il comportamento suicidario è più frequente nelle fasi iniziali della malattia e si associa maggiormente alla fase depressiva o agli episodi misti tanto che uno dei fattori di rischio è la durata della malattia non trattata proprio per la maggiore frequenza di episodi depressivi. La metà dei pazienti con BD che ha portato a termine il suicidio non era in terapia al momento della morte (Miller et al. 2020).

Uno studio recente condotto su 2882 pazienti con disturbo depressivo maggiore (MDD) e 1425 con BD ha riportato che l'11,4% dei partecipanti aveva tentato il suicidio almeno una volta dalla diagnosi del disturbo e che il tasso di suicidio è maggiore nei pazienti affetti da BD (2,66 volte maggiore) rispetto ai pazienti con MDD. Il numero di tentati suicidi è maggiore nelle donne e il tentato suicidio con atti violenti (impiccagione, uso di armi da fuoco, buttarsi dall'alto, auto-accoltellamento, incidenti automobilistici, autoimmolazione, avvelenamento da gas, annegamento, folgorazione e gettarsi contro un veicolo in movimento) è più frequente negli uomini con BD. Un altro aspetto messo in luce è che il maggior rischio di suicidio si associa anche a un temperamento irritabile, ciclotimico e distimico, soprattutto la ciclotimia va tenuta in considerazione tra i fattori di rischio nella donna (Miola et al. 2023).

1.3. EZIOPATOGENESI

La regolazione del tono dell'umore è multifattoriale e dipende da fattori ambientali, genetici, familiari, neurotrasmettoriali e neuroendocrini.

1.3.1. Fattori genetici e molecolari

Il disturbo bipolare è un disturbo altamente ereditabile con una componente poligenica sovrapposta anche ad altri disturbi psichiatrici. L'ereditabilità di tale disturbo è dimostrata anche dalla maggior concordanza di BD nei gemelli omozigoti rispetto ai dizigoti sia per il BD-I che per il BD-II (67-80% rispetto al 19-20%) (Pavan et al. 2006).

Le conoscenze genetiche sono in accrescimento con l'obiettivo di aumentare il numero di geni noti associati al BD e migliorare la predizione genetica dello stesso (O'Connell et al. 2021). Anche se attualmente vi sono poche evidenze di geni BD-specifici, un'analisi dello Psychiatric Genomics Consortium comprendente 20.000 casi di BD e 30.000 controlli ha identificato 19 loci genici significativi e dati sul sequenziamento genico suggeriscono che anche varianti rare di delezione, pur non conoscendone identità e contributo, hanno un ruolo in alcuni casi di BD (Harrison et al. 2018). Uno studio del 2014 ha identificato 966 geni contenenti 2 o più varianti associate al BD di questi 226 sono risultati empiricamente significativi e 9 differivano nell'espressione a livello della corteccia dorso-laterale prefrontale di pazienti con BD (CACNA1C, DTNA, FOXP1, GNG2, ITPR2, LSAMP, NPAS3, NCOA2, and NTRK3). È quindi emerso che tra le pathways coinvolte nella predisposizione al BD vi sono la regolazione ormonale, i canali del calcio, il sistema dei secondi messaggeri e il signalling del glutammato (Nurnberger et al. 2014).

Considerando la sovrapposizione allelica con altri disturbi psichiatrici si è notato che c'è una certa sovrapposizione tra BD e schizofrenia anche se nel BD la variazione strutturale genomica ha ruolo minore (Craddock et al. 2013) e una variazione minore nel numero di copie (Harrison et al. 2018). Uno studio svolto per determinare il rischio allelico di sviluppare schizofrenia, BD e depressione maggiore ha riportato che gli alleli di rischio per le persone con una predominanza

di mania sono maggiormente condivisi con gli alleli di rischio per il disturbo bipolare, ad eccezione della mania psicotica, che si allinea maggiormente con la schizofrenia mentre le persone con sintomi prevalentemente depressivi condividono gli alleli soprattutto con il disturbo depressivo maggiore così come gli stati misti (R Kelsoe 2023).

Anche se studi di associazione genomica (GWAS) hanno dimostrato un interessamento di diversi loci genici l'attenzione è stata posta in particolare su due geni: ANK3, che codifica per anchirina-G, una proteina che accoppia i canali assonali voltaggio-dipendente del sodio al citoscheletro e che ha un ruolo anche nei dendriti e nelle cellule della glia, e CACNA1C, che codifica per il canale calcio voltaggio-dipendente di tipo L a subunità alpha-1C. Poiché nei pazienti con BD il segnale intracellulare del calcio risulta aumentato gli antagonisti del canale codificato da CACNA1C risultano efficaci nel trattare la depressione bipolare, tra questi farmaci vi sono gli antiepilettici come il pregabalin e la lamotrigina (Harrison et al. 2018).

Secondo la teoria neurotrofica i disturbi dell'umore sono associati a un calo dell'espressione del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), alcuni studi hanno suggerito che il BDNF può essere usato come marker per valutare l'attività della malattia, ma non lo stadio, e che può essere sfruttato per fare diagnosi differenziale col disturbo depressivo maggiore (MDD). In particolare, a quest'ultima conclusione si è giunti grazie al fatto che il dosaggio del BDNF nei pazienti con BD in fase depressiva è risultato essere inferiore sia a quello dei pazienti con MDD che ai controlli sani (Fernandes et al. 2015; Shahyad et al. 2023). Il ruolo del BDNF in diversi disturbi neurologici e psichiatrici è associato alla loro modifica epigenetica che rappresenta, inoltre, un meccanismo con cui i fattori ambientali possono influenzare l'espressione genica. Queste modifiche epigenetiche potrebbero spiegare parzialmente la ritardata efficacia dei trattamenti e l'elevata incidenza di ricadute e potrebbero diventare il target per una terapia dei disturbi psichiatrici (Boulle et al. 2012). Le neurotrofine come il BDNF hanno un ruolo nella differenziazione, nella sopravvivenza e nel mantenimento cellulare, nella plasticità neuronale e nel sistema nervoso sia periferico che centrale. Uno dei meccanismi con cui ciò avviene è l'interazione bidirezionale con miRNA, molecole ben

conservate responsabili del controllo della crescita e della differenziazione cellulare. L'interazione tra neurotrofine e miRNA regola sia meccanismi fisiologici che patologici a livello cerebrale e nuove evidenze ne dimostrano il ruolo diagnostico e terapeutico. In particolare, un'indagine su 288 pazienti con BD ha mostrato che l'interazione tra miR-206 e BDNF aumenta il rischio di disturbo bipolare e influenza la risposta al trattamento con vari farmaci come il litio. La disregolazione dei miRNA potrebbe essere coinvolta sia in malattie a carico del sistema nervoso che essere correlata alla regolazione glucocorticoide dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in risposta allo stress nei disturbi dell'umore e d'ansia. Gli miRNA quindi hanno un ruolo potenziale come biomarcatori per la diagnosi, l'evoluzione e la valutazione del trattamento del BD data anche la facilità con cui possono essere dosati nei fluidi biologici (Abdolahi et al. 2022; Coradduzza et al. 2022).

Tra i farmaci utilizzati nella terapia del BD c'è il litio. L'azione di questo farmaco non è ancora del tutto spiegata e quindi non è ancora chiaro come riesca a stabilizzare l'umore. È noto però che tra i meccanismi con cui agisce vi sia l'inibizione degli enzimi GSK3-alfa e beta (*glycogen synthase kinase 3*) sia grazie a meccanismi diretti che indiretti. Nel primo caso c'è una competizione tra gli ioni Li^+ e Mg^{2+} che impedisce a Mg^{2+} di legarsi all'enzima per cui è cofattore. Nel secondo caso il raggiungimento dei livelli sierici terapeutici del litio fa sì che Akt fosforili GSK3 inibendolo. Le informazioni fino ad ora disponibili sull'interazione tra GSK3 e litio fanno pensare che lo studio dell'inibizione di tali enzimi possa contribuire alla produzione di farmaci con target specifici (Chatterjee et al. 2022). Un altro meccanismo del litio è stato messo in evidenza da uno studio del 2015 svolto in vitro su cellule umane di neuroblastoma pretrattate col farmaco e in seguito trattate con Paraquat (PQ), sostanza ad azione tossica. Ciò che è emerso da questo studio è che il litio ha un effetto neuroprotettivo che si esprime con un aumento dell'espressione di BDNF e del fattore di trascrizione NRF2 e con la riduzione di produzione di ROS e di espressione di miR-34a (Alural et al. 2015).

1.3.2. Teoria dopaminergica

Alla fine degli anni '70 è stata proposta la teoria dopaminergica del BD formulata grazie al riscontro di comportamenti simil-maniacali in seguito all'ingestione di anfetamina e all'azione anti-maniacale dei farmaci anti-dopaminergici. Si suppose quindi che alla base della mania ci fosse un eccesso di dopamina e alla base della fase depressiva un deficit dopaminergico. Studi successivi proposero che alla base dell'oscillazione dell'umore ci fosse una disregolazione della funzione omeostatica della dopamina che fa sì che durante una fase maniacale ci sia un'eccessiva riduzione della funzione della dopamina comportando lo stato ipodopaminergico e quindi la depressione, e che, viceversa, nella fase depressiva ci sia una regolazione compensatoria squilibrata che determina la mania. Quindi, secondo questa teoria la normalizzazione della funzione dopaminergica consentirebbe la remissione dei sintomi e l'eutimia.

A sostegno di quest'ipotesi degli studi su topi knockout hanno dimostrato che l'attivazione dei neuroni dopaminergici porta a comportamenti simil-maniacali. Durante la fase maniacale sembra esserci un'elevata disponibilità di recettori D2/3 e un'iper-reattività del sistema di ricompensa nello striato ventrale e nella fase depressiva un aumento dei trasportatori striatali dopaminergici. Lo *switch* dalla fase maniacale a quella depressiva sarebbe quindi spiegato da una riduzione dei recettori di D2/3 a cui non segue una normalizzazione dei trasportatori della dopamina riducendo quindi la trasmissione dopaminergica. Un aumento compensatorio dei livelli dei recettori D2/3 determina invece lo *switch* maniacale. Questo studio sembrerebbe spiegare meglio il BD a cicli rapidi ma potrebbero comunque essere alla base dell'interruzione della ciclicità comunemente presente nei pazienti con BD (Ashok et al. 2017). A supporto del ruolo eziologico della disregolazione dopaminergica nel BD nel 2023 si è dimostrato che nei pazienti con BD sono aumentati: la densità del recettore D2 per la dopamina, la sintesi della dopamina striatale e il legame al trasportatore della dopamina. Il blocco del trasportatore della dopamina o la stimolazione dei suoi recettori nei topi determinano comportamenti simil-maniacali e molti antipsicotici, che agiscono da antagonisti della dopamina, sono efficaci nel trattamento del BD (Zhang et al. 2023).

1.3.3. Ritmi circadiani e sonno

Il sistema circadiano si basa sulla presenza di “orologi” sia centrali che periferici, gli stimoli sensoriali, metabolici e comportamentali in entrata determinano la generazione di risposte che regolano processi fisiologici, comportamentali e i *clocks* periferici. A livello centrale il pacemaker è rappresentato dal nucleo soprachiasmatico ipotalamico che è regolato soprattutto dagli stimoli luminosi e i cui neuroni hanno attività ciclica spontanea. I geni principalmente coinvolti in queste vie di segnale codificano per le proteine CLOCK e BMAL1 le quali, formando un eterodimero, portano alla trascrizione delle proteine PER e CRY. (Benazzi et al. 2021). L'espressione di CLOCK e dei geni CLOCK-dipendenti varia tra i diversi tessuti con un effetto tempo-dipendente sul funzionamento delle cellule e degli organi. Nei topi l'espressione di una variante dominante negativa del gene CLOCK determina un fenotipo maniaco e depressivo simile al BD (Mukherjee et al. 2010). Alcune evidenze hanno dimostrato un'associazione tra i geni coinvolti nei cicli circadiani, BD e ormoni (melatonina e cortisolo). Questi ormoni nei pazienti con BD sono aumentati comportando una desincronizzazione degli orologi biologici sia centrali che periferici con un ruolo eziologico nello sviluppo del disturbo dell'umore (Yan et al. 2023).

I disturbi del ritmo sonno-veglia sono uno degli elementi principali del BD e si protraggono per tutta la vita. Migliorare la qualità del sonno non solo può essere uno strumento di prevenzione precoce del disturbo, dato che avere un sonno disturbato ne è un fattore di rischio, ma può ridurre anche il rischio di suicidio poiché questo è maggiore nei pazienti che soffrono di insonnia (Hensch et al. 2019; Miller et al. 2020). I disturbi del sonno sono differenti a seconda della fase del BD: durante un episodio maniaco/ipomaniaco c'è una riduzione del bisogno di dormire o una difficoltà ad addormentarsi o restare svegli, durante un episodio depressivo sono più frequenti l'ipersonnia o l'eccessiva sonnolenza anche se spesso la depressione nel BD si manifesta con un'insonnia severa (Gold et al. 2016). Non solo i disturbi del sonno possono concorrere allo sviluppo del BD ma nei pazienti aventi già una diagnosi possono innescare episodi maniacali o ipomaniacali (20% dei casi) o depressivi (11%). Nei pazienti con BD-I è più probabile che la mancanza di sonno

faccia da trigger per un episodio *high mood*, nei pazienti con BD-II è più probabile un episodio depressivo. Inoltre, le donne sono risultate più predisposte a sviluppare sia episodi depressivi che maniacali o ipomaniacali in seguito alla deprivazione del sonno. La differente risposta ai disturbi del sonno potrebbe essere un elemento a favore della teoria per cui alla base dei due sottotipi di BD ci siano differenze neuroanatomiche e quindi funzionali (Lewis et al. 2017).

L'ipersonnia risulta più frequente nel BD rispetto ad altri disturbi psichiatrici e persiste nel periodo che intercorre tra due episodi. Nel 2015 uno studio condotto su 159 adulti con diagnosi di BD di tipo I, II e non altrimenti specificato ha riportato tra i suoi risultati che l'eccessiva sonnolenza è un predittore di ricaduta in un episodio maniacale (Kaplan et al. 2015).

1.3.4. Maltrattamenti infantili

Le esperienze traumatiche in età pediatrica sono un fattore di rischio per l'insorgenza del BD e sono significativamente associate a un quadro clinico più severo. Se si considera la popolazione dei soggetti affetti da BD si rileva che queste persone hanno una probabilità maggiore di aver vissuto esperienze traumatiche sia rispetto alla popolazione non affetta che a quella dei soggetti con depressione unipolare. Inoltre, il trauma con maggior impatto risulta essere l'abuso emotivo (Palmier-Claus et al. 2016). Nel 2023 uno studio ha riportato che degli 85 pazienti inclusi la metà riferiva di aver subito almeno un maltrattamento e il *neglect* emotivo è risultato essere la forma di maltrattamento più frequente specie nei maschi. Inoltre, i punteggi mediani di depressione e mania sono risultati maggiori tra i pazienti che riportavano di aver subito abusi (emotivi, fisici, sessuali o altre forme escluso il *neglect*) rispetto a chi riportava di non aver vissuto tali esperienze (Hosang et al. 2023). Sembra che quando si è esposti al maltrattamento, specie nei casi più gravi e soprattutto se si tratta di abuso emotivo, sia sufficiente un rischio poligenico basso per sviluppare un BD instabile e/o a cicli rapidi (Aas et al. 2020). Uno studio recente ha riportato che tra le esperienze traumatiche andrebbe incluso anche l'essere o l'essere stati vittime di bullismo, anche se si parla di soggetti adulti, poiché le persone con una diagnosi di BD che hanno avuto esperienze di bullismo

tendono ad avere maggiormente comportamenti suicidari e sintomi psicotici, l'incidenza inoltre aumenta se si considerano in combinazione sia l'essere vittima di bullismo sia l'aver vissuto dei maltrattamenti (Manoli et al. 2022). Ci potrebbe essere una relazione bilaterale tra abuso e diagnosi di BD ovvero l'abuso può facilitare la comparsa precoce di BD ma può anche derivare da azioni di membri della famiglia con BD. Quello che si è dimostrato è che l'abuso sessuale precoce, più di quello fisico, porta a una maggiore morbilità ed entrambi gli abusi sono stati fortemente associati a disturbi dell'umore familiari e a un maggiore rischio di suicidio, soprattutto in caso sia di abuso e che di diagnosi di BD (Visioli et al. 2023).

Tra i modelli ad oggi utilizzati per descrivere il BD c'è la teoria di Post del 1992 del *kindling* secondo la quale per il primo episodio, rispetto ai successivi, hanno un ruolo maggiore i fattori di stress psicosociale. Post ipotizzò che la sensibilizzazione dovuta ai fattori stressanti e all'episodio fosse codificata a livello genico. In particolare, vi sarebbe l'induzione del protooncogene C-FOS e dei fattori di trascrizione ad esso associati che influenzano l'espressione dei trasmettitori, dei recettori e dei neuropeptidi alterando in maniera duratura la responsività allo stimolo. Secondo Post nei disturbi dell'umore c'è un'evoluzione da episodi affettivi provocati dallo stress a episodi affettivi autonomi. Poiché i substrati biochimici e anatomici alla base dei disturbi affettivi si evolvono nel tempo in funzione delle recidive, così come la responsività farmacologica, è importante intervenire precocemente per prevenire la trasformazione maligna in cicli rapidi, episodi spontanei e refrattarietà al trattamento farmacologico (Post 1992).

1.3.5. Famiglia e familiarità

La componente familiare gioca un ruolo importante nella genesi dei BD. Esiste una certa sovrapposizione nella vulnerabilità ereditaria di disturbo unipolare e bipolare ovvero nei familiari dei pazienti bipolari l'incidenza di disturbo unipolare tende ad essere maggiore rispetto a quella del BD e nei familiari di pazienti unipolari l'incidenza del BD maggiore rispetto ai controlli (Pavan et al. 2006). Figli di pazienti affetti da BD hanno un rischio dieci volte maggiore di sviluppare il disturbo a loro volta (Harrison et al. 2018) e hanno un rischio e una prevalenza maggiore di

sviluppare disturbi psichiatrici in generale rispetto ai figli di genitori senza alcun tipo di disturbo mentale. Non tutti i figli di genitori con BD sviluppano il disturbo e questo può essere dovuto a fattori protettivi o all'assenza di fattori di rischio (Stapp et al. 2020).

I figli di genitori con BD sono a maggiori rischio di sviluppare disturbi mentali, non solo per la componente ereditabile ma anche per fattori legati all'ambiente familiare. Alcune ricerche hanno dimostrato che genitori con BD possono influenzare il funzionamento della prole creando un ambiente stressante. Le famiglie con un genitore con BD sono maggiormente caratterizzate da uno stile genitoriale inefficace, scarsa unione familiare e coniugale, disorganizzazione, scarso *adjustment* coniugale e un'interazione figlio-genitore disfunzionale (Resendes et al. 2023).

Il 90% delle diagnosi di BD viene fatta in bambini e adolescenti con una storia familiare di disturbi dell'umore e disturbo d'abuso di sostanze. Attualmente una storia familiare positiva per BD è ritenuta il fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di BD ed è per questo che specie in questi soggetti è importante l'identificazione di prodromi, in particolare i disturbi del sonno, poiché se modificabili possono ridurre il rischio di sviluppare il BD (Jansen et al. 2023).

Nel paziente con BD una storia famigliare di tentato o completato suicidio aumenta il rischio di suicidio del paziente stesso e questo è parzialmente spiegato dall'ereditabilità del BD ma anche dalla trasmissione famigliare del comportamento suicidario (Miller et al. 2020).

Una metanalisi del 2023 ha riscontrato che tra i fattori pre-natali e perinatali maggiormente associati al BD vi sono: l'asfissia peri-parto, il basso peso alla nascita (sotto i 2500g), lo stress materno durante la gravidanza e le complicanze ostetriche. La maggior parte degli studi selezionati non ha distinto i partecipanti in base alla tipologia di BD per cui non ci sono informazioni su quali fattori prenatali e perinatali influenzino l'uno o l'altro tipo (Shintani et al. 2023).

1.3.6. Sistema immunitario

Uno studio condotto su modelli murini ha evidenziato che al rischio di sviluppare BD, schizofrenia e autismo possono concorrere anche le infezioni contratte dalla madre durante la gravidanza. Questo sembra essere ricondotto all'aumentata produzione di interleuchina-6 (IL-6), ma non è ancora chiaro se IL-6 sia di per sé sufficiente ad alterare lo sviluppo neuronale e tuttavia sembra che abbiano un ruolo anche altre citochine (Velloso et al. 2022). Vi sono evidenze che i figli di madri con immunodeficienza primaria o malattie autoimmuni abbiano un rischio maggiore di sviluppare disturbi psichiatrici e comportamenti suicidari. Il meccanismo alla base non è ancora chiaro. Poiché è noto che l'ambiente intrauterino può influenzare il neuro sviluppo, una delle ipotesi avanzate sostiene che possono giocare un ruolo gli anticorpi che durante la gravidanza arrivano al feto per via placentare e che quindi possono compromettere il normale sviluppo neuronale. Un altro elemento che potrebbero spiegare tale fenomeno è la maggiore predisposizione a contrarre infezioni durante la gravidanza sia per l'immunodeficienza che per la gravidanza stessa (Isung et al. 2020).

Il BD è un disturbo psichiatrico che si associa a un aumento dell'incidenza di condizioni infiammatorie, sembra che vi sia una disfunzione immunitaria che porta sia allo sviluppo del disturbo psichiatrico che delle comorbidità infiammatorie. Le citochine pro-infiammatorie possono attraversare passivamente o attivamente la barriera ematoencefalica comportando l'apoptosi neuronale, il *prunig* dei circuiti neuronali associati alla regolazione emotiva e alle funzioni cognitive e portando a sintomi umorali e disfunzioni cognitive (Rosenblat et al. 2016; Rosenblat et al. 2015). I livelli sierici dei marker infiammatori e l'equilibrio tra marker pro-infiammatori e anti-infiammatori varia sia in base al tipo di episodio sia in base alla severità dei sintomi. L'inibizione del sistema immunitario è maggiore durante gli episodi depressivi mentre durante episodi misti o ipomaniacali o maniacali è attivo se i sintomi sono lievi/moderati e inibito se sono severi (Wu et al. 2023). Si è valutata la possibilità di utilizzare il sistema immunitario come target di terapia e ne è risultato che gli antinfiammatori hanno un effetto antidepressivo ma con

risultati incerti nelle fasi eutimiche o maniacali. Attualmente nessun trattamento ha prove sufficienti a giustificarne l'uso nella pratica clinica (Rosenblat et al. 2019).

1.4. CLINICA

Il DSM-V classifica il BD nelle seguenti categorie:

- disturbo bipolare I, si caratterizza per la presenza di un episodio maniacale preceduto o seguito da episodi ipomaniacali o depressivi maggiori;
- disturbo bipolare II, si identifica per la presenza di un episodio ipomaniacale e un episodio depressivo maggiore presente o passato;
- disturbo ciclotimico, la diagnosi viene fatta se per almeno 2 anni ci sono stati episodi ipomaniacali e depressivi che però non soddisfano i criteri per episodi maniacali, ipomaniacali e depressivi maggiori;
- disturbo bipolare e disturbi correlati indotti da sostanze/farmaci;
- disturbo bipolare e disturbi correlati dovuti ad altra condizione medica;
- altri disturbi bipolari e disturbi correlati specificati;
- disturbo bipolare e disturbi correlati non specificati.

L'immagine sotto riportata è una rappresentazione grafica del decorso della patologia per cui rispetto all'eutimia l'ipomania e la mania corrispondono a un innalzamento dell'umore e la depressione a un suo calo.

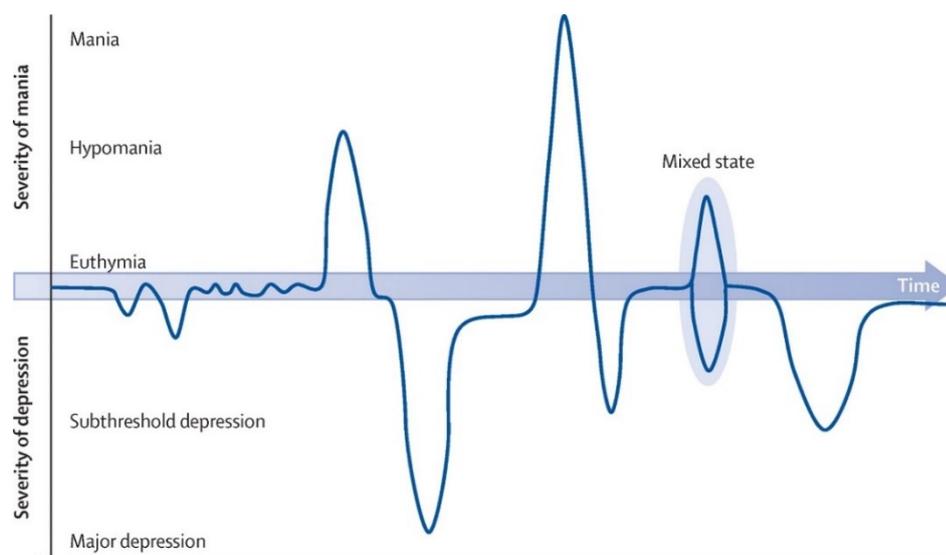


Figura 1 decorso del BD [Grande et al. 2016]

1.4.1. Episodio maniacale

Per definire un episodio maniacale secondo il DSM-V si devono rispettare i seguenti criteri:

- A. C'è un periodo caratterizzato da un umore eccezionalmente e persistentemente elevato, espansivo o irritabile e c'è un aumento anomalo e persistente dell'attività o dell'energia. Questo periodo dev'essere almeno di una settimana e quest'alterazione dell'umore dev'essere presente quasi ogni giorno e per la maggior parte della giornata o può essere di qualsiasi durata se è necessaria l'ospedalizzazione.
- B. Durante questo periodo sono presenti in modo significativo tre dei seguenti sintomi (quattro se l'umore è solo irritabile) i quali devono rappresentare un cambiamento rispetto ai comportamenti usuali: eccesso di autostima o grandiosità, ridotto bisogno di dormire, maggiore loquacità o necessità di parlare costantemente, fuga di idee o percezione di pensieri in rapida sequenza, distraibilità, aumento dell'attività rivolta verso un obiettivo o dell'agitazione psicomotoria, eccessivo coinvolgimento in attività con un alto potenziale di conseguenze dolorose.
- C. L'alterazione dell'umore è sufficientemente severa da compromettere il funzionamento sociale o lavorativo o da richiedere l'ospedalizzazione per prevenire autolesionismo o lesioni a terzi o ci sono caratteristiche psicotiche.
- D. L'episodio non è attribuibile agli effetti psicologici di sostanze o altre condizioni mediche.

Inoltre, se l'episodio maniacale emerge durante il trattamento con antidepressivi e persiste a pieno oltre gli effetti della terapia è sufficiente per una diagnosi di episodio maniacale e di disturbo bipolare di tipo I. I sintomi e segni più frequenti nella fase maniacale sono: umore elevato, senso di grandiosità, iperattività, comunicazione verbale veloce, irritabilità e iniziare nuove attività senza badare a possibili conseguenze negative. Il paziente tipicamente svolge le sue attività quotidiane a un ritmo aumentato, può avere comportamenti disorganizzati e rapidamente mutevoli, il suo modo di parlare è definito come una fuga di idee, è

loquace, chiacchera incessantemente e tipicamente si irrita se qualcuno cerca di interferire con i suoi piani. Se svolge nuove attività queste di solito interessano l'area del denaro o del sesso; ad esempio, il paziente può dare via i propri soldi, compra cose non necessarie e ha comportamenti sessuali che prima non aveva. Altri sintomi e segni possono essere: delirio, tipicamente di grandiosità ma anche essere paranoide, e distraibilità dovuta a una maggiore sensibilità agli stimoli interni ed esterni. Nei rari casi in cui il paziente sperimenta allucinazioni queste tendono ad essere uditive e di breve durata. Più frequentemente ci sono disturbi del sonno e un cambiamento dell'appetito e del peso (Kendler et al. 2016).

1.4.2. Episodio ipomaniacale

Per la diagnosi un episodio ipomaniacale il DSM-V riporta sei criteri di questi tre (A, B, F) sono sovrapponibili ai criteri A, B e D dell'episodio maniacale con l'unica differenza che la durata dell'alterazione dell'umore del criterio A dev'essere di almeno quattro giorni consecutivi. Gli altri criteri sono:

- C. L'episodio è associato a un cambio inequivocabile del funzionamento che non è caratteristico della persona quando non ha sintomi.
- D. Il disturbo dell'umore e il cambio del funzionamento sono osservabili dagli altri.
- E. L'episodio non è sufficientemente severo da compromettere il funzionamento o lavorativo o a richiedere un'ospedalizzazione. Qualora ci fossero segni psicotici l'episodio è per definizione maniacale

Se l'episodio ipomaniacale emerge durante il trattamento con antidepressivi e persiste a pieno oltre gli effetti della terapia è sufficiente per una diagnosi di episodio ipomaniacale. Non sono sufficienti uno o due sintomi per la diagnosi di episodio ipomaniacale né per una diagnosi di BD.

1.4.3. Episodio depressivo maggiore

Il paziente con un BD passa approssimativamente metà della sua vita con dei sintomi e perlopiù questi sono di natura depressiva (veri e propri episodi depressivi o sintomi depressivi subsindromici) (Miller et al. 2020). Secondo il DSM-V per poter fare una diagnosi di un episodio depressivo maggiore è necessario rispettare i seguenti criteri:

- A. Durante un periodo di due settimane cinque o più sintomi sono presenti e rappresentano un cambiamento rispetto alla condizione precedente. I sintomi devono essere presenti quasi ogni giorno e sono: umore depresso per la maggior parte del tempo (in bambini e adolescenti questo può corrispondere all'irritabilità), marcata riduzione di interesse o piacere in tutte o quasi le attività per la maggior parte del tempo, significativa perdita di peso senza fare diete o aumento di peso o aumento/riduzione dell'appetito, insonnia o ipersonnia, agitazione o ritardo psicomotorio, affaticamento o perdita di energie, ridotta capacità di pensare o concentrarsi o indecisione, ricorrenti pensieri di morte, ideazione suicidaria senza un piano specifico o un tentato suicidio o un piano specifico per suicidarsi. Almeno uno dei sintomi dev'essere o l'umore depresso o la perdita di interesse e piacere.
- B. I sintomi causano disagio e compromissione sociale o funzionale o in altre aree importanti.
- C. L'episodio non è attribuibile agli effetti psicologici di sostanze o altre condizioni mediche.

L'episodio depressivo bipolare ha le stesse caratteristiche generali di quello unipolare, pertanto, l'elemento fondamentale per consentirne la distinzione è la ricerca nella storia del paziente di episodi maniacali o ipomaniacali. L'anamnesi per episodi ipomaniacali e maniacali è particolarmente importante nei pazienti con un esordio precoce prima dei 25 anni, con più di 5 episodi depressivi, con episodi depressivi con caratteristiche psicotiche, con una storia familiare di disturbo bipolare e con una storia di resistenza al trattamento agli antidepressivi (Bobo et al. 2017).

1.4.4. Episodio misto

Gli episodi misti sono frequenti anche se la prevalenza varia in base alla definizione che si prende in considerazione. Secondo il DSM-V si parla di episodio con caratteristiche miste quando durante una fase si presentano almeno tre sintomi della polarità opposta. L'episodio misto può manifestarsi all'inizio o alla fine di un episodio maniacale o depressivo data l'instabilità dell'umore oppure quando c'è un viraggio verso la polarità opposta. Tipicamente l'episodio misto si caratterizza per la concomitante presenza di sintomi depressivi e maniacali anche se un quadro tende a prevalere sull'altro. La depressione maggiore con caratteristiche miste non è patognomica di BD ma è un segnale di allerta per il clinico che deve valutarne la possibilità considerando la storia pregressa di episodi maniacali o ipomaniacali. I pazienti che presentano episodi misti hanno una forma e un decorso più severo della malattia e un maggior numero di comorbidità (in particolare nella depressione mista c'è comorbidità con l'abuso di alcol. Inoltre, i pazienti che hanno avuto episodi misti hanno maggiore probabilità di avere degli intervalli inter-episodi più brevi (Pavan et al. 2006; Cervone et al. 2022; Bobo et al. 2017; Solé et al. 2017).

1.5. DIAGNOSI

Nonostante le linee di ricerca si siano concentrate sullo sviluppo di biomarcatori che supportino una diagnosi più precoce e una prognosi più accurata, la diagnosi di BD è tuttora basata sulla clinica. La maggior parte delle persone affette da BD riceve una diagnosi di tale disturbo a circa 6-10 anni dal primo contatto con un medico nonostante presenti già sintomi e segni della patologia. Spesso la prima diagnosi confermata è quella di disturbo depressivo maggiore perché i primi episodi tendono ad essere quelli depressivi e solo in seguito a un episodio maniacale o ipomaniacale la diagnosi viene corretta (McIntyre et al. 2020). La diagnosi dipende dalla presenza di oscillazioni del tono dell'umore che rientrano nei criteri del DSM-V per episodi maniacali, ipomaniacali e depressivi maggiori.

1.5.1. Disturbo bipolare I

Per la diagnosi di BD-I secondo il DSM-V è necessario aver avuto almeno un episodio maniacale, il quale non dev'essere meglio spiegato da un disturbo schizoaffettivo, da schizofrenia, da un disturbo schizofreniforme, da disturbo delirante, da un disturbo dello spettro della schizofrenia con altra specificazione o senza specificazione o altro disturbo psicotico o dall'effetto di farmaci o sostanze. Inoltre, i sintomi devono causare un disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

1.5.2. Disturbo bipolare II

Il DSM-V stabilisce che per diagnosticare un BD-II il paziente deve aver vissuto uno o più episodi di depressione maggiore e almeno un episodio ipomaniacale. Non si dev'essere mai verificato un episodio maniacale. Il verificarsi dell'episodio ipomaniacale e dell'episodio depressivo maggiore non è meglio spiegato da un disturbo schizoaffettivo, da schizofrenia, da disturbo schizofreniforme, da disturbo delirante, da un disturbo dello spettro della schizofrenia con altra specificazione o senza specificazione o altri disturbi psicotici o dall'effetto di farmaci o sostanze. I sintomi devono causare disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti. Spesso queste persone si presentano dal medico durante un episodio depressivo maggiore e non riportano episodi ipomaniacali o perché non li sanno riconoscere o perché percepiscono l'ipomania come desiderabile.

1.5.3. Disturbo ciclotimico

Questo disturbo si caratterizza per una fluttuazione dell'umore che comprende periodi con sintomi ipomaniacali e depressivi maggiori che però non rispondono appieno ai rispettivi criteri. Tali oscillazioni devono durare almeno due anni (uno per bambini e adolescenti), il soggetto deve aver presentato i sintomi per almeno la

metà del tempo e gli intervalli liberi dai sintomi non devono essere maggiori di due mesi. Qualora i sintomi dovessero rispondere ai criteri per un episodio maniacale, ipomaniacale o depressivo maggiore la diagnosi va modificata. Il rischio che un paziente con un disturbo ciclotimico sviluppi un BD-I o BD-II varia dal 15% al 50%. I sintomi non sono meglio spiegati da disturbo schizoaffettivo, schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante, disturbo dello spettro della schizofrenia con altra specificazione o senza specificazione o altri disturbi psicotici o dall'effetto di farmaci o sostanze. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

1.5.4. Disturbo bipolare a cicli rapidi

Il disturbo bipolare è detto a cicli rapidi se nei 12 mesi precedenti ci sono stati almeno 4 episodi che rispondono ai criteri per un episodio maniacale o ipomaniacale o depressivo maggiore. Questi episodi devono o essere separati da un recupero, parziale o totale, di almeno due mesi o essere seguiti da un episodio della polarità opposta (American Psychiatric Association). Il sottotipo a cicli rapidi è associato a un rischio maggiore di tentativi di suicidio e a una maggiore intenzionalità e letalità rispetto ai tentativi compiuti dai pazienti con BD non a cicli rapidi (Miller et al. 2020)

1.6. DIAGNOSI DIFFERENZIALE

1.6.1. BD e ADHD

Si stima che fino al 47% degli adulti con ADHD abbia un BD e che fino al 21% dei pazienti con BD abbia un ADHD. Talvolta i disturbi possono essere confusi comportando una diagnosi errata. La presenza di ADHD nei pazienti con BD comporta un decorso più severo del disturbo bipolare (McIntyre et al. 2020). Per fare diagnosi differenziale si può considerare che nell'ADHD l'esordio tende ad essere più precoce e anche se è possibile identificare sintomi comuni nel BD, come

l'impulsività, la distraibilità e l'iperattività, questi non sono episodici (American Psychiatric Association). Inoltre, la disattenzione nell'ADHD viene tipicamente descritta come la tendenza a vagare da un pensiero all'altro mentre nell'ipomania c'è un pensiero nitido e nella mania i pensieri si susseguono in rapida sequenza. Il paziente con BD quando diventa impulsivo svolge delle attività che hanno uno scopo e durante gli episodi maniacali c'è un aumento dell'attività sessuale che nel paziente con ADHD non è riportato. Inoltre, i disturbi del sonno, che sono comuni a entrambi, causano nell'ADHD stanchezza e affaticamento mentre nel BD durante la fase maniacale la mancanza del sonno tende a non essere percepita negativamente. Infine, nel paziente con ADHD non si rilevano sintomi psicotici che invece si possono presentare nel BD (Salvi et al. 2021).

1.6.2. BD e disturbo borderline di personalità

Nel 20-40% dei pazienti con BD è diagnosticato anche un disturbo di personalità (McIntyre et al. 2020). Il disturbo borderline di personalità (BPD) e il BD hanno in comune l'instabilità emotiva, l'impulsività, l'aumentato rischio di suicidio e autolesionismo. Nel BPD l'instabilità emotiva tende ad essere legata a un conflitto interpersonale generato dalla frustrazione e il senso di abbandono mentre nel BD è generata internamente dal passaggio da una fase all'altra; invece, l'impulsività che nel BD si manifesta soprattutto durante gli episodi (ipo)maniacali nel BPD tende ad essere una caratteristica non episodica. (Garza Guerra et al. 2022). Per poter fare diagnosi di BD è necessario che i sintomi rappresentino un episodio distinto e dev'essere presente il notevole aumento del tono dell'umore rispetto alla condizione base. La diagnosi di BPD non dovrebbe essere fatta durante un episodio non trattato a meno che non ci sia una lunga storia del disturbo di personalità. In alcuni casi è possibile diagnosticare entrambi i disturbi (American Psychiatric Association). In termini di prognosi mentre il BD è una malattia cronica che non si attenua con l'età anzi tende a peggiorare, il BPD ha un decorso più favorevole con un miglioramento dei sintomi nell'adulto di mezz'età. In entrambi i casi si manifestano episodi depressivi ma da un lato nel BD si presentano con caratteristiche melancoliche e con agitazione, scarsa autostima e criticismo verso di sé; dall'altro

nel BPD non c'è melancolia ma un senso di vuoto e dolorosa incoerenza. In condizioni di eutimia il paziente con BD ha un'identità stabile e riesce a mantenere delle relazioni, il paziente con BPD invece ha un'identità frammentata e fatica a mantenere delle relazioni per la sua tendenza all'idealizzazione, alla svalutazione e alla paura del rifiuto (Garza Guerra et al. 2022).

1.6.3. BD e disturbi dello spettro schizofrenico

La diagnosi differenziale tra questi disturbi non è semplice data la sovrapposizione di sintomi quali: delirio, umore depresso, disturbi del sonno, isolamento sociale, riduzione della concentrazione e mancanza di motivazione (Nguyen et al. 2020). La diagnosi di un disturbo non esclude l'altro ma per poter diagnosticare un BD con caratteristiche psicotiche è necessario che i sintomi psicotici si presentino esclusivamente durante gli episodi maniacali o depressivi maggiori, nel disturbo schizoaffettivo e nella schizofrenia ci possono essere in contemporanea sia sintomi psicotici che depressivi ma ci sono periodi di tempo in cui allucinazioni o deliri si presentano in assenza di sintomi depressivi (American Psychiatric Association).

1.6.4. BD e disturbi d'ansia

Il 70-90% dei pazienti con BD ha una concomitante diagnosi per un disturbo d'ansia in particolare i più frequenti sono quelli d'ansia generalizzata, sociale e il disturbo da attacchi di panico (McIntyre et al. 2020). Secondo il DSM-V per distinguere il BD-I da un disturbo d'ansia bisogna fare attenzione a non scambiare i pensieri ruminanti con la fuga di pensieri e gli sforzi atti a minimizzare lo stato ansioso con comportamenti impulsivi. È utile, inoltre, se si sospetta un disturbo post-traumatico da stress considerare se ci sono dei *trigger* alla base degli episodi.

1.7. TERAPIA

L'approccio terapeutico dipende dalla fase del BD. Durante un episodio acuto il paziente può essere molto agitato, avere comportamenti violenti e psicosi col rischio che possa ferire sé stesso e gli altri. In questi casi, se il paziente collabora, è possibile somministrare benzodiazepine o antipsicotici per via orale o inalatoria, altrimenti si possono usare antipsicotici con o senza benzodiazepine per via parenterale. Nella fase di mantenimento invece si deve lavorare anche sulla prevenzione della recidiva degli episodi acuti normalizzando i ritmi circadiani, prevenendo e trattando le comorbidità medico-psichiatriche, migliorando la qualità di vita percepita e riducendo il tasso di suicidio (Bobo et al. 2017). Nel 72-90% dei casi si utilizzano stabilizzatori dell'umore e nel 77-95% dei casi antipsicotici. Sono frequentemente prescritti anche gli antidepressivi (34-40%) e le benzodiazepine (20-34%). Per ogni classe i più prescritti sono risultati essere il litio (nel 40-56%), la quetiapina (54-65%), la sertralina (6-9%) e la fluoxetina (5-9%) e il lorazepam (10-18%). Nel 36-44% dei pazienti viene prescritta una politerapia comprendente uno stabilizzatore dell'umore e un antipsicotico (Jing et al. 2023).

1.7.1. Mania e ipomania acuta

Spesso in acuto la mania è considerata un'emergenza e richiede l'ospedalizzazione del paziente. In questo caso il trattamento farmacologico si avvale di antipsicotici e stabilizzatori dell'umore la cui scelta dipende dalla severità dei sintomi maniacali, dalla presenza/assenza di psicosi, dalla precedente risposta ai farmaci, dalla presenza di comorbidità mediche e psichiatriche e dalla volontà di accettare la terapia. La politerapia basata su antipsicotico e stabilizzatore dell'umore è più veloce della monoterapia ma dev'essere scelta nei casi di mania psicotica o grave o nei casi meno severi se la monoterapia non ha avuto effetto. Spesso a questi farmaci si unisce anche la somministrazione di benzodiazepine perché riducono l'agitazione, l'ansia, ripristinano il sonno e gestiscono la catatonìa. Per la maggior parte dei pazienti gli effetti della terapia si manifestano nell'arco di qualche giorno, al massimo tre settimane. I casi che non rispondono alla terapia possono beneficiare

della clozapina o della terapia elettroconvulsivante e in alcune situazioni di mania refrattaria si sono dimostrati efficaci il tamoxifene o l'allopurinolo associati alla terapia base di litio. Gli antidepressivi vanno sospesi poiché in alcuni pazienti possono destabilizzare l'umore (Bobo et al. 2017). Se la risposta alla terapia farmacologica non avviene in una o due settimane bisogna valutare di cambiare farmaci. Nei bambini il rospredone si è dimostrato più efficace del litio o dell'acido valproico, tuttavia, bisogna soppesare gli effetti collaterali a cui si associa tale farmaco. Anche in alcuni trial incentrati sugli adulti il rospredone si è dimostrato più efficace dell'acido valproico e dell'aripripazolo. Nei casi di mania resistente o severa si possono considerare anche trattamenti non farmacologici (Carvalho et al. 2020). Studi sul punteggio del rischio poligenico (PRS) hanno riportato che nei casi di predominanza della fase maniaca tende ad esserci una risposta migliore agli antipsicotici, al litio e agli stabilizzatori dell'umore e a terapie quali l'educazione del caregiver e brevi interventi guidati. Una scarsa risposta al litio si associa a un PRS più alto per la schizofrenia combinato a un PRS più alto per la depressione maggiore (R Kelsoe 2023).

L'episodio ipomaniacale tendenzialmente è gestibile in regime di ambulatorio. In monoterapia si possono somministrare stabilizzatori dell'umore con o senza benzodiazepine. Se la risposta è scarsa si possono utilizzare o un antipsicotico in monoterapia o due stabilizzatori dell'umore o un antipsicotico combinato a uno stabilizzatore dell'umore (Bobo et al. 2017).

Nel 2018 Yatham et al. hanno aggiornato le linee guida per il trattamento del BD determinando una gerarchia tra i diversi farmaci sia in monoterapia che in terapia combinata considerando per ogni farmaco o combinazione: il livello di evidenza di efficacia, l'esperienza derivante dall'uso clinico, la sicurezza, la tollerabilità, l'efficacia nel prevenire la mania o la depressione e il rischio che possano determinare uno *switch* di polarità. Della tabella seguente va considerato che la scelta da parte del medico di usare in prima linea una monoterapia o una terapia combinata dipende dalla rapidità della risposta necessaria, dalle risposte a precedenti terapie, dalla gravità della mania, da eventuali problemi di tollerabilità e dalla disponibilità del paziente ad assumere più farmaci.

I linea - monoterapia	I linea – terapia combinata	II linea	III linea	Non consigliati
Litio	Quetiapina + Litio/Valproato	Olanzapina	Carbamazepina / oxcarbazepina* + Litio/Valproato	Allopurinolo
Quetiapina	Aripiprazolo + Litio/Valproato	Carbamazepina	Clorpromazina	Eslicarbazepina / Licarbazepina
Valproato	Risperidone + Litio/Valproato	Olanzapina + Litio/Valproato	Clonazepam*	Gabapentin
Asenapina	Asenapina + Litio/Valproato	Litio + Valproato	Clozapina*	Lamotrigina
Aripiprazolo		Ziprasidone	Aloperidolo + Litio/Valproato	Acidi grassi omega-3
Paliperidone*		Aloperidolo	Stimolazione magnetica transcranica*	Topiramato
Risperidone		Terapia elettroconvulsiv ante	Tamoxifene*	Valnoctamide
Cariprazina*			Tamoxifene + Litio/Valproato	Zonisamide
*farmaci non indicati per il BD in Italia				

1.7.2. Depressione acuta

Gli episodi depressivi acuti solitamente vengono seguiti in un contesto ambulatoriale, il ricovero è previsto nei casi di rischio imminente di suicidio, agitazione severa, psicosi o grave perdita di funzionamento al punto che il paziente non riesce più a prendersi cura di sé. Lo scopo del trattamento è la remissione che però avviene in diverse settimane, per valutare quindi l'efficacia della terapia si devono considerare la riduzione dei sintomi e della loro gravità (Bobo et al. 2017). Durante un episodio depressivo acuto si tende ad avere un maggior numero di effetti collaterali ai farmaci rispetto alla fase maniacale. Attualmente sono stati approvati solo un numero limitato di farmaci e spesso la prescrizione avviene *off-label*. Alcune combinazioni di antipsicotici e stabilizzatori dell'umore si sono dimostrate più efficaci delle monoterapie, ad esempio le combinazioni di olanzapina e fluoxetina e di litio e lamotrigina sono più efficaci della rispettiva singola somministrazione di olanzapina e litio. In monoterapia degli studi hanno dimostrato l'efficacia di lurasidone e carbamazepina. È ancora dibattuto l'uso degli antidepressivi in questi pazienti data la loro capacità di causare episodi maniacali e

di velocizzarne i cicli. Per questo motivo vengono generalmente evitati nella pratica clinica e se necessari sono combinati con degli stabilizzatori dell'umore (Carvalho et al. 2020).

Diversi studi recenti hanno valutato l'uso della ketamina nel trattamento della depressione bipolare con effetti promettenti tantoché circa il 60% dei pazienti a cui è stata somministrata ha avuto un risposta alla terapia. Mancano però informazioni sulla sua efficacia a lungo termine. È stato studiato anche la somministrazione per via nasale dell'enantiomero della ketamina, ovvero l'esketamina, che potrebbe essere più efficace nel trattamento della depressione resistente al trattamento senza aumentare il rischio di viraggio maniacale. Questi farmaci presentano caratteristiche in comune con gli stabilizzatori dell'umore ad azione primariamente antidepressiva, come la lamotrigina, ma non c'è ancora nessuna prova che possano prevenire le fluttuazioni dell'umore il che è una caratteristica centrale degli stabilizzatori dell'umore (D'Andrea et al. 2023).

Studi sul PRS hanno riportato che la predominanza della fase depressiva si associa a una risposta più efficace a farmaci come lamotrigina e quetiapina e a terapie come la terapia cognitivo-comportamentale, la terapia familiare e la psicoeducazione (R Kelsoe 2023). Le raccomandazioni della CANMAT e della ISBD per il trattamento acuto della depressione sono riassunte in maniera gerarchica nella seguente tabella (Yatham et al. 2018).

I linea	II linea	III linea	Non consigliati
Quetiapina	Valproato	Aripiprazolo add on	Monoterapia antidepressiva
Lurasidone + Litio/Valproato	SSRIs/Bupropione add on	Asenapina add on	Aripiprazolo
Litio	Terapia elettroconvulsivante	Armodafinil* add on	Lamotrigina + acido folico*
Lamotrigina	Cariprazina	Carbamazepina	Mifepristone* add on
Lurasidone*	Olanzapina + Fluoxetina	Acido eicosapentaenoico* add on	
Lurasidone* add on		Ketamina* add on	

		Terapia della luce ± deprivazione totale del sonno add on	
		Levotiroxina* add on	
		Modafinil* add on	
		N-acetilcisteina* add on	
		Pramipexolo* add on	
		Stimolazione transcranica magnetica* add on	
		SNRI/MAO add on	
*farmaci non indicati per il BD in Italia			

1.7.3. Episodio misto

Generalmente le linee guida non prevedono un trattamento specifico per l'episodio misto per cui la scelta terapeutica si basa sulle caratteristiche del paziente e sulla sicurezza e tollerabilità a breve e a lungo termine. Gli episodi misti hanno una scarsa risposta ai farmaci per cui spesso è richiesta una terapia combinata a base di antipsicotici atipici e stabilizzatori dell'umore. Si dovrebbero evitare gli antidepressivi in monoterapia e l'uso di benzodiazepine in cronico (Cervone et al. 2022).

1.7.4. Mantenimento

Tipicamente nella fase di mantenimento si continua la terapia della fase acuta. La maggior parte degli stabilizzatori e degli antipsicotici atipici sono efficaci nella prevenzione degli episodi maniacali e nello specifico litio, lamotrigina, quetiapina e olazapina sono efficaci anche nella prevenzione degli episodi depressivi. La politerapia potrebbe essere più efficace della monoterapia nella prevenzione delle ricadute e nei soggetti con scarsa aderenza al trattamento e frequenti ricadute potrebbe aiutare l'iniezione di antipsicotici atipici a lunga durata d'azione. Ci sono evidenze scientifiche che mostrano come il trattamento con antidepressivi combinati a stabilizzatori dell'umore riduca il rischio di recidiva di episodio depressivo minore. La terapia di mantenimento richiede un'assunzione cronica di farmaci per cui va periodicamente monitorato lo sviluppo di effetti collaterali e danno d'organo (Bobo et al. 2017).

Uno dei farmaci più usati e più efficaci nella prevenzione sia degli episodi maniacali sia di quelli depressivi è il litio il cui uso in cronico comporta però importanti effetti collaterali come: insufficienza renale, ipotiroidismo, polidipsia, poliuria, tremori, aumento del PTH e del calcio periferico (Carvalho et al. 2020). Le linee guida CANMAT e ISBD per il trattamento di mantenimento sono riportate nella seguente tabella (Yatham et al.2018).

I linea	II linea	III linea	Non consigliato
Litio	Olanzapina	Aripiprazolo + lamotrigina	Perfenazina
Quetiapina	Risperidone Long acting*	Clozapina* add on	Antidepressivi triciclici
Valproato	Risperidone long acting* add on	Gabapentin* add on	
Lamotrigina	Carbamazepina	Olanzapina + fluoxetina	
Asenapina	Paliperidone*		
Quetiapina + Litio/Valproato	Lurasidone* + Litio/Valproato		
Aripiprazolo + Litio/Valproato	Ziprasidone* + Litio/Valproato		
Aripiprazolo			
Aripiprazolo long acting*			
*farmaci non indicati per il BD in Italia			

1.7.5. Terapia non farmacologica

L'intervento psicologico dà maggiori possibilità di recupero nei pazienti con un basso numero di episodi. Sia la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) che quella incentrata sulla famiglia (FFT) hanno ottenuto risultati promettenti senza riportare una differenza significativa se applicati nelle fasi precoci o tardive (Ratheesh et al. 2023). La CBT di gruppo non ha però dimostrato un differenza significativa tra controlli e casi né per la riduzione delle ricadute né per la riduzione della gravità degli episodi. La psicoeducazione di gruppo (GPE) se aggiunta al trattamento farmacologico può essere efficace nel prevenire le ricadute perché migliora l'aderenza alla terapia farmacologica, ma ha ottenuto risultati dubbi sulla sua efficacia nel ridurre la gravità dei sintomi post-intervento (Tan et al. 2022). Una

network metanalysis sull'efficacia di diverse psicoterapie (CBT, terapia interpersonale e dei ritmi sociale, terapia familiare e coniugale e psicoeducazione) ha rilevato che in generale qualsiasi approccio psicoterapeutico che preveda il coinvolgimento attivo del paziente ne migliora l'*outcome* in termini di riduzione delle ricadute e della stabilizzazione della depressione. Sembra però che la CBT possa aiutare a stabilizzare i sintomi maniacali residui quando l'obiettivo immediato è il recupero da sintomi depressivi o maniacali moderatamente gravi. Inoltre, si associano alla stabilizzazione del quadro la ristrutturazione cognitiva, la regolazione dei ritmi quotidiani e il *training* alla comunicazione (Miklowitz et al. 2021).

C'è una crescita dell'interesse nell'uso della stimolazione cerebrale profonda (DBS) come terapia aggiuntiva al trattamento del BD. Attualmente pochi studi sono stati condotti esclusivamente su pazienti con BD per cui sono presenti pochi dati sull'efficacia, la tollerabilità e sugli effetti cognitivi; tuttavia, i risultati ottenuti su pazienti con BD e con disturbo depressivo maggiore sono incoraggianti. La DBS rappresenta un'opportunità di trattare tutte le fasi del BD. I protocolli di trattamento potrebbero permettere di superare la problematica dei pazienti difficili da trattare e potrebbero risolvere la mancanza di opzioni di trattamento per le disfunzioni cognitive (Mutz 2023).

1.7.6. Aderenza alla terapia

Circa un quarto dei pazienti ricoverati ha una scarsa aderenza alla terapia, uno studio retrospettivo ha rilevato che il comportamento di non-aderenza è tipicamente osservabile entro i sei mesi dalla prescrizione. Quindi se un paziente per sei mesi aderisce al trattamento è più probabile che l'aderenza venga successivamente mantenuta (Jing et al. 2023). La non aderenza al trattamento interessa tra il 20 e il 60% dei pazienti. Le conseguenze sono un ridotta frequenza di remissione e recupero e un aumento delle ospedalizzazioni e delle recidive. Si è dimostrata anche una correlazione tra la non aderenza e i tentativi di suicidio, i suicidi completati, la mortalità precoce e il rischio di diventare senzatetto. Sembra inoltre che non aderire alla terapia possa generare più recidive rispetto al non assumere

alcun farmaco (Levin et al. 2016). Un elemento fondamentale nell'aderenza alla terapia è la concordanza dell'opinione del medico e del paziente sulla malattia e sul trattamento, va di fatto rafforzata l'alleanza terapeutica. La mancata *compliance* del paziente alla terapia se non viene indagata correttamente da parte del medico può indurre a pensare che ci sia un problema di resistenza alla terapia stessa con conseguente aumento di dosaggio o aggiunta di farmaci o cambio della terapia (Yatham et al. 2018). Per migliorare l'aderenza si possono usare diverse strategie come: la psicoeducazione, i colloqui motivazionali, i rinforzi positivi (incentivi finanziari, interventi basati sulla famiglia) e la CBT, questi se adattati al singolo paziente risultano efficaci (Levin et al. 2016).

2. TEMPERAMENTO

“Le basi temperamentali dei disturbi affettivi fanno parte della natura umana” (Askikal et al. 2005)

Il temperamento è la componente biologicamente determinata ed ereditabile della personalità, si caratterizza per una forte stabilità temporale che si manifesta dall'inizio dello sviluppo e persiste per tutta la vita. I temperamenti sono di per sé privi di valore patologico ma possono rappresentare un fattore di vulnerabilità per lo sviluppo di disturbi psichiatrici e malattie somatiche e un fattore prognostico per il decorso a lungo termine e l'esito dei trattamenti. Il concetto moderno di temperamento affettivo è stato elaborato da Akiskal, a partire dalle teorie di Schneider e Kreapelin, che aggiunse ai temperamenti classici (depressivo, ipertimico, ciclotimico e irritabile) quello ansioso. Il temperamento depressivo si esprime con la rinuncia a sé stessi e il dedicarsi agli altri, si tratta in genere di persone vulnerabili alla depressione clinica; quello ipertimico si caratterizza per un'estrema fiducia in sé, l'eccesso di energia e di ottimismo, chi ha questo temperamento è di solito dotato di *leadership*; il temperamento ansioso si caratterizza per una forma di preoccupazione paurosa ed esagerata; quello ciclotimico è labile, cambia rapidamente umore, è variabile anche nel sonno, nell'energia, nell'autostima e nella socializzazione, è arguto nella percezione,

intenso nelle emozioni e romantico e quello irritabile è critico, scettico, scontroso, lamentoso, insoddisfatto, incline alla rabbia e alla violenza e sessualmente geloso (Bouchard 1994; Rihmer et al. 2010; Akiskal et al. 1992; Akiskal et al. 2005; Akiskal et al. 2005).

Per valutare i disturbi dell'umore nei soggetti con disturbi affettivi, all'inizio degli anni 2000, Akiskal e i suoi colleghi elaborarono l'intervista semi-strutturata TEMPS-I e successivamente convalidarono psicometricamente il questionario di autovalutazione TEMPS-A. Il questionario al tempo fu validato in 6 lingue (inglese americano, tedesco, italiano, francese, giapponese e turco) e culture riportando una buona affidabilità test-retest e una consistenza interna da buona a eccellente (attualmente la scala è tradotta in 25 lingue) (Akiskal et al. 2005).

La TEMPS-A è una scala di 110 item e si è dimostrata poco pratica nella valutazione e nel monitoraggio rapido del paziente; infatti, alcuni studi hanno riportato che la lunghezza della scala influenza la qualità dei dati che vengono raccolti sia perché si tende a dedicare meno tempo alle singole domande sia perché c'è meno disponibilità a rispondere a tutti gli item (Galesic et al. 2009). Sono così state sviluppate e convalidate delle versioni abbreviate tra cui la TEMPS-M che ha il vantaggio di non usare risposte dicotomiche ma la scala cinque punti di Likert (Erfurth et al. 2005).

3. DISREGOLAZIONE EMOTIVA

Secondo Bunford et al. la regolazione emotiva si basa sulla capacità di modulare la velocità e il grado con cui un'espressione fisiologica, esperenziale e comportamentale di un'emozione aumenta e diminuisce in maniera congrua con un livello ottimale di funzionamenti e di modulare l'intensità dell'espressione fisiologica, esperenziale e comportamentale di un'emozione. Quando un individuo non è in grado di esercitare uno o più di questi processi modulatori e quest'incapacità si traduce in un funzionamento significativamente inferiore alla propria *baseline* allora si parla di disregolazione emotiva (Bunford et al. 2015)

La scala delle difficoltà nella regolazione emotiva (DERS) venne sviluppata con lo scopo di valutare l'uso flessibile che il soggetto fa di strategie appropriate per modulare le proprie risposte emotive. La scala valuta attraverso 36 item 6 sottoscale: l'accettazione delle risposte emotiva (*nonacceptance*), la difficoltà ad impegnarsi in comportamenti orientati agli obiettivi (*goals*), la difficoltà di controllare gli impulsi (*impulse*), la mancanza di consapevolezza emotiva (*awareness*), l'accesso limitato alle strategie di regolazione delle emozioni (*strategies*) e la mancanza di chiarezza emotiva (*clarity*). Questa scala dando maggior peso alla valutazione soggettiva tiene conto della natura dipendente dal contesto delle strategie di regolazione adattativa (Gratz et al. 2004).

A causa dei problemi di ridondanza e lunghezza ne è stata sviluppata una versione breve la DERS-SF con 18 item (Kaufman et al. 2016).

4. CRONOTIPO

Con cronotipo ci si riferisce alla preferenza personale diurna dei cicli sonno-veglia, ovvero quando nell'arco della giornata il soggetto preferisce dormire, svegliarsi e svolgere le proprie attività (Adan et al. 1991). I cronotipi sono essenzialmente tre:

- Mattutino, è riferito a quei soggetti che preferiscono svolgere le proprie attività al mattino, dormire e svegliarsi presto. Il picco delle prestazioni fisico-mentali viene raggiunto nelle prime ore della giornata appena dopo il risveglio;
- Serotino, è proprio di quei soggetti che preferiscono svolgere le proprie attività la sera e dormire e svegliarsi tardi. La massima qualità delle prestazioni fisico-mentali in queste persone viene raggiunta prima di andare a dormire;
- Neutro, riguarda quei soggetti che non hanno una preferenza nello svolgere le proprie attività al mattino o la sera o dormire e svegliarsi presto o tardi (Horne e Osteberg 1976, Song et al. 2018).

I soggetti con un cronotipo serale hanno un maggior rischio di sviluppare disturbi depressivi e da uso di sostanze, mentre il cronotipo mattutino ne è un fattore

protettivo. Nelle persone con BD il cronotipo serotino è considerato un tratto caratteristico e questo ha un impatto sulla prognosi del paziente poiché questi soggetti tendono ad avere sintomi più gravi, maggiori comorbidità e un maggior rischio di comportamenti suicidari (Zou et al. 2022, Seleem et al. 2015) .

La valutazione del cronotipo avviene normalmente con i questionari auto-risportati quali: *Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ) e il *Monaco Chronotype Questionnaire* (MCTQ). In particolare, l'MEQ, che nella versione originale è un questionario a 19 item, è stato convalidato anche nella sua versione ridotta a 5 item (rMEQ) (Horne e Osteberg 1976, Adan e Almirall 1991).

SCOPO DELLO STUDIO

Il presente studio si propone di determinare la prevalenza nella popolazione generale di disturbo bipolare sottosoglia utilizzando le scale HCL-32-R2 e MDQ. Tale studio si propone, inoltre, di valutare la capacità predittiva del rischio di bipolarità sottosoglia delle scale usate per indagare il temperamento (*brief-TEMPS-M*), la disregolazione emotiva (DERS) e il cronotipo (rMEQ).

MATERIALI E METODI

Disegno di studio e popolazione

È stato svolto uno studio trasversale della durata di 8 mesi su una popolazione di adulti reclutati presso i *points of care* per il COVID-19 a Padova. Tra febbraio e settembre 2022 ai partecipanti è stato somministrato un questionario online il cui link era condivisibile coi propri contatti. Sono stati esclusi i soggetti con età inferiore ai 18 anni e con condizioni mentali che impedissero di fornire il proprio libero consenso. Per la compilazione del questionario sono state fornite le informazioni sulla procedura ed è stato chiesto un consenso informato. Il questionario era compilabile in forma anonima e i partecipanti potevano interromperlo in qualsiasi momento. Lo studio è stato approvato dalla commissione etica locale ed è stato svolto in accordo con le linee guida della “Dichiarazione di Helsinki” del 1975.

Considerazioni sul numero del campione

La dimensione del campione è stata stimata usando il software Raosoft. Per questo studio il numero minimo di soggetti necessario era stato fissato a 644 considerando un livello di confidenza del 99%, il 5% di margine di errore, una risposta della distribuzione del 50% e una popolazione di riferimento di 4879133 abitanti (popolazione del Veneto secondo l'ISTAT a gennaio 2020). Considerando il 75% come percentuale di risposte valide si è infine stimato un reclutamento di almeno 830 persone.

Caratteristiche cliniche e demografiche

Dei partecipanti si sono registrate le seguenti informazioni: età, genere, stato civile, composizione familiare, livello di educazione, occupazione attuale, qualità e cambiamenti del sonno, consumo di alcol e tabacco, abuso di droghe, credenze religiose e abitudini professionali. Inoltre, si sono raccolti dati su diagnosi precedenti di disturbi psichiatrici maggiori (includendo schizofrenia, episodio

depressivo maggiore o disturbo bipolare) e sulla storia familiare di disturbo bipolare. Infine, si sono raccolte le principali caratteristiche cliniche per i casi confermati di COVID-19 e i soggetti sintomatici.

Valutazione del cronotipo

Il cronotipo è stato valutato usando la versione ridotta del questionario MEQ, ovvero l'rMEQ (Adan and Almirall, 1991; Horne and Ostberg, 1976), che è formato da 5 item a risposta semplice “sì/no”. Il range dei punteggi va da 4 a 25 e si utilizzando i seguenti cut-off per identificare i diversi cronotipi: <12 il cronotipo è serotino (ET), tra 12-17 il cronotipo è neutro e >17 il cronotipo è mattutino (MT) (Adan and Almirall, 1991; Bazzani et al., 2021; Wang et al., 2022). La scala è stata validata in italiano con Cronbach's alpha of 71 (Natale et al., 2006).

Valutazione della regolazione emotiva

La regolazione emotiva è stata valutata con l'autoquestionario DERS (Difficulties in Emotion Regulation Strategies) (Gratz and Roemer, 2004) che rileva sia difficoltà clinicamente importanti nella regolazione delle emozioni negative sia potenziali difficoltà nella consapevolezza e comprensione delle emozioni, nell'accettazione delle emozioni, nella capacità di controllare i comportamenti impulsivi e di comportarsi in accordo con i propri obiettivi e nella capacità di usare strategie flessibili di regolazione emotiva appropriate al contesto e alle richieste situazionali (Sighinolfi et al., 2010). Il questionario è formato da 36 item a risposta multipla ai quali assegnare un punteggio da 1 a 5: 1 = quasi mai (0-10%), 2 = qualche volta (11-35%), 3 = circa la metà delle volte (36-65%), 4 = molte volte (66-90%) e 5 = quasi sempre. Questi item possono essere suddivisi in 6 sotto-scale che valutano aspetti specifici della disregolazione emotiva: “non accettazione delle risposte emotive”, “difficoltà a impegnarsi nei comportamenti diretti agli obiettivi”, “difficoltà nel controllo degli impulsi”, “mancanza di consapevolezza emotiva”, “accesso limitato a strategie di regolazione emotiva”, “mancanza di chiarezza emotiva”. Il questionario ha una buona consistenza interna ($\alpha = 0,93$), una

variabilità delle correlazioni item-totale tra $r = 0,16$ e $r = 0,69$ e un'adeguata affidabilità delle sottoscale con un $\alpha > 0,80$ per ciascuna di esse. È stato tradotto e validato in italiano (Sighinolfi et al., 2010).

Valutazione del temperamento

Il temperamento è stato valutato con la scala, recentemente validata in italiano, Brief-TEMPS-M formata da 35 item a cui assegnare un punteggio da 1 “per nulla” a 5 “molto”. Questo questionario consente di identificare 5 sotto-tipi temperamentali: ansioso, ciclotimico, irritabile, depresso e ipertimico (Fico et al., 2020).

Valutazione della bipolarità sottosoglia

Per valutare la bipolarità sono stati utilizzati due questionari ovvero l'MDQ (Mood Disorder Questionnaire) e l'HCL-32-R2 (Hypomania Check List-32 second revision).

L'MDQ è un autoquestionario di 15 domande volte a identificare episodi ipomaniacali presenti o passati. Le prime 13 domande valutano i sintomi dell'ipomania, la penultima domanda indaga se almeno due sintomi sono comparsi nello stesso periodo e l'ultima se i sintomi hanno avuto conseguenze funzionali. In origine per identificare un potenziale caso lo score era di almeno 7 sintomi su 13 presenti contemporaneamente e una compromissione moderata/grave (Hirschfeld et al., 2003) ma il BD-II è risultato essere più facilmente individuabile considerando una compromissione lieve (Dumont et al., 2020; Weber Rouget et al., 2005). Il test è stato validato in italiano (Hardoy et al., 2005) ed è stato utilizzato in studi di screening per il disturbo bipolare, sia in popolazioni cliniche che nella popolazione generale (Carta et al., 2015; Carta e Angst, 2016; Carvalho et al., 2015). Alcuni autori hanno sconsigliato l'uso esclusivo del MDQ per lo screening del disturbo bipolare nella popolazione generale (Zimmerman, 2021, 2012).

L'HCL-32-R2 è formato da 34 item a risposta semplice "sì/no". Di recente è stato proposto come cut-off nella popolazione non clinica un punteggio >19 (Lee et al., 2016). Il questionario è usato per lo screening del disturbo bipolare poiché l'ipomania in soggetti sani è considerata un fattore di rischio per il disturbo stesso (McCarthy et al., 2022). La seconda revisione è stata validata in italiano (Fornaro et al., 2015)

Analisi statistiche

L'analisi statistica è stata realizzata con il pacchetto statistico per le scienze sociali (SPSS) versione 28 (IBM Corp. Released 2021) e alcuni pacchetti per il linguaggio di programmazione R (R Core Team, 2022).

La soglia di significatività è stata fissata a $p < 0.05$. Per le variabili nominali sono stati riportati conteggi e percentuali, mentre per le variabili continue sono riportati media e deviazione standard. Sono stati anche riportati asimmetria e curtosi, con valori ≥ 2 come soglia per la deviazione dalla distribuzione normale (Kim, 2013).

Per svolgere le analisi si sono usati metodi parametrici e non parametrici, dove necessario. Come misura di affidabilità delle scale è stato usato l'alfa di Cronbach e si è considerata come soglia di buona affidabilità il valore 0.70 (Nunnally & Bernstein, 1994).

Per stimare l'effetto nelle differenze tra gruppi ci si è riferiti all' Hedges'g con le seguenti soglie: lieve per valori intorno a 0.20; moderato per valori intorno a 0.50; largo per valori intorno a 0.80 (Cohen, 1992). Per le correlazioni, invece, ci si è riferiti al coefficiente di correlazione di Pearson con le seguenti soglie: dimensione dell'effetto bassa per valori intorno a 0.10; media per valori intorno a 0.30; alta per valori intorno a 0.50.

Per valutare la capacità discriminante delle misure utilizzate nello studio tra i casi e i controlli in base agli screeners per disturbo bipolare sottosoglia è stata usata la Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis. Con validità di criterio si intende il grado in cui i punteggi dello strumento riflettono adeguatamente un "gold standard" (Mokkink et al., 2010). I due screeners usati per valutare la positività per

il rischio di disturbo bipolare sono MDQ e HCL-32-R2. Per l'HCL-32-R2 la soglia è stata posta a 19 poiché risulta essere più conservativa rispetto all'altra soglia usata in letteratura, ovvero quella posta a 14. Per l'MDQ si è utilizzato l'algoritmo di Ginevra che considera come positivo un caso per rischio di disturbo bipolare quando si ottiene un punteggio ≥ 7 nei primi 13 items con contemporanea presenza di sintomi e compromissione del funzionamento psico-sociale. Quindi al fine dello studio un partecipante è stato ritenuto a rischio di disturbo bipolare quando superava la soglia sia all'MDQ che all'HCL-32-R2.

Nelle analisi ROC, la sensibilità è stata definita come la probabilità di individuare un soggetto a rischio di disturbo bipolare e quindi di avere un vero caso positivo, mentre la specificità come la probabilità di identificare un paziente senza rischio di disturbo bipolare ovvero di avere un vero caso negativo. È stato anche ricavato il valore predittivo negativo (NPV), cioè la probabilità che una persona non sia un caso a rischio di disturbo bipolare quando si osserva un risultato negativo del test, il valore predittivo positivo (PPV), cioè la probabilità che un partecipante sia un caso a rischio di disturbo bipolare quando si osserva un risultato positivo del test. Inoltre, si è calcolato l'indice di verosimiglianza diagnostica positivo (positive diagnostic likelihood ratio, DLR), che è l'odds ratio che un test positivo sia osservato in una popolazione di persone con rischio di disturbo bipolare rispetto alla probabilità che lo stesso risultato sia osservato in una popolazione di persone senza rischio di disturbo bipolare. Il test risulta tanto più utile quanto più DLR è maggiore.

L'accuratezza della previsione è stata stimata in base all'area sotto la curva (AUC; con intervallo di confidenza del 95%). Le soglie per l'AUC erano classificate in base a un criterio condiviso come: $\leq 0,70$, scarsa; tra 0,70 e 0,80 accettabile, tra 0,80 e 0,90, buona e $>0,90$, eccellente. Per l'analisi ROC è stato usato il pacchetto "pROC" in R (Robin et al., 2011) e col metodo Youden (1950) e un pacchetto statistico dedicato si è stabilito il miglior punto di cutoff per le scale esaminate (López-Ratón et al., 2014). Col test bootstrap secondo Hanley e McNeil (1982) è stato fatto il confronto tra due curve ROC appaiate per i migliori predittori nello stesso campione.

RISULTATI

Caratteristiche socio-demografiche del campione

Nella tabella I sono riportate le caratteristiche socio-demografiche del campione. Lo studio ha coinvolto 2031 partecipanti di cui il 66% erano donne (N=1347), il 32% uomini (N=666) e l'1% non si riconosceva nella distinzione binaria di genere (N=18). L'età media è risultata essere di 32 anni. Il campione ha compreso per la maggioranza cittadini italiani (97%), lavoratori (48%), studenti (44%) e persone non coniugate (77%). Tra i partecipanti il livello di istruzione medio è risultato essere quello della media superiore (47%) e il 55% ha riportato di essere credente.

Il 52% delle persone ha riferito di essere in normopeso, il 22% in sottopeso e solo il 7% era obeso. In generale il 35% dei partecipanti si è dichiarato astemio (N=704), il 76% ha negato di fumare sigarette (N=1511) e il 7% (N= 142) ha riferito di aver sperimentato con sostanze psicoattive.

La tabella II riporta le differenze delle caratteristiche socio-demografiche tra i generi. La differenza principale si è rilevata nel BMI poiché le donne hanno riportato un BMI mediamente inferiore agli uomini e un maggior numero di partecipanti sottopeso mentre gli uomini hanno riportato un maggior numero di partecipanti sovrappeso. La percentuale di partecipanti normopeso è invece simile tra i due sessi.

Tabella I: caratteristiche socio-demografiche del campione

Sesso		
	Uomini	666 (33%)
	Donne	1347 (66%)
	Non binari	18 (1%)
Età		32 (13)
BMI		24.3 (4.1)
	Sottopeso	444 (22%)
	Normopeso	1058 (52%)
	Sovrappeso	372 (18%)
	Obeso	150 (7%)
Cittadinanza		
	Italiani	1976 (97%)
	Stranieri EU	21 (1%)
	Stranieri non EU	25 (1%)

	Non risponde	9 (0,5%)
Livello scolastico		
	Medie inferiori	73 (4%)
	Liceo	952 (47%)
	Laurea Triennale	409 (20%)
	Master	390 (19%)
	PhD o simile	207 (10%)
Stato civile		
	Celibe/Nubile	1564 (77%)
	Coniugato	390 (19%)
	Separato	22 (1%)
	Divorziato	44 (2%)
	Vedovo	11 (0,5%)
Stato occupativo		
	Inoccupato	112 (5%)
	Occupato	966 (48%)
	Pensionato	53 (3%)
	Studente	900 (44%)
Credo religioso		
	Credente	1118 (55%)
	Ateo/Agnostico	905 (45%)
Consumo di alcolici		
	Nega/astemio	704 (35%)
	Ammette assunzione	1303 (64%)
	Non riporta il dato	24 (1%)
Consumo di sigarette		
	Nega	1511 (74%)
	Ammette di fumare	475 (23%)
	Non riporta il dato	45 (2%)
Sostanze stupefacenti		
	Nega	1888 (93%)
	Ammette consumo	142 (7%)
	Non riporta il dato	1 (0,05%)

Tabella II: differenze socio-demografiche tra i generi

	Uomini	Donne	Non-Binari	
Sesso	666 (33%)	1347 (66%)	18 (1%)	
Età	32 (13)	31 (12)	28 (18)	F[2;2028]=3.58, p=0.28
BMI	24.3 (4.1)	22.7 (5.1)	24.2 (5.2)	F[2;2021]=25.9, p<0.0001
Sottopeso	64 (9.6%)	376 (27.9%)	5 (31.3%)	$\chi^2=117.8$, p<0.0001
Normopeso	360 (54.1%)	693 (51.6%)	5 (31.3%)	
Sovrappeso	181 (27.2%)	187 (13.9%)	4 (25.0%)	
Obeso	60 (9.0%)	88 (6.6%)	2 (12.5%)	
Livello scolastico				$\chi^2=13.2$, p=0.10
Medie inferiori	28 (4%)	42 (3%)	3 (17%)	
Liceo	314 (47%)	630 (47%)	8 (44%)	
Laurea triennale	125 (19%)	281 (21%)	3 (17%)	

Master	124 (18%)	264 (19%)	2 (11%)	
PhD o simile	75 (11%)	130 (10%)	2 (11%)	
Stato civile				$\chi^2=12.6, p=0.13$
Celibe/Nubile	515 (77%)	1034 (77%)	16 (83%)	
Coniugato	129 (19%)	260 (19%)	1 (5%)	
Separato	5 (1%)	17 (1%)	0 (0%)	
Divorziato	14 (2%)	29 (2%)	1 (5%)	
Vedovo	3 (0.5%)	7 (0.5%)	1 (5%)	
Stato occupativo				$\chi^2=38.9, p<0.0001$
Inoccupato	16 (2%)	95 (7%)	1 (5%)	
Occupato	343 (51%)	620 (46%)	3 (17%)	
Pensionato	26 (4%)	25 (2%)	2 (11%)	
Studente	281 (42%)	607 (45%)	12 (67%)	
Credo religioso				$\chi^2=1.7, p=0.43$
Credente	367 (54%)	753 (56%)	8 (44%)	
Ateo/Agnostico	305 (46%)	590 (44%)	10 (56%)	

Distribuzione delle scale utilizzate nello studio

Come atteso per un campione non clinico, la distribuzione delle scale utilizzate nel campione non viola gli assunti di normalità, in base ad asimmetria e curtosi.

Nella tabella III si osserva la distribuzione dei punteggi di tutte le scale utilizzate nel campione. Invece, la tabella IV riporta che nella Brief-TEMPS-M le donne hanno ottenuto punteggi maggiori nei temperamenti depressivo, ciclotimico e ansioso e inferiori per il temperamento ipertimico, la dimensione dell'effetto è modesta ad eccezione della differenza al temperamento ansioso. Inoltre, le donne nella DERS hanno conseguito punteggi maggiori degli uomini in tutte le sotto-scale ad eccezione della scala della "consapevolezza", ma anche in questo caso la dimensione dell'effetto è modesta. Nei punteggi all'MDQ, alla HCL-32-R2 e in quelli relativi al cronotipo non c'è nessuna differenza statisticamente significativa tra i due sessi. I soggetti più giovani hanno ottenuto punteggi maggiori nelle scale Brief-TEMPS-M, HCL-32-R2, MDQ e DERS, ad eccezione della sottoscala della "consapevolezza"; pertanto, l'età si è dimostrata essere associata negativamente ai punteggi delle scale utilizzate. Anche il cronotipo serotino si associa negativamente all'età a differenza di quello mattutino che invece si associa positivamente. Il cronotipo neutro invece non risulta essere in relazione con l'età. La dimensione dell'effetto di tutte le correlazioni è compresa tra modesta e moderata.

Tabella III: distribuzione dei punteggi delle scale utilizzate nel campione.

	Media - (SD)*	Mediana (IQR)*	Range	Asimmetria	Curtosi
Brief-TEMPS-M					
Depressivo	20.3 (6.6)	20.0 (11)	7 – 35	0.05	-0.82
Ciclotimico	18.1 (7.2)	17.0 (11)	7 – 35	0.36	-0.79
Ipertimico	21.0 (5.3)	21.0 (8)	7 – 35	0.04	-0.29
Irritabile	15.0 (5.7)	14.0 (7)	7 – 35	0.83	0.32
Ansioso	17.8 (6.8)	17.0 (11)	7 – 35	0.48	-0.60
MDQ	5.9 (3.3)	6.0 (5)	0 – 13	-0.12	-0.85
HCL-32-R2	14.8 (5.9)	15.0 (8)	0 – 32	-0.27	-0.5
DERS					
Totale	88.6 (25.6)	85.0 (37)	36 – 177	0.54	-0.19
Non accettante	14.2 (6.4)	13.0 (9)	6 – 30	0.67	-0.50
Obbiettivi	14.8 (5.0)	15.0 (8)	5 – 25	0.13	-0.81
Impulsi	12.3 (5.2)	11.0 (7)	6 – 30	1.09	0.86
Consapevolezza	15.8 (5.2)	16.0 (8)	6 – 30	0.19	-0.68
Strategie	19.0 (7.7)	17.0 (11)	8 – 30	0.69	-0.37
Chiarezza	12.4 (4.7)	12.0 (6)	5 – 25	0.56	-0.37
rMEQ					
Serotino	23% (0.42)				
Mattutino	22% (0.41)				
Non definito	55% (0.50)				

*SD = standard deviation; IQR = interquartile range

Tabella IV: confronto delle scale per sesso

	Uomini	Donne	Statistica	Effect size
	666 (33%)	1347 (66%)		
TEMPS				
Depressivo	18.6 (6.2)	21.1 (6.7)	t=-8.13; p<0.001	Hedges'g=0.37
Ciclotimico	16.7 (6.6)	18.7 (7.4)	t=-6.30; p<0.001	Hedges'g=0.28
Ipertimico	22.1 (5.4)	20.5 (5.2)	t=6.55; p<0.001	Hedges'g=0.31
Irritabile	14.8 (5.4)	15.1 (5.9)	t=-1.14; p=0.253	Hedges'g=0.05
Ansioso	14.7 (5.5)	19.2 (6.8)	t=-15.6; p<0.001	Hedges'g=0.69
MDQ	6.1 (3.4)	5.8 (3.3)	t=1.35; p=0.176	Hedges'g=0.06
HCL-32	14.5 (5.8)	14.9 (5.9)	t=-1.32; p=0.187	Hedges'g=0.06
DERS				
Totale	84.9 (23.1)	90.2 (26.5)	t=-4.33; p<0.001	Hedges'g=0.20
Non accettante	13.3 (6.0)	14.7 (6.5)	t=-4.77; p<0.001	Hedges'g=0.22
Obbiettivi	14.2 (6.5)	15.0 (5.0)	t=-3.53; p<0.001	Hedges'g=0.17
Impulsi	11.6 (4.5)	12.6 (5.2)	t=-4.17; p<0.001	Hedges'g=0.19
Consapevolezza	16.2 (5.2)	15.5 (5.2)	t=2.87; p=0.004	Hedges'g=0.13
Strategie	17.5 (6.9)	19.6 (7.8)	t=-5.94; p<0.001	Hedges'g=0.28
Chiarezza	12.1 (4.7)	12.6 (4.7)	t=-2.25; p=0.024	Hedges'g=0.11
rMEQ	14.6 (3.7)	14.3 (3.9)	t=1.66; p=0.096	Hedges'g=0.08

Casi a rischio di disturbo bipolare

Nel campione all'MDQ sono risultati positivi 268 partecipanti (13,2%), all'HCL-32-R2, ponendo la soglia a 19, ne sono risultati positivi 427 (21%) e a entrambe le scale sono risultati positivi 122 partecipanti (6%). Questi ultimi rappresentano il sotto-campione dei soggetti a rischio di disturbo bipolare o con bipolarità sottosoglia. La probabilità tra i due sessi di risultare un caso a rischio di disturbo bipolare è apparsa essere la stessa: 37 (5.6%) versus 82 (6.1%), $\chi^2=0.23$, $p=0.63$; nemmeno l'età ha dimostrato di essere un fattore che espone maggiormente al rischio di disturbo bipolare, infatti, le persone con età superiore ai 35 anni hanno riportato una probabilità simile a quella dei partecipanti più giovani: 28 (4.9%) versus 94 (6.4%), $\chi^2=1.71$, $p=0.19$. La tendenza a consumare alcolici non risulta aumentata nei soggetti a rischio di disturbo bipolare rispetto ai soggetti non a rischio (Mann-Whitney U = 110454; $z = -0.68$, $p = 0.49$); al contrario si è rilevata una maggiore tendenza al consumo di sigarette (Mann-Whitney U = 91425; $z = -4.16$, $p < 0.001$) e all'uso di sostanze psicoattive (Mann-Whitney U = 104412; $z = -4.31$, $p < 0.001$).

Capacità discriminante di *brief-TEMPS-M*, *DERS* e *rMEQ* in relazione al rischio di disturbo bipolare

Le sotto-scale della Brief-TEMPS-M risultano predire lo status di soggetto a rischio di disturbo bipolare ad eccezione della sotto-scala del temperamento ipertimico poiché in Italia rileva tratti considerati adattativi dalla popolazione. Come atteso questo questionario predice tratti clinici con buon adattamento del modello e varianza accettabile (>10%) solo per il temperamento ciclotimico (tabella V).

Tabella V: capacità della Brief-TEMPS-M di predire un caso di disturbo bipolare.

	OR (95%CI)	Test di Wald	Test di Hosmer e Lemeshow ¹	R ² di Nagelkerke ²
Brief-TEMPS-M				
Depresso	1.10 (1.07 – 1.14)	W=37.06; $p<0.001$	$\chi^2=7.73$; $df=8$; $p=0.46$	5.9%
Ciclotimico	1.18 (1.14 – 1.22)	W=107.2; $p<0.001$	$\chi^2=14.9$; $df=8$; $p=0.06$	17.7%
Ipertimico	1.01 (0.97 – 1.04)	W=0.25; $p=0.614$		0.6%

Irritabile	1.12 (1.09 – 1.16)	W=61.51; p<0.001	$\chi^2=14.1$; df=8; p=0.08	8.7%
Ansioso	1.10 (1.07 – 1.13)	W=42.32; p<0.001	$\chi^2=6.73$; df=8; p=0.56 $\chi^2=9.70$; df=8; p=0.28	6.4%

La DERS ha una capacità predittiva buona del rischio di bipolarità sottosoglia quando se ne considera il punteggio totale, delle sue sotto-scale però quella degli “impulsi” ha una buona capacità predittiva (Tabella VI)

Tabella VI: capacità della DERS di predire un caso di disturbo bipolare

	OR (95%CI)	Test di Wald	Test di Hosmer e Lemeshow ¹	R ² di Nagelkerke ²
DERS				
Totale	1.03 (1.03 – 1.04)	W=78.21; p<0.001	$\chi^2=8.50$; df=8; p=0.38	11.7%
Non accettante	1.10 (1.07 – 1.13)	W=44.28; p<0.001	$\chi^2=16.19$; df=8; p=0.04	6.6%
Obiettivi	1.03 (1.08 – 1.17)	W=32.28; p<0.001	$\chi^2=7.03$; df=8; p=0.53	5.2%
Impulsi	1.16 (1.13 – 1.20)	W=87.04; p<0.001	$\chi^2=15.3$; df=8; p=0.05	12.1%
Consapevolezza	1.05 (1.01 – 1.08)	W=7.05; p=0.008	$\chi^2=8.56$; df=8; p=0.38	1.5%
Strategie	1.10 (1.08 – 1.13)	W=66.27; p<0.001	$\chi^2=6.59$; df=8; p=0.58	9.7%
Chiarezza	1.14 (1.10 – 1.19)	W=42.04; p<0.001	$\chi^2=8.85$; df=8; p=0.35	6.3%

Per quanto concerne il cronotipo, dei partecipanti il 23% (N=463) ha riportato un cronotipo serotino, il 22% (N=450) un cronotipo mattutino e il 55% (N=1118) un cronotipo neutro. Solo il cronotipo serotino è risultato predire il rischio di disturbo bipolare anche se con una varianza modesta mentre quello mattutino non risulta associato al rischio e quello neutro è associato negativamente con adattamento del modello modesto (Tabella VII).

¹ Il test di Hosmer e Lemeshow misura l'adattamento del modello testato. Essenzialmente, il test valuta se i tassi di eventi osservati corrispondono o meno ai tassi di eventi attesi nei sottogruppi della popolazione del modello. Il test di Hosmer-Lemeshow identifica specificamente i sottogruppi come i decili dei valori di rischio adattati. Il modello ha un buon adattamento (good fit) quando il test risulta non significativo

² L'R² di Nagelkerke è una approssimazione dell'R² nella regressione lineare. Produce una approssimazione della varianza spiegata dal modello, nello specifico la quota di varianza spiegata attribuibile alla variabile di predizione.

Tabella VII: capacità della tipologia del cronotipo di predire un caso di disturbo bipolare

	OR (95%CI)	Test di Wald	Test di Hosmer e Lemeshow	R ² di Nagelkerke
rMEQ				
Serotino	1.92 (1.28 – 2.86)	W=10.17; p<0.001	$\chi^2=12.36$; df=8; p=0.13	1.9%
Mattutino	0.97 (0.61 – 1.56)	W=0.01; p=0.912	$\chi^2=6.79$; df=8; p=0.56	0.6%
Non definito	0.61 (0.42 – 0.88)	W=6.86; p=0.009	$\chi^2=18.36$; df=8; p=0.02	1.5%

ROC analysis delle scale TEMPS-M e DERS in relazione al rischio di bipolarità sottosoglia

La ROC analysis conferma la capacità discriminante del temperamento ciclotimico e del punteggio totale alla DERS nel predire lo status di soggetto a rischio di disturbo bipolare (Tabella VII).

Tabella IV: capacità discriminante di Brief-TEMPS-M e DERS in base alla ROC analysis

	AUC (95%CI)	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV	DLR	Cutoff
Brief-TEMPS-M							
Depresso	0.67 (0.62, 0.72)	66%	63%	10%	97%	1.8	23
Ciclotimico	0.78 (0.75, 0.83)	83%	62%	12%	98%	2.3	20
Ipertimico	0.51 (0.46, 0.56)	68%	40%	0.1%	0.9%	1.1	2
Irritabile	0.69 (0.65, 0.75)	61%	68%	11%	96%	1.9	17
Ansioso	0.67 (0.62, 0.72)	77%	50%	9%	97%	1.5	17
DERS							
Totale	0.75 (0.71, 0.79)	71%	68%	12%	97%	2.2	98
Non accettante	0.69 (0.65, 0.73)	70%	61%	10%	97%	1.8	15
Obiettivi	0.67 (0.62, 0.71)	81%	45%	8%	97%	1.4	14
Impulsi	0.76 (0.72, 0.80)	73%	68%	13%	97%	2.3	14
Consapevolezza	0.56 (0.51, 0.62)	71%	38%	7%	95%	1.1	14
Strategie	0.73 (0.68, 0.77)	74%	61%	11%	97%	1.9	20
Chiarezza	0.69 (0.64, 0.73)	78%	50%	9%	97%	1.6	12

Come si vede nella figura 1 della Brief-TEMPS-M l'unica sotto-scala che mostra un'AUC accettabile (>0,70) e che produce un indice di verosimiglianza diagnostica con valori minimamente utili (>2) è quella del temperamento ciclotimico. La Figura 2 dimostra che per la DERS solo la sotto scala "impulsi" produce un'AUC accettabile in termini di discriminazione e che solo il punteggio totale ha un indice di verosimiglianza con valori minimamente utili.

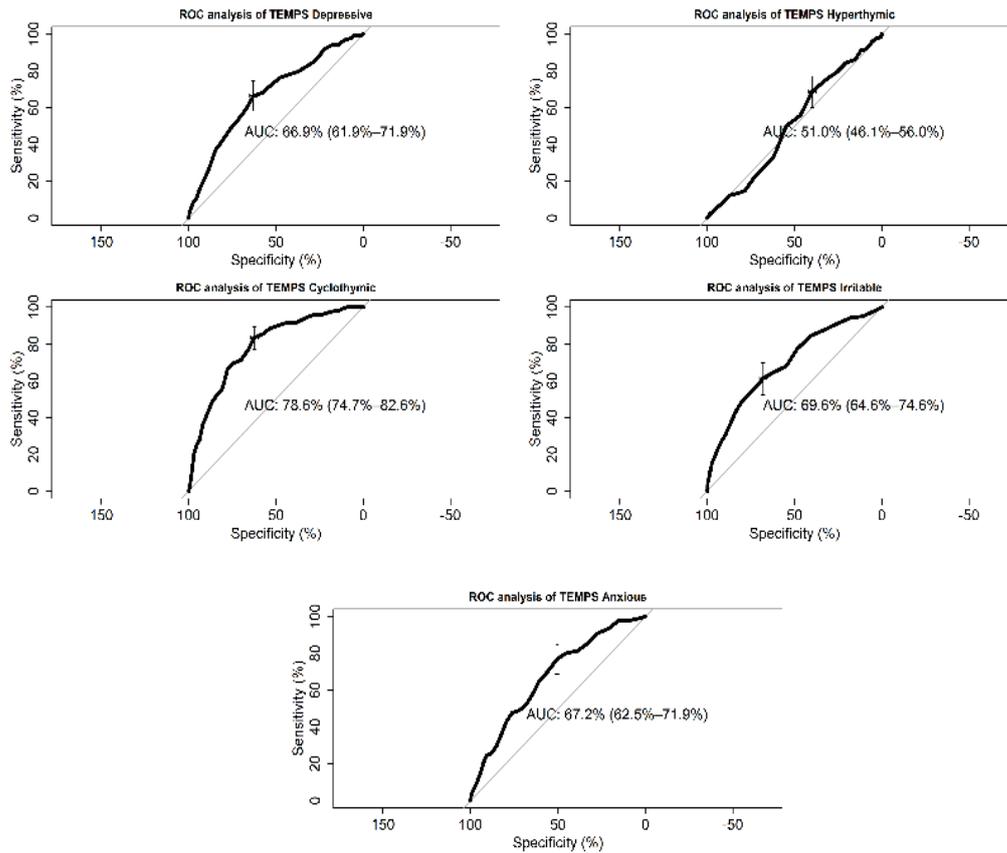


Figura 1: Curva ROC della capacità predittiva dei diversi temperamenti affettivi misurati dalla Brief-TEMPS-M nel differenziare i soggetti a rischio di disturbo bipolare dai controlli. La sensibilità e la specificità sono riportate in percentuale, con una crocetta che indica sulla curva il miglior compromesso tra di esse (corrispondente al cut-off). L'area sotto la curva ROC (AUC) è riportata insieme al suo intervallo di confidenza al 95%.

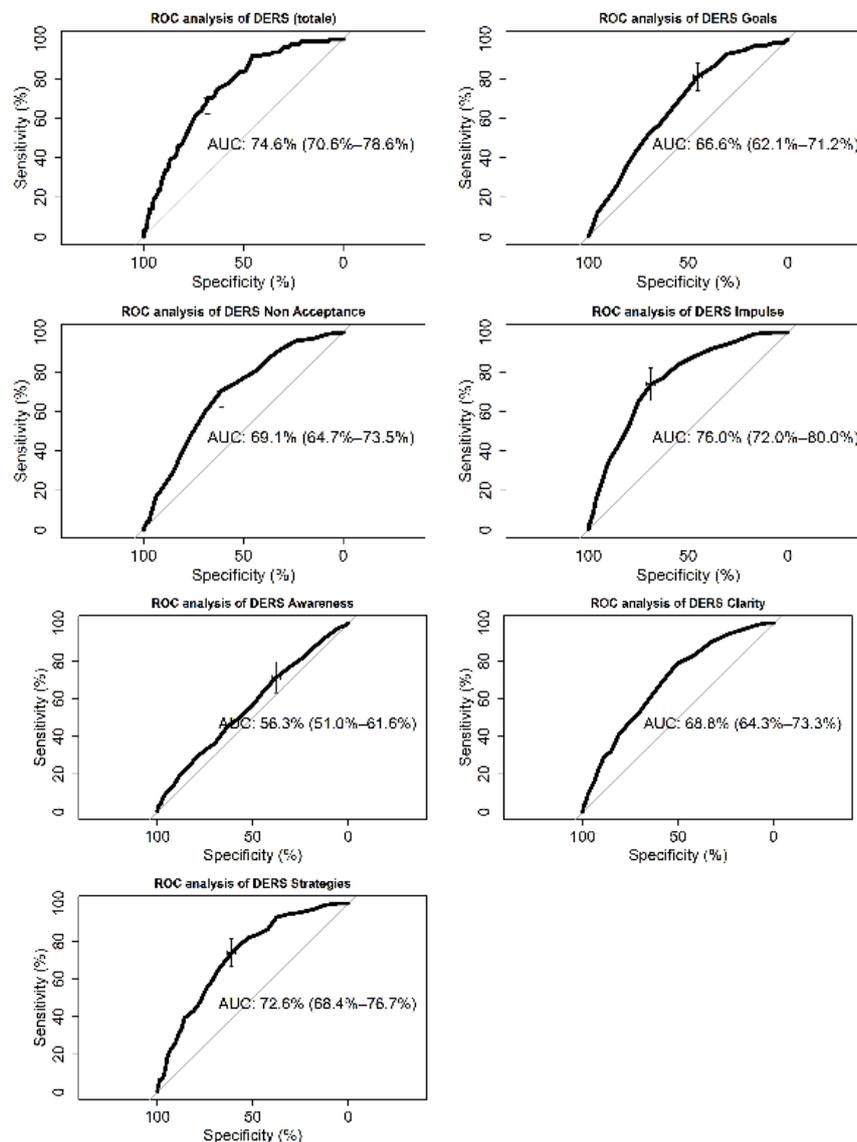


Figura 2: Curva ROC della capacità predittiva della DERS e delle sue sotto-scale nel differenziare i soggetti a rischio di disturbo bipolare dai controlli. La sensibilità e la specificità sono riportate in percentuale, con una crocetta che indica sulla curva il miglior compromesso tra di esse (corrispondente al cut-off). L'area sotto la curva ROC (AUC) è riportata insieme al suo intervallo di confidenza al 95%.

I cronotipi non risultano discriminanti in relazione al rischio di disturbo bipolare.

Nel complesso, le variabili che consentono di discriminare il rischio di disturbo bipolare mostrano, in base al cut-off stimato, una maggiore capacità di escludere anziché confermare la presenza della condizione di rischio. Se direttamente confrontati col test di Hanley e McNeil il temperamento ciclotimico risulta essere

un predittore migliore del rischio di disturbo bipolare rispetto al punteggio totale della DERS (Figura 3).

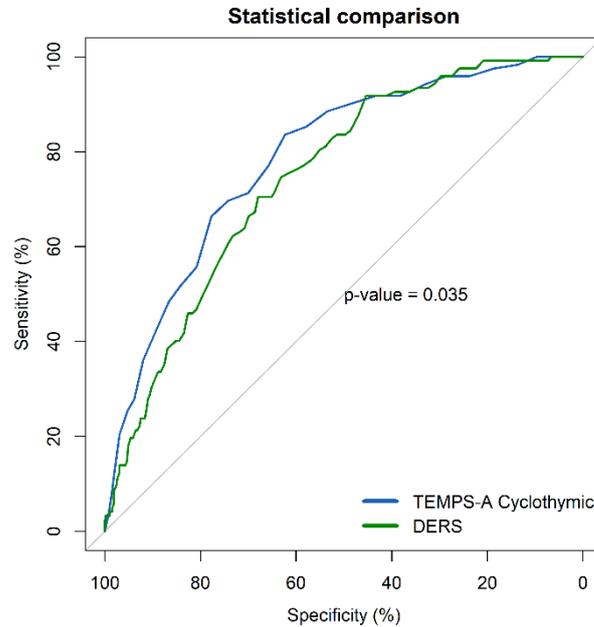


Figura 3: Capacità discriminante tra casi a rischio di disturbo bipolare e controlli del temperamento ciclotimico per confronto con il punteggio totale della DERS. Confronto basato sul test di Hanley e McNeil (1982).

Quest'ultimo però, se si tiene conto del ruolo del temperamento ciclotimico, è un buon predittore del rischio di disturbo bipolare (Test di Wald: $W=51.52$; $p<0.001$; $OR = 1.15$ [95%CI = 1.10 – 1.19]), la sua capacità predittiva risulta essere aggiuntiva a quella del temperamento ciclotimico (Test di Wald: $W=9.21$; $p=0.002$; $OR = 1.01$; 1.006 – 1.4), con una varianza spiegata buona (R^2 di Nagelkerke: 18.9%) e un buon adattamento del modello (Test di Hosmer e Lemeshow: $\chi^2=2.81$; $df=8$; $p=0.95$).

DISCUSSIONE

Il primo obiettivo dello studio è quello di stabilire la prevalenza nella popolazione generale di disturbo bipolare sottosoglia. Per poter ottenere tale informazione ai 2031 partecipanti sono stati somministrati i questionari HCL-32-R2 e MDQ, di queste persone 122 hanno ottenuto un punteggio positivo a entrambi i test andando quindi a costituire il campione dei soggetti a rischio di disturbo bipolare. La prevalenza è quindi risultata del 6%. Lo studio non ha rilevato differenze statisticamente significative né tra i sessi né in base all'età.

In merito al secondo obiettivo dello studio, ossia valutare la capacità delle scale *Brief-TEMPS-M*, *DERS* e *rMEQ* di predire il rischio di disturbo bipolare si è rilevato che, in accordo con la letteratura, i soggetti con un temperamento ciclotimico sono quelli maggiormente predisposti al rischio di sviluppare un disturbo bipolare ma non si è rilevato un ruolo altrettanto importante del temperamento irritabile come evidenziato da altri studi (Walsh et al. 2013 e Kwapil et al. 2013). Anche se in questo studio non si è fatta una distinzione della tipologia di BD a cui i soggetti sono maggiormente predisposti, è interessante sottolineare che in altri studi il temperamento irritabile è risultato essere predittore sia del BD-I che del BD-II mentre quello ciclotimico è risultato essere maggiormente associato al BD-II e al BD indotto da sostanze (Karam et al. 2023). A suggerire ulteriormente il possibile ruolo del temperamento ciclotimico nell'eziologia del BD vi è anche uno studio che ha riportato come questo temperamento sia quello maggiormente prevalente tra i figli sintomatici dei pazienti affetti da BD (Liu et al. 2021). Il temperamento ipertimico, che nella popolazione italiana è considerato un tratto adattativo della popolazione (Baba et al. 2014), si è confermato non essere un fattore di rischio e non si ritiene pertanto che abbia un ruolo nell'eziologia del disturbo bipolare. Inoltre, come atteso, le donne hanno ottenuto punteggi maggiori sia nelle sotto-scale della *TEMPS* che della *DERS* (Girromini et al. 2012, Fico et al. 2020). In particolare, per quanto concerne la scala *TEMPS*, è coerente con la letteratura presente che le donne abbiano punteggi maggiori in particolare nelle sottoscale "depressiva" e "ansiosa" mentre a differenza di altri studi non si è

rilevato che gli uomini hanno più frequentemente un temperamento ipertimico (Albanesi de Nasetta et al. 2007).

I pazienti con disturbo bipolare tendono ad avere punteggi maggiori rispetto ai controlli sani alla DERS e questo dato supporta il ruolo della disregolazione emotiva nella fisiopatologia del disturbo (Miola et al. 2022). Il presente studio ha dimostrato che la DERS, seppur in modo meno incisivo rispetto alla TEMPS, ha una certa capacità di predire il disturbo bipolare quando se ne considerano il punteggio totale e il punteggio alla sottoscala “impulsi”. La disregolazione emotiva sembra che si associ al BD soprattutto nei casi in cui vi è un’alterazione dei ritmi circadiani che rende i soggetti affetti più proni agli episodi depressivi, ai comportamenti suicidari e all’impulsività (Palagini et al. 2022).

Il questionario rMEQ, che valuta il cronotipo, a differenza delle altre scale non ha dimostrato di avere un ruolo significativo nel riconoscere i soggetti a rischio di BD; infatti, il cronotipo serotino è risultato essere debolmente associato al rischio di malattia sottosoglia. Tuttavia, l’associazione tra cronotipo e BD è nota in letteratura. I soggetti con BD presentano un disequilibrio cronobiologico che riguarda i cicli sonno-veglia, il cronotipo e le attività (anche sociali). La deregolazione delle attività quotidiane tende ad associarsi a sintomi depressivi e alla disregolazione emotiva mentre quella dei pattern sonno/veglia a sintomi depressivi e infine quella degli aspetti sociali alla suicidalità. Inoltre, le alterazioni del ritmo cronobiologico si sono dimostrate essere associate maggiormente a una difficoltà del controllo degli impulsi, della messa in atto di comportamenti finalizzati e dell’accesso a strategie emotive regolatorie efficaci (Palagini et al. 2019). Il cronotipo serotino si associa maggiormente al temperamento ciclotimico rispetto a quello neutro e mattutino (Otoni et al. 2012) e rende il soggetto maggiormente a rischio di sviluppare disturbi da abuso di sostanze e depressivi, inoltre impatta sulla prognosi del paziente poiché si tende ad avere sintomi più gravi, maggiori comorbidità e un più alto rischio di suicidio (Zou et al. 2022, Seleem et al. 2015).

Il presente studio ha inoltre valutato se la combinazione delle diverse scale consentisse di predire con più precisione il disturbo bipolare e quello che si è potuto rilevare è che, se si considerano sia il punteggio alla sotto-scala del temperamento

ciclotimico sia il punteggio totale alla DERS, c'è una maggiore probabilità di identificare i soggetti con disturbo sottosoglia. Quindi, pur essendo il temperamento ciclotimico il migliore tra i predittori considerati, *l'outcome* finale migliora se in aggiunta c'è la positività anche alla scala DERS. Attualmente la letteratura non dispone di altri studi in cui le scale HCL-32-R2, MDQ, *Brief-TEMPS-M*, DERS e rMEQ siano state utilizzate in un popolazione non clinica per identificare i soggetti maggiormente a rischio di BD.

I punti di forza dello studio sono la numerosità e la rappresentatività campionaria e il fatto che non ci si sia limitati a una categoria specifica della popolazione. I limiti invece sono rappresentati dall'autovalutazione per la compilazione dei questionari, il fatto che il questionario fosse accessibile solo via internet e che essendo uno studio trasversale non siano possibili deduzioni causali.

CONCLUSIONI

L'uso combinato delle scale HCL-32-R2 e MDQ ha permesso di rilevare una prevalenza di bipolarità sottosoglia nella popolazione generale del 6%. I risultati del presente studio supportano il potere predittivo delle scale *Brief-TEMPS-M* e DERS per il disturbo bipolare sottosoglia nella popolazione generale. Infatti, l'uso di queste due scale suggerisce che a essere a maggior rischio sono i soggetti con temperamento ciclotimico, specie se anche positivi alla scala DERS. La letteratura attualmente dispone di pochi dati circa il rischio di disturbo bipolare nella popolazione generale e sull'uso congiunto di queste scale pertanto sono necessari studi futuri longitudinali che confermino tali risultati e le connessioni causali.

BIBLIOGRAFIA

Aas M, Bellivier F, Bettella F, Henry C, Gard S, Kahn JP, Lagerberg TV, Aminoff SR, Melle I, Leboyer M, Jamain S, Andreassen OA, Etain B. Childhood maltreatment and polygenic risk in bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 2020 Mar;22(2):174-181.

Abdollahi S, Zare-Chahoki A, Noorbakhsh F, Gorji A. A Review of Molecular Interplay between Neurotrophins and miRNAs in Neuropsychological Disorders. *Mol Neurobiol.* 2022 Oct;59(10):6260-6280.

Abrahamian H, Kautzky-Willer A, Rießland-Seifert A, Lebherz-Eichinger D, Fasching P, Ebenbichler C, Kautzky A, Toplak H. Psychische und neurokognitive Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2023) [Mental disorders and diabetes mellitus (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2023 Jan;135(Suppl 1):225-236. German.

Adan, A., Almirall, H., 1991. Horne and Ostberg Morningness – Eveningness Questionnaire: a reduced scale. *Personality and Individual Differences* 12, 241–253.

Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord.* 2005 Mar;85(1-2):3-16.

Akiskal KK, Akiskal HS. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J Affect Disord.* 2005 Mar;85(1-2):231-9.

Akiskal, Hagop S., and Kareen Akiskal. "Cyclothymic, hyperthymic, and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders." *American Psychiatric Press review of psychiatry* (1992).

Albanesi de Nasetta, Susana, e Gustavo Héctor Vázquez. 2007. «[Socio-demographic aspects of the temperaments evaluation according the Argentine TEMPS-A]». *Vertex* (Buenos Aires, Argentina) 18(74):272–79.

Alural B, Ozerdem A, Allmer J, Genc K, Genc S. Lithium protects against paraquat neurotoxicity by NRF2 activation and miR-34a inhibition in SH-SY5Y cells. *Front Cell Neurosci.* 2015 May 28;9:209.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5.* 5th edition. American Psychiatric Association; 2013.

Anugwom GO, Oladunjoye AO, Basiru TO, Osa E, Otuada D, Olateju V, Babalola S, Oladunjoye O, Yee MR, Espiridion ED. Does Cocaine Use Increase Medication Noncompliance in Bipolar Disorders? A United States Nationwide Inpatient Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2021 Jul 28;13(7):e16696.

Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2003 Sep;26(3):595-620.

Ashok, Abhishekh Hulegar, et al. "The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment." *Molecular psychiatry* 22.5 (2017): 666-679.

Bach SL, Cardoso TA, Moreira FP, Mondin TC, Simjanoski M, Kapczynski FP, Frey BN, Souza LDM, da Silva RA, Jansen K. Risk factors for new-onset bipolar disorder in a community cohort: A five-year follow up study. *Psychiatry Res.* 2021 Sep;303:114109.

Bazzani, A., Bruno, S., Frumento, P., Cruz-Sanabria, F., Turchetti, G., Faraguna, U., 2021. Sleep quality mediates the effect of chronotype on resilience in the time of COVID-19. *Chronobiol Int* 38, 883–892. <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.1895199>

Benazzi S, Gorini S, Feraco A, Caprio M. Ritmi circadiani e variabili metaboliche. *L'Endocrinologo.* 2021;22(6):533–43.

Beyer JL, Weisler RH. Suicide Behaviors in Bipolar Disorder: A Review and Update for the Clinician. *Psychiatr Clin North Am.* 2016 Mar;39(1):111-23.

Bobo WV. The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. *Mayo Clin Proc.* 2017 Oct;92(10):1532-1551.

Bouchard TJ Jr. Genes, environment, and personality. *Science*. 1994 Jun 17;264(5166):1700-1.

Boulle, F., van den Hove, D., Jakob, S. *et al.* Epigenetic regulation of the *BDNF* gene: implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 17, 584–596 (2012).

Bunford N, Evans SW, Wymbs F. ADHD and Emotion Dysregulation Among Children and Adolescents. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2015 Sep;18(3):185-217.

Cardoso BM, Kauer Sant'Anna M, Dias VV, Andreatza AC, Ceresér KM, Kapczinski F. The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol*. 2008 Sep;42(6):451-7.

Carta, M.G., Angst, J., 2016. Screening for bipolar disorders: A public health issue. *J Affect Disord* 205, 139–143. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.072>

Carta, M.G., Norcini-Pala, A., Moro, M.F., Balestrieri, M., Caraci, F., Dell'Osso, L., Sciascio, G.D., Faravelli, C., Hardoy, M.C., Aguglia, E., Roncone, R., Nardi, A.E., Drago, F., 2015. Does Mood Disorder Questionnaire identify sub-threshold bipolarity? Evidence studying worsening of quality of life. *J Affect Disord* 183, 173–178. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.058>

Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. *N Engl J Med*. 2020;383(1):58-66.

Carvalho, A.F., Takwoingi, Y., Sales, P.M.G., Soczynska, J.K., Köhler, C.A., Freitas, T.H., Quevedo, J., Hyphantis, T.N., McIntyre, R.S., Vieta, E., 2015. Screening for bipolar spectrum disorders: A comprehensive meta-analysis of accuracy studies. *J Affect Disord* 172, 337–346. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.024>

Cervone A, D'Ostuni FP, D'Aiotti E, Esposito G, Masella M, Tavormina G. Mixed States: Diagnosis, Assessment and Diagnostic Stability. *Psychiatr Danub*. 2022 Sep;34(Suppl 8):38-41.

Chatterjee D, Beaulieu JM. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 by lithium, a mechanism in search of specificity. *Front Mol Neurosci*. 2022 Nov 24;15:1028963.

Chen PH, Tsai SY, Chen PY, Pan CH, Su SS, Chen CC, Kuo CJ. Mood stabilizers and risk of all-cause, natural, and suicide mortality in bipolar disorder: A nationwide cohort study. *Acta Psychiatr Scand.* 2023 Mar;147(3):234-247.

Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Firmo JO, Castro-Costa É. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Braz J Psychiatry.* 2015 Apr-Jun;37(2):155-61.

Coello K, Vinberg M, Knop FK, Pedersen BK, McIntyre RS, Kessing LV, Munkholm K. Metabolic profile in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. *Int J Bipolar Disord.* 2019 Apr 2;7(1):8.

Cohen J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112, 155–159. doi: 10.1037/0033-2909.112.1.155

Coradduzza D, Garroni G, Congiargiu A, Balzano F, Cruciani S, Sedda S, Nivoli A, Maioli M. MicroRNAs, Stem Cells in Bipolar Disorder, and Lithium Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 10;23(18):10489.

Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet.* 2013 May 11;381(9878):1654-62.

D'Andrea G, Pettorruso M, Lorenzo GD, Mancusi G, McIntyre RS, Martinotti G. Rethinking ketamine and esketamine action: Are they antidepressants with mood-stabilizing properties? *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023 Mar 1;70:49-55.

Dumont, C.M., Sheridan, L.M., Besancon, E.K., Blattner, M., Lopes, F., Kassem, L., McMahon, F.J., 2020. Validity of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) as a screening tool for bipolar spectrum disorders in anabaptist populations. *J Psychiatr Res* 123, 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.01.011>

Erfurth A, Gerlach AL, Hellweg I, Boenigk I, Michael N, Akiskal HS. Studies on a German (Münster) version of the temperament auto-questionnaire TEMPS-A: construction and validation of the briefTEMPS-M. *J Affect Disord.* 2005 Mar;85(1-2):53-69.

Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CM, Machado-Vieira R, Ribeiro TL, Silva JC, Sales PM, Quevedo J, Oertel-Knöchel V, Vieta E,

González-Pinto A, Berk M, Carvalho AF. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med.* 2015 Nov 30;13:289.

Fico G, Luciano M, Sampogna G, Zinno F, Steardo L Jr, Perugi G, Pompili M, Tortorella A, Volpe U, Fiorillo A, Maj M. Validation of the brief TEMPS-M temperament questionnaire in a clinical Italian sample of bipolar and cyclothymic patients. *J Affect Disord.* 2020 Jan 1;260:458-462.

Fico, G., Luciano, M., Sampogna, G., Zinno, F., Steardo, L., Perugi, G., Pompili, M., Tortorella, A., Volpe, U., Fiorillo, A., Maj, M., 2020. Validation of the brief TEMPS-M temperament questionnaire in a clinical Italian sample of bipolar and cyclothymic patients. *J Affect Disord* 260, 458–462.

Fornaro, M., De Berardis, D., Mazza, M., Pino, M., Favaretto, E., Bedani, F., Wieser, C., Indelicato, L., Paternò, V.F., Lo Monaco, F., Dugo, F., Ventriglio, A., Mungo, S., Selle, V., Valchera, A., Elassy, M., Martinotti, G., De Bartolomeis, A., Iasevoli, F., Tomasetti, C., Avvisati, L., Tartaglione, S., Perna, G., Cattaneo, C.I., Consoli, G., Romano, A., Del Debbio, A., Martino, M., D' Angelo, E., De Pasquale, C., Koshy, A.S., Angst, J., 2015. Factor structure and reliability of the Italian adaptation of the Hypomania Check List-32, second revision (HCL-32-R2). *J Affect Disord* 178, 112–120.

Galesic, Mirta, and Michael Bosnjak. "Effects of questionnaire length on participation and indicators of response quality in a web survey." *Public opinion quarterly* 73.2 (2009): 349-360.

Garza Guerra AJ, Adame Rocha GH, Rodríguez Lara FJ. Clinical differences between bipolar disorder and borderline personality disorder: a case report. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed).* 2022 Oct-Dec;51(4):330-334.

Geoffroy PA, Leboyer M, Scott J. Prédire le trouble bipolaire : que pouvons-nous apprendre des études prospectives de cohortes ? [Predicting bipolar disorder: what can we learn from prospective cohort studies?]. *Encephale.* 2015 Feb;41(1):10-6. French.

Giromini L, Velotti P, de Campora G, Bonalume L, Cesare Zavattini G. Cultural adaptation of the difficulties in emotion regulation scale: reliability and validity of an Italian version. *J Clin Psychol*. 2012 Sep;68(9):989-1007.

Gold AK, Sylvia LG. The role of sleep in bipolar disorder. *Nat Sci Sleep*. 2016 Jun 29;8:207-14.

Gratz, K., Roemer, L., 2004. Multidimensional Assessment of Emotion Regulation and Dysregulation: Development, Factor Structure, and Initial Validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 26, 41–54.

Gratz, K.L., Roemer, L. Multidimensional Assessment of Emotion Regulation and Dysregulation: Development, Factor Structure, and Initial Validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 26, 41–54 (2004).

Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29-36.

Hardoy, M.C., Cadeddu, M., Murru, A., Dell’Osso, B., Carpinello, B., Morosini, P.L., Calabrese, J.R., Carta, M.G., 2005. Validation of the Italian version of the “Mood Disorder Questionnaire” for the screening of bipolar disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 1, 8. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-1-8>

Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. *Trends Neurosci*. 2018 Jan;41(1):18-30.

Hensch T, Wozniak D, Spada J, Sander C, Ulke C, Wittekind DA, Thiery J, Löffler M, Jawinski P, Hegerl U. Vulnerability to bipolar disorder is linked to sleep and sleepiness. *Transl Psychiatry*. 2019 Nov 11;9(1):294.

Hirschfeld, R.M.A., Calabrese, J.R., Weissman, M.M., Reed, M., Davies, M.A., Frye, M.A., Keck, P.E., Lewis, L., McElroy, S.L., McNulty, J.P., Wagner, K.D., 2003. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 64, 53–59.

Horne, J.A., Ostberg, O., 1976. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 4, 97–110

Hosang GM, Manoli A, Shakoor S, Fisher HL, Parker C. Reliability and convergent validity of retrospective reports of childhood maltreatment by individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2023 Mar;321:115105.

IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp

Isung J, Williams K, Isomura K, Gromark C, Hesselmark E, Lichtenstein P, Larsson H, Fernández de la Cruz L, Sidorchuk A, Mataix-Cols D. Association of Primary Humoral Immunodeficiencies With Psychiatric Disorders and Suicidal Behavior and the Role of Autoimmune Diseases. *JAMA Psychiatry.* 2020 Nov 1;77(11):1147-1154.

Izci F, Ayık B, İzci S, Cemaller Ç, Erdemli M. DETERMINING THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS DIAGNOSED WITH SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER. *Psychiatr Danub.* 2023 Summer;35(2):187-198.

Jansen K, Grellert M, Nexha A, Oses JP, Silva RAD, Souza LDM, Kapczynski F, Frey BN, de Azevedo Cardoso T. Biological rhythms disruption mediates the association between mother's diagnosis of bipolar disorder and offspring's emotional/behavioral problems. *J Affect Disord.* 2023 Apr 14;327:230-235.

Kaplan KA, McGlinchey EL, Soehner A, Gershon A, Talbot LS, Eidelman P, Gruber J, Harvey AG. Hypersomnia subtypes, sleep and relapse in bipolar disorder. *Psychol Med.* 2015 Jun;45(8):1751-63.

Karam EG, Saab D, Jabbour S, Karam GE, Hantouche E, Angst J. The role of affective temperaments in bipolar disorder: The solid role of the cyclothymic, the contentious role of the hyperthymic, and the neglected role of the irritable temperaments. *Eur Psychiatry.* 2023 Apr 24;66(1):e37.

Karam, Elie G., Dahlia Saab, Salam Jabbour, Georges E. Karam, Elie Hantouche, e Jules Angst. 2023. «The Role of Affective Temperaments in Bipolar Disorder:

The Solid Role of the Cyclothymic, the Contentious Role of the Hyperthymic, and the Neglected Role of the Irritable Temperaments». *European Psychiatry* 66(1):e37. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.16

Kaufman, E.A., Xia, M., Fosco, G. *et al.* The Difficulties in Emotion Regulation Scale Short Form (DERS-SF): Validation and Replication in Adolescent and Adult Samples. *J Psychopathol Behav Assess* 38, 443–455 (2016).

Kendler KS. The clinical features of mania and their representation in modern diagnostic criteria. *Psychol Med.* 2017 Apr;47(6):1013-1029.

Khoury E, Acquaviva E, Purper-Ouakil D, Delorme R, Ellul P. Meta-analysis of personal and familial co-occurrence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023 Mar;146:105050.

Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restor Dent Endod.* 2013 Feb;38(1):52-4. doi: 10.5395/rde.2013.38.1.52.

Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, Sutterland AL, Storosum JG, Denys D, de Haan L, Sturkenboom MC. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord.* 2013 May;15(3):306-13.

Kwapil TR, DeGeorge D, Walsh MA, Burgin CJ, Silvia PJ, Barrantes-Vidal N. Affective temperaments: unique constructs or dimensions of normal personality by another name? *J Affect Disord.* 2013 Dec;151(3):882-90.

Lalli M, Brouillette K, Kapczynski F, de Azevedo Cardoso T. Substance use as a risk factor for bipolar disorder: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 2021 Dec;144:285-295.

Lee, K., Oh, H., Lee, E.-H., Kim, J.H., Kim, J.-H., Hong, K.S., 2016. Investigation of the clinical utility of the hypomania checklist 32 (HCL-32) for the screening of bipolar disorders in the nonclinical adult population. *BMC Psychiatry* 16, 124.

Levin JB, Krivenko A, Howland M, Schlachet R, Sajatovic M. Medication Adherence in Patients with Bipolar Disorder: A Comprehensive Review. *CNS Drugs*. 2016 Sep;30(9):819-35.

Lewis KS, Gordon-Smith K, Forty L, Di Florio A, Craddock N, Jones L, Jones I. Sleep loss as a trigger of mood episodes in bipolar disorder: individual differences based on diagnostic subtype and gender. *Br J Psychiatry*. 2017 Sep;211(3):169-174.

Light KJ, Joyce PR, Frampton CM. Description and validation of the Affective Temperament Questionnaire. *Compr Psychiatry*. 2009 Sep-Oct;50(5):477-84.

Liu, Tao, Guiyun Xu, Weicon Lu, Ruoxi Zhang, Kun Chen, Roger S. McIntyre, Kayla M. Teopiz, Kwok-Fai So, e Kangguang Lin. 2021. «Affective Temperament Traits Measured by TEMPS-A and Their Associations with Cognitive Functions among Offspring of Parents with Bipolar Disorder with and without Subthreshold Symptoms». *Journal of Affective Disorders* 283:377–83. doi: 10.1016/j.jad.2021.01.061.

López-Ratón, M., Rodríguez-Álvarez, M. X., Cadarso-Suárez, C., & Gude-Sampedro, F. (2014). OptimalCutpoints: An R Package for Selecting Optimal Cutpoints in Diagnostic Tests. *Journal of Statistical Software*, 61(8), 1–36.

Manoli A, Wright LC, Shakoor S, Fisher HL, Hosang GM. The association between childhood bullying victimisation and childhood maltreatment with the clinical expression of bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2022 Dec 22;158:226-230.

McCarthy, M.J., Gottlieb, J.F., Gonzalez, R., McClung, C.A., Alloy, L.B., Cain, S., Dulcis, D., Etain, B., Frey, B.N., Garbazza, C., Ketchesin, K.D., Landgraf, D., Lee, H.-J., Marie-Claire, C., Nusslock, R., Porcu, A., Porter, R., Ritter, P., Scott, J., Smith, D., Swartz, H.A., Murray, G., 2022. Neurobiological and behavioral mechanisms of circadian rhythm disruption in bipolar disorder: A critical multi-disciplinary literature review and agenda for future research from the ISBD task force on chronobiology. *Bipolar Disord* 24, 232–263.

McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. bipolar disorders. *Lancet*. 2020;396(10265):1841-1856.

McIntyre RS, Calabrese JR. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Curr Med Res Opin.* 2019 Nov;35(11):1993-2005.

Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Mar;68(3):241-51.

Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA, Scott J, McLaren R, Geddes JR, Cipriani A. Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021 Feb 1;78(2):141-150.

Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2020 Jan 18;22(2):6.

Miola A, Alvarez-Villalobos NA, Ruiz-Hernandez FG, De Filippis E, Veldic M, Prieto ML, Singh B, Sanchez Ruiz JA, Nunez NA, Resendez MG, Romo-Nava F, McElroy SL, Ozerdem A, Biernacka JM, Frye MA, Cuellar-Barboza AB. Insulin resistance in bipolar disorder: A systematic review of illness course and clinical correlates. *J Affect Disord.* 2023 Aug 1;334:1-11.

Miola A, Cattarinussi G, Antiga G, Caiolo S, Solmi M, Sambataro F. Difficulties in emotion regulation in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022 Apr 1;302:352-360.

Miola A, Tondo L, Pinna M, Contu M, Baldessarini RJ. Suicidal risk and protective factors in major affective disorders: A prospective cohort study of 4307 participants. *J Affect Disord.* 2023 Oct 1;338:189-198.

Mokkink, L.B., Terwee C. B., Patrick D. L., Alonso, J., Stratford, P. W., Knol, D. L., Bouter, L. M., & De Vet, H. C. W. (2010). The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: An international Delphi study. *Quality of Life Research*, 19(4), 539-549.

Mukherjee S, Coque L, Cao JL, Kumar J, Chakravarty S, Asaithamby A, Graham A, Gordon E, Enwright JF 3rd, DiLeone RJ, Birnbaum SG, Cooper DC, McClung CA. Knockdown of Clock in the ventral tegmental area through RNA interference results in a mixed state of mania and depression-like behavior. *Biol Psychiatry*. 2010 Sep 15;68(6):503-11.

Mutz J. Brain stimulation treatment for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2023 Feb;25(1):9-24.

Natale, V., Esposito, M.J., Martoni, M., Fabbri, M., 2006. Validity of the reduced version of the Morningness–Eveningness Questionnaire. *Sleep and Biological Rhythms* 4, 72–74. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2006.00192.x>

Nguyen D-K, Chan C-L, Li A-HA, Phan D-V, Lan C-H. Decision support system for the differentiation of schizophrenia and mood disorders using multiple deep learning models on wearable devices data. *Health Informatics Journal*. 2022;28(4).

Nielsen RE, Banner J, Jensen SE. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Feb;18(2):136-145.

Nunnally, J.C. and Bernstein, I.H. (1994) *The Assessment of Reliability. Psychometric Theory*

Nurnberger JI Jr, Koller DL, Jung J, Edenberg HJ, Foroud T, Guella I, Vawter MP, Kelsoe JR; Psychiatric Genomics Consortium Bipolar Group. Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2014 Jun;71(6):657-64.

O'Connell KS, Coombes BJ. Genetic contributions to bipolar disorder: current status and future directions. *Psychol Med*. 2021 Oct;51(13):2156-2167.

Otoni GL, Antonioli E, Lara DR. Circadian preference is associated with emotional and affective temperaments. *Chronobiol Int*. 2012 Jul;29(6):786-93.

Palagini, Laura, Giada Cipollone, Umberto Moretto, Isabella Masci, Beniamino Tripodi, Danila Caruso, e Giulio Perugi. 2019. «Chronobiological Dis-Rhythmicity Is Related to Emotion Dysregulation and Suicidality in Depressive Bipolar II

Disorder with Mixed Features». *Psychiatry Research* 271:272–78. doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.056. 66 Palagini, Laura, Mario Miniati, Donatella Marazziti, Lucia Massa, Luigi Grassi, e Pierre A. Geoffroy. 2022. «Circadian Rhythm Alterations May Be Related to Impaired Resilience, Emotional Dysregulation and to the Severity of Mood Features in Bipolar I and II Disorders». *Clinical Neuropsychiatry* 174. doi: 10.36131/cnfioritieditore20220306

Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Dec;209(6):454-459.

Pavan L., *Clinica psichiatrica*, Padova, Cleup, 2006.

Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1992 Aug;149(8):999-1010.

Prieto ML, Schenck LA, Kruse JL, Klaas JP, Chamberlain AM, Bobo WV, Bellivier F, Leboyer M, Roger VL, Brown RD Jr, Rocca WA, Frye MA. Long-term risk of myocardial infarction and stroke in bipolar I disorder: A population-based Cohort Study. *J Affect Disord*. 2016 Apr;194:120-7.

R Core Team (2022) *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna.

R Kelsoe J. Polygenic Polarity in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2023 Mar 1;180(3):177-178.

Radat F. What is the link between migraine and psychiatric disorders? From epidemiology to therapeutics. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Sep;177(7):821-826.

Ratheesh A, Hett D, Ramain J, Wong E, Berk L, Conus P, Fristad MA, Goldstein T, Hillegers M, Jauhar S, Kessing LV, Miklowitz DJ, Murray G, Scott J, Tohen M, Yatham LN, Young AH, Berk M, Marwaha S. A systematic review of interventions in the early course of bipolar disorder I or II: a report of the International Society for Bipolar Disorders Taskforce on early intervention. *Int J Bipolar Disord*. 2023 Jan 3;11(1):1.

Rihmer Z, Akiskal KK, Rihmer A, Akiskal HS. Current research on affective temperaments. *Curr Opin Psychiatry*. 2010 Jan;23(1):12-8.

Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011 Mar 17;12:77.

Rosenblat JD, Brietzke E, Mansur RB, Maruschak NA, Lee Y, McIntyre RS (2015) Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder: evidence, pathophysiology and treatment implications. *J Affect Disord* 188:149–159.

Rosenblat JD, McIntyre RS (2016) Bipolar disorder and inflammation. *Psychiatr Clin N Am* 39:125–137.

Rosenblat JD. Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Oct;236(10):2909-2921.

Rowland T, Perry BI, Upthegrove R, Barnes N, Chatterjee J, Gallacher D, Marwaha S. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. *Br J Psychiatry*. 2018 Sep;213(3):514-525.

Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Apr 26;8(9):251-269.

Salvi V, Ribuoli E, Servasi M, Orsolini L, Volpe U. ADHD and Bipolar Disorder in Adulthood: Clinical and Treatment Implications. *Medicina (Kaunas)*. 2021 May 10;57(5):466.

Schiweck C, Arteaga-Henriquez G, Aichholzer M, Edwin Thanarajah S, Vargas-Cáceres S, Matura S, Grimm O, Haavik J, Kittel-Schneider S, Ramos-Quiroga JA, Faraone SV, Reif A. Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 May;124:100-123.

Seleem, Mohammad A., et al. "The longitudinal course of sleep timing and circadian preferences in adults with bipolar disorder." *Bipolar disorders* 17.4 (2015): 392-402.

Shahyad S, Kheirabadi GR, Jahromi GP, Massaly M. Brain-derived Neurotrophic Factor and High Sensitive C-reactive Protein in Bipolar Depression and Unipolar Depression: The Practical Usage as a Discriminatory Tool. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023 Feb 28;21(1):108-117.

Shi J, Wittke-Thompson JK, Badner JA, Hattori E, Potash JB, Willour VL, McMahon FJ, Gershon ES, Liu C. Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Oct 5;147B(7):1047-55.

Shintani AO, Rabelo-da-Ponte FD, Marchionatti LE, Watts D, Ferreira de Souza F, Machado CDS, Pulice RF, Signori GM, Luzini RR, Kauer-Sant'Anna M, Passos IC. Prenatal and perinatal risk factors for bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 Jan;144:104960.

Sighinolfi, C., Norcini Pala, A., Chiri, L., Marchetti, I., Sica, C., 2010. Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS): Traduzione e adattamento italiano. *Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale* 16, 141–170

Sighinolfi, C., Norcini Pala, A., Chiri, L., Marchetti, I., Sica, C., 2010. Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS): Traduzione e adattamento italiano. *Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale* 16, 141–170

Sinha A, Shariq A, Said K, Sharma A, Jeffrey Newport D, Salloum IM. Medical Comorbidities in Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2018 May 7;20(5):36.

Solé, E., Garriga, M., Valentí, M., & Vieta, E. (2017). Mixed features in bipolar disorder. *CNS spectrums*, 22(2), 134-140.

Song J, Feng P, Zhao X, Xu W, Xiao L, Zhou J, Zheng Y. Chronotype regulates the neural basis of response inhibition during the daytime. *Chronobiol Int*. 2018 Feb;35(2):208-218. doi: 10.1080/07420528.2017.1392550.

Tan MK, Chia EC, Tam WW, McIntyre RS, Zhang Z, Dam VA, Nguyen TT, Do HT, Ho RC, Ho CSH. A Meta-Analysis of Group Cognitive Behavioral Therapy and Group Psychoeducation for Treating Symptoms and Preventing Relapse in People Living with Bipolar Disorder. *Healthcare (Basel)*. 2022 Nov 15;10(11):2288.

Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2021 Feb;23(1):14-23.

Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, Probst M, De Hert M. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry*. 2013 Mar;170(3):265-74.

Velloso FJ, Wadhwa A, Kumari E, Carcea I, Gunal O, Levison SW. Modestly increasing systemic interleukin-6 perinatally disturbs secondary germinal zone neurogenesis and gliogenesis and produces sociability deficits. *Brain Behav Immun*. 2022 Mar;101:23-36.

Visioli C, Tondo L, Miola A, Pinna M, Contu M, Baldessarini RJ. Early sexual or physical abuse in female and male mood disorder patients. *J Psychiatr Res*. 2023 Oct 14;167:125-131.

Walsh MA, Brown LH, Barrantes-Vidal N, Kwapil TR. The expression of affective temperaments in daily life. *J Affect Disord*. 2013 Feb 20;145(2):179-86.

Wang, J., Liu, S., Guo, J., Xiao, R., Yu, J., Luo, X., Xu, Y., Zhao, Y., Cui, Y., Gu, Y., Cai, L., Zhang, B., 2022. Chronotypes, Sleep and Mental Distress Among Chinese College Students: A Cross-Sectional Study. *Front Psychiatry* 13, 883484. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.883484>

Weber Rouget, B., Gervasoni, N., Dubuis, V., Gex-Fabry, M., Bondolfi, G., Aubry, J.-M., 2005. Screening for bipolar disorders using a French version of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ). *J Affect Disord* 88, 103–108.

Wu X, Chen Z, Liao Y, Yang Z, Liang X, Guan N, Gan Z. Are serum levels of inflammatory markers associated with the severity of symptoms of bipolar disorder? *Front Psychiatry*. 2023 Jan 20;13:1063479.

Yan X, Xu P, Sun X. Circadian rhythm disruptions: A possible link of bipolar disorder and endocrine comorbidities. *Front Psychiatry*. 2023 Jan 5;13:1065754.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018 Mar;20(2):97-170.

Zhang CY, Cai X, Guo L, Wang L, Liu Z, Luo XJ, Li M; GeseDNA Research Team; Wang C, Li T, Xiao X. Genetic evidence for the "dopamine hypothesis of bipolar disorder". *Mol Psychiatry*. 2023 Feb;28(2):532-535.

Zimmerman, M., 2012. Misuse of the Mood Disorders Questionnaire as a case-finding measure and a critique of the concept of using a screening scale for bipolar disorder in psychiatric practice. *Bipolar Disord* 14, 127–134. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.00994.x>

Zimmerman, M., 2021. Using Screening Scales for Bipolar Disorder in Epidemiologic Studies: Lessons Not Yet Learned. *J Affect Disord* 292, 708–713. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.06.009>

Zou H, Zhou H, Yan R, Yao Z, Lu Q. Chronotype, circadian rhythm, and psychiatric disorders: Recent evidence and potential mechanisms. *Front Neurosci*. 2022 Aug 10;16:811771. doi: 10.3389/fnins.2022.811771.