

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Prof. Raffaele De Caro

CLINICA PSICHIATRICA

Direttore: Prof.ssa Angela Favaro

TESI DI LAUREA

**Complicanze mediche nei pazienti bipolari: uno
studio di follow up a 3 anni**

Relatore: Prof. Fabio Sambataro

Correlatore: Dott. Alessandro Miola

Laureando: Paolo Lando

Anno accademico 2021-2022

INDICE

RIASSUNTO.....	1
INTRODUZIONE	5
1. Il disturbo bipolare	5
1.1. Definizione	5
1.2. Epidemiologia	6
1.3:Eziopatogenesi.....	9
1.3.1. Genetica.....	10
1.3.2: Fattori ambientali	12
1.3.3: Neurochimica	14
1.4:Clinica	15
1.4.1: Depressione	16
1.4.2.: Mania	17
1.4.3.: Ipomania.....	18
1.4.4.: Comorbidità psichiatriche	19
1.5:Diagnosi	20
1.6:Diagnosi differenziale	22
1.6.1: BD e ADHD.....	22
1.6.2.: BD e Disturbo borderline di personalità	23
1.6.3.: BD e Disturbi dello spettro schizofrenico.....	23
1.7:Terapia.....	24
1.7.1: Mania acuta	24
1.7.2.: Depressione acuta	26
1.7.3.: Mantenimento	26
1.8:Scale di valutazione clinica	27
1.8.1: YMRS	27

1.8.2.: HAM-D	27
1.8.3.: GAF	28
2. Studi sulla prognosi del disturbo bipolare	29
2.1. Ospedalizzazioni e ricorrenze psichiatriche.....	29
2.2. Comorbidità mediche	34
2.3: Ospedalizzazioni internistiche.....	38
SCOPO DELLO STUDIO	41
MATERIALI E METODI	43
1. Disegno di studio.....	43
2. Dati e variabili.....	43
3. Analisi statistiche	45
RISULTATI	47
1. Caratteristiche clinico-demografiche della popolazione.....	49
2. Numero di ricoveri in ambiente psichiatrico	50
3. Numero di ricoveri in ambiente internistico	51
DISCUSSIONE	55
CONCLUSIONI	60
BIBLIOGRAFIA	62

Riassunto

Presupposti dello studio: I pazienti con disturbo bipolare sembrano mostrare un rischio maggiore di affezione per molte patologie somatiche rispetto alla popolazione generale. Inoltre, una coesistente patologia medica non-psichiatrica sembrerebbe portare ad un maggiore rischio di outcome avverso. Pochi studi longitudinali, tuttavia, si sono focalizzati sull'indagine nella popolazione bipolare di fattori di rischio di riospedalizzazione, soprattutto per causa internistica.

Scopo dello studio: L'obiettivo primario che lo studio si è proposto è stato misurare gli end-points mortalità, numero di ricoveri psichiatrici e numero di ricoveri internistici in un pool di pazienti bipolari fenotipizzato per caratteristiche clinico-demografiche. Come secondo obiettivo si sono ricercati i predittori clinico-demografici associati significativamente al numero di ricoveri in SPDC e in ambiente internistico.

Materiali e metodi: È stato eseguito uno studio longitudinale retrospettivo della durata di tre anni su una coorte di 45 pazienti con disturbo bipolare di tipo I, 13 pazienti con disturbo bipolare di tipo II, 2 pazienti ciclotimici e 13 pazienti con disturbo bipolare NAS reclutati presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura (SPDC) della Clinica Psichiatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova dal 2017 al 2019. Questo pool di pazienti è stato successivamente fenotipizzato per caratteristiche cliniche e demografiche. Attraverso la metodica del Forward and Backward Stepwise Selection si sono ricercate le variabili clinico-demografiche che significativamente si associavano ad un numero più alto di ospedalizzazioni psichiatriche e internistiche.

Risultati: Nel pool di pazienti analizzato si sono verificati nel corso del follow up una media di 3.66 ricoveri psichiatrici per paziente (IC 95% = 2.76 - 4.85) e 0.26 ricoveri in ambiente internistico (IC 95% = 0.11 - 0.64). Il numero maggiore di ricoveri psichiatrici si è verificato nei pazienti con disturbo bipolare di tipo I rispetto ai pazienti con disturbo bipolare di tipo II (OR = 0.52, $p < 0.01$) e disturbo bipolare NAS (OR = 0.55, $p < 0.05$). Inoltre si sono registrati la metà dei ricoveri (OR = 0.51, $p < 0.01$) nei pazienti con polarità prevalente maniacale rispetto ai pazienti con polarità prevalente depressiva in ambiente psichiatrico. Si è visto come la conoscenza dello stato di comorbidità con abuso di sostanze sia un fattore protettivo

per ricoveri di tipo medico. Un episodio indice di tipo maniacale, al contrario, è associato ad un maggior numero di ricoveri internistici (OR = 3.29, $p < 0.01$) rispetto ad un episodio indice di tipo depressivo. La maggior significatività ($p < 0.001$) tuttavia si ha per il numero di comorbidità mediche: ogni comorbidità aumenta del 45% la probabilità di essere ricoverati in ambiente internistico.

Conclusioni: Lo studio ha rivelato la presenza di predittori significativi del numero di ricoveri psichiatrici o internistici che contribuiscono ad aumentare la capacità prognostica al momento della dimissione del paziente. Pazienti con un maggior numero di comorbidità mediche o con un episodio indice di tipo maniacale sembrerebbero essere più a rischio di riospedalizzazione internistica e quindi candidabili a controlli medici periodici maggiormente serrati.

Abstract

Background: Patients with bipolar disorder appear to show a greater risk of affection for many somatic diseases than the general population. Furthermore, a coexisting non-psychiatric medical disease leads to a greater risk of adverse outcome. Few longitudinal studies, however, have focused on investigating risk factors for re-hospitalization in the bipolar population, especially for internal reasons.

Aim of the study: The primary aim of the study was to measure the mortality, the number of psychiatric hospitalizations and the number of internist hospitalizations in a pool of bipolar patients phenotyped for clinical-demographic characteristics. The secondary aim was to investigate the clinical-demographic characteristics significantly associated with the number of psychiatric and internist hospitalizations.

Materials and methods: A three-year retrospective longitudinal study was performed on a cohort of 45 patients with type I bipolar disorder, 13 patients with type II bipolar disorder, 2 cyclothymic patients and 13 patients with bipolar NOS recruited from the Psychiatric Diagnosis Service and Care of the Psychiatric Clinic of the Padua Hospital from 2017 to 2019. Through the Forward and Backward Stepwise Selection method, the clinical-demographic variables significantly associated with a higher number of psychiatric and internist hospitalizations were identified.

Results: An average of 3.66 psychiatric hospitalizations per patient (95% CI = 2.76 - 4.85) and 0.26 hospitalizations in an internist setting (95% CI = 0.11 - 0.64) occurred during the follow-up. The higher number of psychiatric hospitalizations occurred in patients with bipolar disorder type I compared to patients with bipolar disorder type II (OR = 0.52, $p < 0.01$) and bipolar disorder NOS (OR = 0.55, $p < 0.05$). Furthermore, half of the hospitalizations (OR = 0.51, $p < 0.01$) were recorded in patients with prevalently manic polarity compared to patients with prevalently depressive polarity in a psychiatric setting. It has been seen that the knowledge of the state of comorbidity with substance abuse is a protective factor for medical hospitalizations. A manic index episode, on the other hand, is associated with a greater number of internist hospitalizations (OR = 3.29, $p < 0.01$) than a

depressive index episode. Each non-psychiatric comorbidity increases the probability of being hospitalized by 45%.

Conclusions: The study revealed the presence of statistically significant predictors of the number of psychiatric or internist hospitalizations that contribute to increasing the prognostic capacity at patient's discharge. Patients with a greater number of medical comorbidities or with a manic index episode would seem to be at higher risk of medic re-hospitalization and therefore eligible for more frequent periodic medical checks

Introduzione

1. Il disturbo bipolare

1.1 Definizione

Il disturbo bipolare, un tempo noto come sindrome maniaco-depressiva, è un'entità patologica psichiatrica a carattere cronico-ricidivante in cui si riscontra la presenza di alterazioni dell'attività psichica a polarità opposta. Si registrano infatti variazioni dell'umore sia nel senso dell'inibizione, con episodi clinicamente indistinguibili dalla depressione maggiore, sia nel senso dell'elazione che possono manifestarsi nei due livelli di ipomania e mania. Correlati a questi episodi si riscontrano sintomi impattanti sulla sfera emotiva, motivazionale, comportamentale, cognitiva e somatica che, se severi, come nel caso dello stato maniacale, possono provocare una sofferenza psicologica importante e una compromissione del funzionamento sociale e lavorativo.

Nessun marcatore ematico ha una sufficiente validità scientifica per essere impiegato nella diagnosi di disturbo bipolare e di altre patologie psichiatriche. Da qui risulta fondamentale individuare le caratteristiche cliniche che portano a distinguere la depressione maggiore dal disturbo bipolare il quale prevede un trattamento farmacologico differente, pena la sua destabilizzazione con possibile switch verso lo stato maniacale, progressione a episodi misti e a cicli rapidi, aumentato rischio di suicidio. Questo è assai complicato per il fatto che nella maggior parte dei casi la polarità di esordio è depressiva (Bobo et al. 2017). La diagnosi dev'essere infatti confermata in presenza di sintomi maniacali o ipomaniacali. Oltre a ciò, una storia di elazione di umore in un contesto di sindrome depressiva maggiore è difficilmente riportata dai pazienti che ne hanno fatto esperienza, anche nel caso l'alterazione dell'umore si sia manifestata in modo spiccato e sostenuto (Perlis et al. 2016).

Il Disturbo Bipolare I (BDI) è la forma più grave e comprende i pazienti che hanno presentato episodi maniacali a piena espressione sintomatologica, con possibile compresenza di sintomi psicotici veri e propri, congruenti o non congruenti, con conseguente spiccata inabilità funzionale e lavorativa. Come detto poc'anzi più frequentemente l'episodio indice rimane comunque depressivo, sebbene non sia richiesto per la diagnosi. Nelle donne il decorso successivo si caratterizza per una prevalenza di recidive depressive, differentemente dagli uomini che presentano una prevalenza maggiore di episodi maniacali (Gogos et al. 2019): molto spesso si riscontrano nel sesso femminile stati misti, una evoluzione verso quadri a cicli rapidi e, rispetto alla controparte maschile, un'alta comorbidità con disturbi dell'alimentazione, attacchi di panico, disturbo post-traumatico da stress, ansia e fobie e, inaspettatamente, abuso di alcohol (Diflorio et al. 2010).

Disturbo Bipolare II (BDII) comprende pazienti che abbiano presentato un episodio depressivo maggiore seguito o preceduto da almeno un episodio ipo-maniacale spontaneo. L'ipomania si caratterizza da un livello di disturbo inferiore, con elezione dell'umore meno intensa e meno duratura che può, per queste caratteristiche, non essere riconosciuta e non diventare oggetto dell'attenzione medica. Potrebbe essere considerato un quadro di gravità intermedia tra Depressione maggiore e BDI tuttavia non può essere classificato in tal modo dal momento che è una patologia psichiatrica autonoma con una specifica clinica, prognosi, e risposta al trattamento (Engstrom et al 2003).

1.2 Epidemiologia

Riportando i dati di uno studio trasversale condotto su 61392 adulti provenienti da 11 paesi di America, Europa, Asia, la prevalenza lifetime del BDI, del BDII e di tutti i disturbi dello spettro bipolare è di 0.6%, 0.4% e 2.4% rispettivamente (Merikangas et al. 2011). Le variazioni della prevalenza tra i diversi Paesi non sono totalmente spiegate ma fattori legati all'etnia, alle diversità culturali, al reddito familiare e ai diversi criteri diagnostici probabilmente potrebbero avere un loro peso sui risultati.

All'opposto è sicuramente dimostrata l'influenza dello stato civile (nubile e celibe) e dello stato occupazionale del soggetto (Merikangas et al. 2011). Mentre le

evidenze di associazione tra schizofrenia ed esposizione ad ambiente urbanizzato sono più forti, l'associazione tra questo e lo sviluppo di disturbo bipolare rimangono incerte. Sembrerebbe però che l'ambiente urbanizzato si associ in modo più forte allo sviluppo di disturbo bipolare con caratteristiche psicotiche. Non si sono riscontrate invece evidenze di associazione con disturbo bipolare senza queste caratteristiche (Kaymaz et al. 2006).

Tuttavia la prevalenza a livello territoriale sembrerebbe essere maggiore. Uno studio condotto da Das et al. (2005) a livello di assistenza sanitaria primaria nei primi anni 2000 su un campione di 1157 pazienti tra i 18 e 70 anni ha individuato che fino al 9.8% dei partecipanti ha avuto uno screening positivo per anamnesi patologica remota e prossima di disturbo bipolare.

Riguardo alla distribuzione per sesso, molti studi hanno riportato una distribuzione sostanzialmente uguale nei bipolari. Altri studi tuttavia hanno identificato una leggera prevalenza di episodi maniacali e quindi di BDI nei maschi e una maggior insorgenza del BDII a polarità prevalente depressiva nelle femmine. Tale evidenza rimane non chiara (Rowland et al. 2018).

L'età di esordio per la maggior parte dei pazienti è stimata essere precedente ai 25 anni. Tuttavia, stando a uno studio di coorte formato da un campione molto numeroso, l'incidenza avrebbe una distribuzione bimodale con un primo picco tra i 15 e i 24 anni e un secondo picco tra i 45 e i 54 anni (Kroon et al. 2013). In ogni caso rimane complesso definire con precisione l'età di esordio considerando la grande latenza di diagnosi e la grande comorbidità con altri disturbi che aumentano il periodo trascorso con diagnosi misconosciuta.

La prevalenza lifetime di comorbidità di ordine psichiatrico o medico negli adulti con disturbo bipolare è stimata essere attorno al 90% (Merikangas et al. 2007). Per esempio il 70-90% dei pazienti con disturbo bipolare presenta i criteri per il disturbo d'ansia generalizzato, per disturbo da ansia sociale o per il disturbo da panico. Il 30-50% invece incontra i criteri per essere classificato in un disturbo da abuso di sostanze o di alcohol, il 25-45% per essere classificato come ADHD (Onyeka et al. 2019). Disturbi di personalità e disturbi del comportamento alimentare, soprattutto di tipo binge-eating, sebbene meno prevalenti rispetto agli altri, rimangono comorbidità importanti. Oltre a questi risultano essere più prevalenti tra le persone con disturbo bipolare rispetto alla popolazione generale la sindrome metabolica

(37% degli affetti da disturbo bipolare) e altre problematiche di ordine medico, soprattutto BPCO ed emicrania. Questo rende la patologia cardiovascolare la più comune causa medica di mortalità prematura nei pazienti bipolari (Vancampfort et al. 2013).

Westman et al. (2013) in uno studio sulla mortalità condotto su 17000 pazienti con disturbo bipolare in Svezia ha riportato che il 38% di tutte le morti fossero causate da malattie cardiovascolari. Nonostante questo risultato, è emerso che i ricoveri ospedalieri per motivi legati a patologie cardiovascolari sono solo lievemente aumentati rispetto alla popolazione generale. Da qui la necessità di aumentare la vigilanza verso la presenza di questi disturbi, forieri di un aumento importante della mortalità (Sinha et al. 2018).

Per il tipico paziente maschio e la tipica paziente femmina l'aspettativa di vita è diminuita di 12.0-8.7 anni e 10.6-8.3 anni, rispettivamente (Kessing et al. 2015). Parzialmente questa diminuzione è da attribuire agli alti tassi di suicidio correlati a questa patologia. Approssimativamente il tasso di morte per suicidio nelle persone con disturbo bipolare è del 0.2- 0.4% per anno e complessivamente l'incidenza di morte per suicidio è 20-30 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Anche il tasso di tentato suicidio è molto alto con un rischio annuale stimato attorno allo 0.9% e un rischio lifetime pari, in alcuni studi, fino al 50% dei pazienti con disturbo bipolare (Schaffer et al 2014). Inoltre molti fattori socio-demografici e clinici possono aiutare a stratificare il rischio di morte per suicidio e il rischio di tentativo di suicidio. Sesso maschile, polarità predominante di tipo depressivo, episodi misti, stato civile non coniugato, pregresso divorzio, sintomi psicotici, familiarità per suicidio, comorbidità con disturbi d'ansia sono tutti fattori che aumentano il rischio di morte per suicidio. Viceversa per quanto riguarda il rischio di tentativo di suicidio, esso è associato maggiormente con il sesso femminile, età giovane all'esordio, storia di abusi fisici durante l'infanzia, alla presenza di cicli rapidi e alla comorbidità con disturbi d'ansia, di personalità e da abuso di sostanze (Dong et al. 2019).

Il carico di costi per la società che questa malattia impone, sia in termini di spesa sanitaria che di perdita di produttività, non è certo basso. Un recente studio Australiano ha riportato infatti che il costo diretto (costi dei trattamenti, servizi ambulatoriali, costi ospedalieri) e indiretto (perdita di produttività, assegni di

invalidità, disoccupazione) lifetime per paziente con BDI e BDII dall'inizio dei sintomi è di 160.671\$ e 94.584\$ (dollari australiani, 2012) rispettivamente, con i costi indiretti nettamente sovrastanti quelli diretti (Parker et al. 2013). Il disturbo bipolare è tra le 5 malattie psichiatriche più invalidanti e inoltre si classifica al diciassettesimo posto tra tutte le patologie mediche come carico di disabilità, espressa in termini di Years Lived with Disability (YLDs) ossia degli anni vissuti con disabilità (Vigo et al. 2016). A sostegno di ciò uno studio condotto negli U.S.A. ha mostrato che tra i pazienti bipolari approssimativamente il 60% erano disoccupati, anche tra quelli che avevano frequentato il college. Inoltre, l'88% dei partecipanti allo studio ha ammesso difficoltà nella ricerca e nello svolgimento della propria mansione dovute proprio alla malattia psichiatrica (Hirschfeld et al. 2003).

1.3 Eziopatogenesi

Il contributo della componente genetica all'eziologia del disturbo bipolare è da tempo identificato con evidenze che stimano l'ereditabilità in un range tra il 70 e il 90% (Gordovez et al. 2020). La concordanza tra i gemelli monozigoti per il disturbo bipolare è stimata attorno al 40-45% e tra il 4-6% per i gemelli eterozigoti (McIntyre et al. 2020). Il Genome-Wide Association Studies (GWAS) è riuscito ad identificare numerosi markers genetici per il disturbo bipolare (prevalentemente si tratta di polimorfismi a singolo nucleotide, o SNPs), di cui però nessuno preso singolarmente, conferisce un rischio assoluto alto per lo sviluppo della patologia. Quindi il contributo poligenico per la patologia è molto forte, mentre gli alleli presi singolarmente hanno un effetto molto piccolo.

Oltre a questo molte di queste varianti alleliche correlano con altre patologie psichiatriche: si parla soprattutto di schizofrenia e di depressione maggiore (Gordovez et al. 2020). Da qui è intuibile non solo un aumento del rischio di sviluppo del disturbo bipolare in parenti di primo grado di individui affetti, ma anche dei disturbi sopracitati, con delle differenze: il disturbo bipolare I è altamente correlato geneticamente con la schizofrenia e il disturbo bipolare II è maggiormente correlato alla depressione maggiore (Stahl et al. 2019).

L'eziopatogenesi, sebbene avente una forte componente genetica, viene comunque identificata in una interazione tra questa e l'ambiente e le ipotesi patogenetiche che ne derivano hanno carattere genetico, biochimico e neuroanatomico e psicosociale.

1.3.1 Genetica

Recentemente, la metanalisi di più grande rilievo riguardante il GWAS risulta essere quella svolta da Stahl et al. nel 2019, condotta su 20352 casi e 31358 controlli di discendenza europea. Questo lavoro ha permesso di identificare in totale 30 loci genetici correlati allo sviluppo del disturbo.

È risultato che questi loci permettono la sintesi di determinate strutture cellulari come: canali ionici, trasportatori di neurotrasmettitori, proteine coinvolte nella plasticità sinaptica, regolatori della secrezione insulinica e mediatori del signalling endocannabinoide (Stahl et al 2019).

Polimorfismi a singolo nucleotide del gene *CACNA1C*, localizzato nel cromosoma 12 e codificante la subunità alfa del canale calcio voltaggio dipendente di tipo L, sono implicati nella eziopatogenesi del disturbo bipolare della schizofrenia e della depressione maggiore. Questo canale è stato identificato come la chiave per il normale sviluppo cerebrale e per la funzione e la connettività neuronale (Gordovez et al. 2020). Le evidenze riguardo gli effetti di questi polimorfismi sono concordi nell'identificare un aumento del signalling intracellulare calcio-dipendente. Quando colpito dal polimorfismo, questo canale può diventare un possibile bersaglio farmacologico, infatti gli LTCC (L-type calcium channel) antagonisti, come il verapamil e la nimodipina, sono stati valutati nel trattamento, spesso in combinazione con stabilizzatori d'umore, per il disturbo bipolare e la loro efficacia nel miglioramento dei sintomi maniacali è stata ampiamente documentata tanto da suggerire un loro utilizzo nella terapia di mantenimento (Kabir et al. 2017).

Il gene *ANK3*, localizzato nel cromosoma 10, codifica una proteina, ankirina-B, coinvolta nella mielinizzazione assonale e nell'assemblamento dei canali sodio voltaggio-dipendenti assonali al citoscheletro: una sua disfunzione sembrerebbe essere coinvolta nella patogenesi. Studi sui topi knock-out rivelerebbero un aumento di ciclici cambiamenti nel comportamento somiglianti al disturbo bipolare e un'elevata risposta alla somministrazione di litio (Gordovez et al. 2020).

Molti studi hanno identificato polimorfismi del gene codificante BDNF associati con la manifestazione del disturbo bipolare, soprattutto se legati ad esperienze stressanti durante l'infanzia. Una comune variante genetica, Val66Met, si è visto essere associata ad una minore maturazione e secrezione dello stesso BDNF ed è stata correlata a specifiche alterazioni neuroanatomiche, dell'umore e del pensiero cognitivo ritrovate nel disturbo bipolare (Rowland et al. 2018). Secondo una metanalisi di 52 studi svolta da Fernandes et al. nel 2015 la ricerca del BDNF periferico può considerarsi inoltre un potenziale biomarker del livello di attività della patologia, negli episodi depressivi e maniacali.

COMT è enzima chiave nella regolazione del catabolismo delle catecolammine e risulta particolarmente importante nella regolazione del signalling della dopamina a livello della corteccia prefrontale. Il polimorfismo Val158Met, che risulta in un abbassamento dell'attività di COMT, è stato associato ad un maggiore rischio per lo sviluppo di disturbo bipolare e una peggiore prognosi (Taylor et al. 2017).

È stato studiato inoltre l'enzima Glicogeno Sintasi Kinasi 3 (GSK3), soprattutto perché molti stabilizzatori d'umore efficaci nel disturbo, tra cui il litio, inibiscono la sua attività. Infatti si è scoperto che questa chinasi e i suoi modulatori chiave, tra cui Wnt, sono alterati nei disturbi dell'umore. È stata dimostrata un'attività aumentata di GSK-3 nel disturbo bipolare con riscontro di effetti come un aumento dell'infiammazione, un aumento dello stress ossidativo, diminuzione del supporto neurotrofico, aumentata apoptosi neuronale e alterazioni del ciclo circadiano (Muneer et al. 2017).

Le alterazioni del ritmo circadiano possono essere considerate tra le più significative manifestazioni della malattia dato che sono presenti non solo durante le fasi acute ma anche durante il periodo eutimico. GSK-3 sembrerebbe essere coinvolta nella fosforilazione di fattori di trascrizione dei geni regolatori del ritmo circadiano (Muneer et al. 2017). Secondo Shi et al. (2008) SNPs in questi geni possono essere associati alla manifestazione del disturbo bipolare. Soprattutto il SNP T3111C al 3' non trascritto del gene CLOCK, un fattore trascrizionale attivo nella regolazione del ritmo circadiano a livello del SCN ipotalamico, è stato associato ad un alto tasso di ricorrenza della fase acuta del disturbo bipolare, ad un aumento degli episodi di insonnia durante gli stati depressivi, ad un aumento della latenza del sonno, ad una diminuzione della totale quantità di sonno e ad

un'aumentata attività serotina (Benedetti et al. 2007). A tal riguardo molti studi, tra cui quello di Giglio et al (2010), hanno dimostrato che pazienti bipolari hanno un cronotipo serotino (o ritmo circadiano ritardato) in un numero di casi maggiore rispetto ai controlli sani.

Per quanto riguarda i livelli di melatonina, Kennedy et al. (1996) li hanno dosati durante gli stati maniacali, depressivi ed eutimici negli affetti da disturbo bipolare trovando livelli significativamente diminuiti rispetto ai controlli sani, indipendentemente dall'umore, rendendo di fatto la melatonina un possibile marker biologico di malattia.

La teoria dello zeitgeber, una delle più importanti nella spiegazione dell'eziologia del disturbo bipolare, parte dall'assunto, ampiamente dimostrato attraverso numerosi studi, che i pazienti bipolari siano irregolari nei momenti che scandiscono la quotidianità. Da qui, la teoria propone una regolarizzazione degli stimoli esterni quali per esempio l'orario della sveglia, l'orario dei pasti, l'orario in cui fare esercizio fisico, l'orario in cui avere interazioni sociali attraverso l'utilizzo di diari valutativi come il Social Rythm Metric (SRM), per determinare una risincronizzazione del ritmo circadiano e conseguentemente una stabilizzazione dei sintomi.

Novità terapeutiche per la regolarizzazione del ritmo sonno-veglia e che si sono dimostrate efficaci nel ridurre la sintomatologia di tipo psichiatrico sono:

1. la terapia “*virtual darkness*”, con occhiali barriera per la luce blu per gli episodi maniacali,
2. la terapia “*midday bright therapy*” correlata ad un aumento della produzione di melatonina notturna per gli episodi depressivi (Gold et al. 2019).

1.3.2 Fattori Ambientali

Gli abusi infantili sono i fattori di rischio ambientali più studiati, con prove di alta qualità a sostegno dell'associazione con il successivo sviluppo della patologia. Una recente metanalisi condotta da Palmier-Claus et al. (2016) è riuscita a appurare una significativa associazione tra lo sviluppo del disturbo bipolare e precedenti maltrattamenti fisici, abusi sessuali ed emotivi. La più alta associazione si è trovata

per gli abusi emotivi, che sono stati riscontrati 4 volte più frequentemente nei casi rispetto ai controlli. Inoltre i tassi più elevati di traumi infantili sono stati ritrovati nei bipolari e negli schizofrenici rispetto agli affetti da depressione unipolare. Questo suggerisce che abusi infantili possano conferire un rischio specifico per lo sviluppo di forme di malattia mentale più severe.

Oltre ad essere un fattore di rischio ben dimostrato, i maltrattamenti infantili risultano essere associati ad un outcome peggiore, specialmente per quanto riguarda la severità e la frequenza degli episodi acuti, la comorbidità con abuso di sostanze, il rischio di suicidio, l'alto BMI. Nonostante ciò, l'anamnesi positiva per abusi infantili non sembra essere correlata con lo sviluppo di sintomi psicotici e con lo sviluppo di BDI rispetto al BDII (Upthegrove et al. 2015).

La relazione ben documentata tra precoci eventi traumatici e alterazioni in regioni cerebrali suscettibili allo stress, per esempio nella corteccia prefrontale, porta a supporre una alterazione di lunga durata della risposta neuroendocrina allo stress trauma-dipendente. In particolare l'alterazione funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è determinante per lo sviluppo di disturbi psichiatrici associati a storia di abusi infantili, sebbene la direzione dell'alterazione non sia coerente nei diversi studi (Monteleone et al. 2020). È stato proposto che il riscontro di ipofunzionalità o differentemente di iperfunzionalità sia da correlare al tempo trascorso dal trauma, alla severità, alla durata e alla tipologia dello stesso.

Un tentativo di spiegazione, oltre ai possibili fattori genetici, è dato dalla "teoria del carico allostatico" secondo cui prolungati e ripetuti eventi traumatici, soprattutto durante i primi anni di vita, possono alterare la capacità di risposta neuroendocrina allo stress della persona.

Le esperienze traumatiche sono alla base della "kindling hypothesis", teoria che spiega l'instaurarsi del disturbo bipolare a seguito della sensibilizzazione del tessuto cerebrale dopo ripetuti stimoli stressogeni. Eventi traumatici sono richiesti per innescare iniziali cicli di episodi affettivi, ma successivi episodi diventano progressivamente meno dipendenti da stressors ambientali e possono manifestarsi autonomamente (Bender et al. 2011). Viene quindi a crearsi una vulnerabilità intrinseca a lungo termine tramite un abbassamento della soglia di stress richiesto per innescare una ricorrenza dell'episodio acuto.

Mentre l'alto livello di comorbidità con l'abuso di sostanze è ampiamente documentato, meno certa è la relazione causa effetto tra l'esposizione a sostanze e lo sviluppo di disturbo bipolare. Tuttavia ci sono crescenti evidenze di come l'uso di cannabis, per esempio, possa agire come fattore di rischio sia per la slatentizzazione di un primo episodio affettivo bipolare, sia per l'aumento del tasso di ricaduta nel disturbo (Rowland et al.2018) agendo di fatto come uno dei possibili stressors all'interno del modello kindling.

Ripetute evidenze suggeriscono come l'attivazione infiammatoria possa contribuire alla patogenesi del disturbo. Alterazioni delle citochine coinvolte nella risposta infiammatoria, ad esempio IL-1, IL-6 e PCR, sono state riscontrate nei pazienti con disturbo bipolare. Si pensa che questa attivazione sia da attribuire in parte allo stile di vita caratteristico di questi pazienti (abitudine tabagica, dieta non adeguata, inattività fisica, traumi, BMI elevato). Oltre a ciò un'attivazione del SI nel disturbo bipolare potrebbe essere dovuta anche a infezioni da parte di patogeni selettivamente associati al disturbo. Per esempio la sieropositività per T. gondii è fortemente associata allo sviluppo di disturbo bipolare. Questa infezione, nel determinare sia un aumento dei livelli di citochine infiammatorie sia cambiamenti nel metabolismo dopaminergico, potrebbe provocare un accelerato deterioramento cognitivo e una più alta probabilità di avere episodi maniacali (Rowland et al., 2018; McIntyre et al., 2020).

1.3.3 Neurochimica

Disfunzioni nelle vie di segnale monoaminergiche in gran parte delle patologie psichiatriche sono ritenute fondamentali nella loro eziopatogenesi, rappresentando di fatto i maggiori target farmacologici.

Il coinvolgimento del neurotrasmettitore dopamina è al centro della patogenesi sia delle fasi maniacali sia di quelle depressive. Ci sono evidenze molto forti che uno stato iperdopaminergico con elevazione della disponibilità recettoriale D2/3, valutata tramite fMRI, a livello sia della corteccia prefrontale, sia dello striato e sia del nucleo accumbens possa portare ad uno stato di mania. Di contro un aumento dell'espressione del trasportatore della dopamina (DAT) può portare all'insorgenza della fase depressiva (Ashok et al. 2017).

Per quanto riguarda il bilancio di serotonina e della noradrenalina, esso è incasellato nell'ipotesi permissiva dei disturbi dell'umore: nel disturbo bipolare si è riscontrata sia nella fase maniacale sia nella fase depressiva un basso livello di serotonina e dei suoi metaboliti. Questo stato basale crea una condizione permissiva per le oscillazioni degli altri neurotrasmettitori, soprattutto noradrenalina e dopamina, potendo creare de facto lo switch tra le fasi maniacali e depressive (Hilty et al. 1999).

1.4 Clinica

La diagnosi del disturbo bipolare è prettamente clinica, con possibili informazioni aggiuntive date dai familiari, dipendentemente dal fatto che nessun biomarker con sufficiente validità diagnostica è disponibile per il disturbo bipolare e per le patologie psichiatriche in genere. Ciò richiede un'attenta valutazione delle caratteristiche degli episodi acuti a diversa polarità affettiva, coerentemente con quanto riportato nei criteri del Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali (DSM-5). Nel DSM-5 viene data importanza al disturbo bipolare e ai disturbi correlati rispetto alle precedenti edizioni in cui erano inseriti all'interno dei disturbi depressivi. Ora, infatti, sono una categoria a sé stante posizionata tra i disturbi dello spettro della schizofrenia e i disturbi depressivi. Questa allocazione è da interpretare come un ponte tra le due classi diagnostiche in termini di sintomatologia, storia familiare e genetica. Gli elementi di base che permettono di riconoscere i disturbi bipolari sono sostanzialmente tre: episodio maniacale, episodio ipomaniacale, episodio depressivo con significativi sintomi subsindromici che sono comunemente presenti tra una fase e l'altra.

La categoria "disturbo bipolare e disordini correlati" nel DSM-5 (Psychiatric American Association. DSM-V, 2013) include le seguenti entità patologiche:

1. Disturbo bipolare I
2. Disturbo bipolare II
3. Disturbo ciclotimico
4. Disturbo bipolare e disturbi correlati indotto da sostanze/farmaci
5. Disturbo bipolare e disturbi correlati dovuti ad altra condizione medica
6. Disturbo bipolare e disturbi correlati con altra specificazione

7. Disturbo bipolare e disturbi correlati senza specificazione

1.4.1 Depressione

Una precoce ed accurata diagnosi del disturbo bipolare è importante per ottimizzare il trattamento e l'outcome. Tuttavia il tempo di latenza dall'insorgenza dei sintomi alla diagnosi per molti pazienti arriva ad essere maggiore di 10 anni (Bobo et al 2017). All'esordio, infatti, la maggior parte dei pazienti bipolari si presenta con un episodio depressivo i cui criteri diagnostici sono gli stessi della depressione maggiore unipolare (MDD) e non verranno qui riportati. Il trattamento fornito in prima istanza risulta quindi errato (McIntyre et al. 2019).

Fiedorowicz et al. (2011) hanno seguito 550 pazienti con diagnosi di depressione maggiore per una media di circa 17.5 anni evidenziando come approssimativamente il 25% dei pazienti abbia in seguito manifestato episodi maniacali o ipomaniacali. Questo si è verificato con una maggiore probabilità in quei pazienti che avevano manifestato sintomi ipomaniacali sotto-soglia al baseline.

Sebbene l'episodio depressivo nella sindrome bipolare non sia caratterizzato da connotazioni patognomiche, possono essere individuati tratti maggiormente associati a questa rispetto alla MDD. Si tratta infatti di un episodio depressivo che più frequentemente può avere caratteristiche atipiche come l'iperfagia, l'ipersonnia e il ritardo psicomotorio (McIntyre et al. 2020). Si riscontra frequentemente anche depressione con caratteristiche miste: in un episodio con caratteristiche miste si ha la compresenza di almeno 3 sintomi della mania, dell'ipomania o della depressione quando il paziente fa esperienza della polarità d'umore opposta. In caso di depressione con caratteristiche miste troveremo manifestazioni come ansietà, agitazione, disforia, irritabilità e diminuzione dell'attenzione sostenuta. Stime sulla prevalenza degli stati misti forniscono una percentuale che varia dal 30 al 70%. Pazienti con stati misti hanno un peggiore outcome rispetto ai pazienti con soli episodi maniacali/depressivi, hanno un'età di insorgenza del disturbo precoce, manifestano un più alto tasso di tentativi di suicidio per via del tono d'umore depresso unito all'iperattività e all'impulsività, hanno più comorbidità con l'abuso di sostanze e rispondono meno al trattamento (Malhi et al. 2019). Altre caratteristiche cliniche che aiutano a distinguere l'episodio depressivo bipolare dalla MDD sono la presenza di psicosi, l'età di esordio precoce, una più alta frequenza degli episodi affettivi, comorbidità con disturbi d'ansia abuso di

sostanze, comorbidità con emicrania e binge eating, non risposta alla monoterapia antidepressiva e anamnesi familiare positiva per disturbo bipolare (McIntyre et al. 2020).

La depressione bipolare è la maggiore causa di morbidità in pazienti con disturbo bipolare, soprattutto parlando di BDII rispetto a BDI. Anche con un trattamento adeguato la depressione bipolare rende conto della maggior parte del tempo passato in uno stato non eutimico e infatti contribuisce per una fetta molto ampia alla perdita di funzionalità psico-sociale e lavorativa a lungo termine (McIntyre et al. 2019). Per questi motivi una grande proporzione dei costi totali e soprattutto indiretti è da attribuire ai sintomi depressivi rispetto ai sintomi maniacali o con caratteristiche miste sebbene questi ultimi abbiano dalla loro un più grande onere in termini di costi diretti per l'alto tasso di ricoveri ospedalieri tra i pazienti con questi sintomi (McIntyre et al. 2019).

Nel 2017 Tondo et al. hanno valutato un campione di 1130 pazienti bipolari trovando che la lunghezza media dell'episodio depressivo fosse di 5.2 mesi, diversamente dall'episodio maniacale medio con durata di 3.5 mesi.

1.4.2 Mania

La mania è un episodio caratterizzato da un'elevazione dell'umore in cui i sentimenti di forza, benessere e potenza vengono esaltati con alterazioni in varie aree del funzionamento: i sintomi sono presenti a livello emotivo, motivazionale, comportamentale, cognitivo e fisico.

L'elevazione dell'umore e la grandiosità sono i sintomi cardine dell'episodio: i soggetti sono esageratamente ottimisti, ilari e con autostima molto alta. L'umore euforico tuttavia è estremamente instabile potendo trasformarsi in ostilità e disforia soprattutto quando qualcuno prova a interferire con i piani d'azione del paziente.

L'iperattività è un segno pressoché costante e l'affaccendamento, a cui non segue la sensazione di stanchezza, si rivela, specie nelle fasi più avanzate, improduttivo. Si ha inoltre in questo contesto una disinibizione di fondo con ricerca di nuove attività spesso ad alto rischio come spese eccessive, gioco d'azzardo e ipersessualità.

L'eloquio è fluido, logorroico, senza pause e ad alta voce e dallo scarso valore informativo. Con l'aggravarsi dell'episodio le frasi perdono di struttura sintattica e l'eloquio diventa frammentario, riflettendo la facile distraibilità e la fuga delle idee.

Il pensiero è alterato nella forma con incoerenza e deragliamenti fino alla fuga delle idee. Si ha anche alterazione del contenuto che si manifesta più spesso con tematiche deliranti congrue all'umore come deliri megalomaniaci. Deliri non congrui all'umore come deliri persecutori possono essere tuttavia presenti. La presenza di deliri è stata documentata in oltre il 50% dei casi. Possibile è anche la presenza di fenomeni dispercettivi come allucinazioni, soprattutto di tipo uditivo.

A livello cognitivo il paziente presenta un'alterazione della funzionalità esecutiva frontale, scarsa memoria a breve termine, con facile distraibilità e bassa capacità di giudizio verso le nuove attività con bassa inibizione.

I sintomi appartenenti alla sfera fisica sono: riduzione del bisogno di sonno e aumento dell'appetito arrivando fino al binge eating con tuttavia un successivo calo ponderale dovuto all'iperattività

L'insight è perlopiù assente, differentemente dagli episodi depressivi, e questo è il principale ostacolo per la compliance del paziente al trattamento e per un possibile suo ricovero (Kendler et al., 2016; Bobo et al., 2017).

1.4.3 Ipomania

L'ipomania è caratterizzata dalla stessa polarità d'umore e dallo stesso tipo di sintomatologia dell'episodio maniacale tuttavia presenta delle differenze. La durata dell'episodio per rientrare nei criteri diagnostici può essere inferiore (4 giorni contro i 7 giorni dell'episodio maniacale), la severità dei sintomi è più lieve tanto da non causare una perdita marcata di funzionalità sociale e lavorativa e non vi è presenza di sintomi psicotici. (Bobo et al. 2017)

1.4.4 Comorbidità psichiatriche

Parlando della comorbidità con l'abuso di sostanze, nonostante molte evidenze sostengano che questo segua l'insorgenza del disturbo bipolare, la direzionalità temporale rimane incerta. Stime riguardo la comorbidità lifetime per abuso di sostanze nel BD variano da una prevalenza del 6% al 69% per l'abuso di alcohol e da una prevalenza del 14% al 60% per abuso di stupefacenti. La prevalenza di comorbidità per abuso di alcohol tuttavia è sempre maggiore al 30% nella maggior parte degli studi. La comorbidità più alta si ha negli uomini, dove è presente un'associazione 2 volte più forte rispetto alle donne bipolari (Krishnan et al. 2005) anche se diversi studi hanno smentito questa disproporzione (Diflorio et al. 2010). Le complicazioni che si riscontrano più frequentemente riguardano un tasso più alto di episodi misti e cicli rapidi, recupero prolungato, più alta comorbidità con patologie mediche come insufficienza epatica, tassi più alti per tentativo di suicidio e suicidio (Krishnan et al. 2005).

Da uno studio che ha coinvolto 337 soggetti affetti da un disturbo affettivo maggiore volto ad esaminare la relazione clinica e familiare tra l'alcolismo e il suicidio è emerso che soggetti bipolari e alcolisti hanno una prevalenza lifetime del 38,4% per tentativo di suicidio quando i soggetti bipolari senza storia di alcolismo hanno una prevalenza lifetime del 21,7%. Ancora, se è presente una familiarità di primo grado positiva per alcolismo e suicidio, la prevalenza lifetime di tentativo di suicidio negli affetti da disturbo bipolare arriva al 40.7% quando in assenza di familiarità si attesta attorno al 20% (Potash et al. 2000).

Tra le comorbidità del disturbo bipolare i disturbi d'ansia sono secondi per frequenza solo all'abuso di sostanze. La comorbidità con disturbo d'ansia nel disturbo bipolare può impattare nel decorso clinico e nella risposta al trattamento del paziente. Yapici et al. (2018) hanno trovato nel loro studio una prevalenza lifetime di comorbidità con disturbi d'ansia del 40.5% con, in ordine di frequenza decrescente, la presenza di: disturbo da panico, disturbo da ansia generalizzata, disturbo da ansia sociale e OCD. Nel BD la comorbidità con disturbi d'ansia si associa più spesso a disturbo bipolare di tipo II, ad un'insorgenza del disturbo precoce, alla comorbidità aggiunta con ADHD e abuso di sostanze, ad un aumento della severità dei sintomi e ad un outcome avverso.

Altri disturbi psichiatrici che si possono incontrare in comorbidità con BD sono: binge eating, ADHD, disturbo di personalità tipo borderline (Krishnan et al. 2005).

Joslyn et al. (2016) hanno svolto una meta-analisi per identificare gli end-points specifici di outcome sfavorevole in pazienti con età di esordio precoce di malattia: si è visto come questi ultimi sono più soggetti ad un inizio ritardato del trattamento e ad una comorbidità maggiore con tentativi di suicidio, disturbo d'ansia e abuso di sostanze.

1.5 Diagnosi

La diagnosi, essendo prevalentemente clinica, non prevede alterazioni di esami di laboratorio. Infatti vanno esclusi disturbi dell'umore indotti da sostanze ordinando un esame tossicologico. Inoltre il dosaggio degli ormoni tiroidei andrebbe verificato per escludere manifestazioni umorali tiroide-dipendenti.

Nella diagnosi di disturbo bipolare è molto frequente la diagnosi errata (falso positivo) e la mancata diagnosi (falso negativo). Questo è vero a partire dal fatto che l'episodio che porta il paziente all'attenzione del medico è nella maggior parte dei casi depressivo, e senza l'indagine retrospettiva di sintomi maniacali e ipomaniacali o l'utilizzo di diari dell'umore è possibile mancare la diagnosi di BD. Inoltre certe comorbidità psichiatriche del disturbo depressivo maggiore come il disturbo di personalità borderline sono predittive di una sovradiagnosi del disturbo bipolare (Bobo et al. 2017).

I criteri del DSM-5 per fare diagnosi dei principali sottotipi di disturbi dello spettro bipolare sono:

Disturbo bipolare I:

- A. Sono soddisfatti i criteri per almeno un episodio di tipo maniacale
- B. Il verificarsi di questo episodio non è meglio spiegato da 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

- C. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

Disturbo bipolare 2

- A. Sono soddisfatti i criteri per almeno un episodio di tipo ipomaniacale e per almeno un episodio depressivo maggiore
- B. Non si è mai verificato un episodio maniacale
- C. 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.
- D. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

Disturbo ciclotimico

- A. Per almeno due anni (almeno 1 nei bambini e negli adolescenti) ci sono stati numerosi periodi con sintomi ipomaniacali che non soddisfano i criteri per un episodio ipomaniacale e numerosi periodi con sintomi depressivi che non soddisfano i criteri per un episodio depressivo maggiore.
- B. Durante questo periodo di 2 anni (1 anno nei bambini e negli adolescenti), i periodi ipomaniacali e depressivi sono stati presenti per almeno metà del tempo e l'individuo non è stato senza sintomi per più di 2 mesi.
- C. Non sono mai stati soddisfatti i criteri per un episodio depressivo maggiore, maniacale o ipomaniacale.
- D. I sintomi del criterio A 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.
- E. I sintomi non sono attribuibili agli effetti fisiologici di un farmaco o di una sostanza o a un'altra condizione medica.
- F. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

1.6 Diagnosi differenziale

Le patologie che più spesso entrano in diagnosi differenziale con il disturbo bipolare sono: disturbo depressivo maggiore, ADHD, disturbo borderline di personalità, disturbo da abuso di sostanze, schizofrenia. (McIntyre et al. 2020) La diagnosi differenziale col disturbo bipolare include entità patologiche mentali caratterizzate da impulsività, instabilità d'umore, ansia, disfunzionalità cognitiva, depressione e psicosi.

1.6.1 BD e ADHD

ADHD ha tipicamente un esordio infantile ed è sicuramente caratterizzato da deficit di attenzione e iperattività motoria e da una disfunzione sociale e scolastica con prevalenza nella popolazione generale stimata al 4-7%. La diagnosi differenziale è basata infatti sull'età precoce di insorgenza del disturbo e sull'assenza di psicosi e episodi affettivi (McIntyre et al. 2020). È possibile però la presenza di ADHD dell'adulto con prevalenza stimata attorno al 2.5%: la sintomatologia in questo caso ha uno spettro più ampio con possibile presenza di alterazioni dell'umore (Salvi et al. 2021).

Molti sintomi presenti nel ADHD sono condivisi nel disturbo bipolare, particolarmente durante gli episodi di elazione dell'umore. Per esempio l'impulsività è comunemente trovata nei due disturbi ma negli episodi maniacali essa si caratterizza da aumentata autostima o grandiosità e da sottostima dei rischi. Inoltre la deprivazione del sonno nel ADHD è accompagnata da stanchezza, cosa che non succede nelle fasi maniacali del BD in cui si ha un aumento dell'energia. Il disturbo bipolare ha un andamento episodico e oscillante con fasi chiaramente differenti le une dalle altre. Al contrario il ADHD ha una sintomatologia stabile nel tempo (Salvi et al. 2021).

Bisogna prestare attenzione alla manifestazione dei due disturbi in comorbidità, specialmente se l'insorgenza del disturbo bipolare è in età giovane (McIntyre et al. 2020).

In uno studio svizzero svolto su 138 pazienti bipolari, circa il 50% di questi presentavano uno screening positivo nel Adult ADHD Self-Reported Scale.

Tuttavia un'analisi approfondita ha riportato una vera comorbidità nel 20% dei pazienti bipolari suggerendo appunto una sintomatologia sovrapponibile tra i due disturbi che in ultima analisi porta all'aumento dei falsi positivi. I pazienti bipolari in comorbidità con ADHD, in conformità con altri studi svolti, hanno dimostrato di avere un'età di esordio precoce, un più alto rischio di disturbo da abuso di sostanze o di alcohol rispetto ai soggetti con solo disturbo bipolare (Perroud et al. 2014)

1.6.2 BD e disturbo borderline di personalità

Entrambi i disturbi possono presentarsi con alterazioni dello stato dell'umore, deliberato autolesionismo, suicidio, aumentata impulsività e disinibizione in attività ad alto rischio come per esempio abuso di droghe, spese eccessive e attività sessuali. Il disturbo di personalità borderline può portare a false diagnosi di disturbo bipolare di tipo II per la somiglianza con gli episodi ipomaniacali che sono di gravità più lieve, di durata più breve e senza sintomi psicotici rispetto all'episodio maniacale del disturbo bipolare di tipo I (Bayes et al 2019). Infatti il disturbo borderline esibisce un'instabilità affettiva in forma di rapidi cambiamenti dell'umore con accentuazione dell'ansia che possono portare ad una disfunzione dei rapporti interpersonali (McIntrye et al. 2020). La presenza di momenti ad umore irritabile, episodi a caratteristiche miste e cicli ultra-rapidi nel disturbo bipolare di tipo II potrebbe rendere la diagnosi differenziale difficile (Bayes et al 2019).

1.6.3 BD e disturbi dello spettro Schizofrenico

La diagnosi differenziale risulta difficoltosa in particolare durante il primo episodio perché entrambe le condizioni possono presentare sintomi psicotici e disturbi dell'umore. Se seguiti longitudinalmente però, i pazienti con disturbi dello spettro schizofrenico esibiscono sintomi psicotici come principale presentazione clinica in assenza di particolari cambiamenti dell'umore e con una significativa disfunzione della sfera psicosociale (McIntrye et al. 2020).

1.7 Terapia

Il trattamento del disturbo bipolare ha generalmente 2 fasi: una inerente alla gestione degli episodi acuti (maniacali, ipomaniacali e depressivi) e l'altra inerente al mantenimento dell'eutimia inter-episodica e alla prevenzione delle recidive degli episodi acuti. Altri obiettivi da tenere in considerazione nell'impostazione del trattamento sono: normalizzazione dei ritmi circadiani, prevenzione e trattamento delle comorbidità psichiatriche e mediche, miglioramento della qualità di vita percepita, riduzione del tasso di suicidio (Bobo et al. 2017).

Una più grande attenzione verso la salute organica nel disturbo bipolare deve essere prioritizzata data la grande comorbidità medica di questo disturbo. Nell'instaurare un trattamento efficace si devono tenere infatti in considerazione fattori come la frequente assenza di attività fisica del paziente, dieta inadeguata, abitudine al fumo e all'uso di sostanze, l'alto BMI, gli effetti avversi a breve e a lungo termine della terapia farmacologica (McIntrye et al. 2020). Le principali modalità di trattamento per il disturbo bipolare comprendono infatti farmacoterapia (fondamentale nella fase acuta), psicoterapia, terapia elettroconvulsivante e modifica dello stile di vita (McIntrye et al. 2020).

1.7.1 Mania acuta

In ambito acuto il paziente potrebbe presentare sintomi come agitazione, comportamenti violenti e psicosi. In questi casi il principale obiettivo è controllare il comportamento pericoloso con farmacoterapia basata sull'uso di benzodiazepine e antipsicotici e rivalutare in seguito il paziente (Bobo et al. 2017). L'esperienza clinica suggerisce un trattamento con formulazioni orali o inalatorie. La loxapina inalatoria ha il beneficio di avere un assorbimento polmonare con un rapido trasferimento alla circolazione sistemica, presentandosi come una valida prima opzione di trattamento (Pacchiarotti et al. 2020).

Quando la mania acuta porta il paziente all'attenzione del medico, spesso è richiesta l'ospedalizzazione.

I farmaci somministrabili in questa fase sono antipsicotici e stabilizzatori dell'umore come litio, valproato, carbamazepina (McIntrye et al. 2020). I farmaci

vengono scelti sulla base della severità sintomatologica (utile è la terapia combinata con antipsicotico e stabilizzatore d'umore in caso di aumentata gravità), della presenza di psicosi, della risposta passata ai singoli farmaci, delle comorbidità psichiatriche e mediche e della volontà del paziente. In occasione di un episodio maniacale la terapia con antidepressivi deve essere interrotta.

Gli antipsicotici (ad es. quetiapina, ziprasidone, asenapina) sono consigliati in particolare se la mania si accompagna a sintomi psicotici, ma possono essere somministrati anche senza. Hanno un'insorgenza di effetto più precoce rispetto agli stabilizzatori dell'umore e sono preferiti nella fase acuta. Oltre a questo, la loro somministrazione in terapia cronica porta numerosi effetti avversi come aumento di peso, squilibri metabolici, iperprolattinemia, acatisia, discinesie tardive, prolungamento del QT (Bobo et al. 2017).

Il litio è uno stabilizzante d'umore che può essere somministrato anche nella depressione bipolare, tuttavia senza chiare evidenze in quest'ultimo caso. Predittori di scarsa risposta al trattamento sono la presenza di cicli rapidi, caratteristiche miste degli episodi e la presenza di psicosi. Necessita di monitoraggio della concentrazione plasmatica efficace che deve essere compresa tra 0.6 e 0.8 mEq/L. Dosi superiori possono portare a tossicità e devono essere evitate soprattutto nell'anziano: un peggiore outcome psichiatrico in questo gruppo di pazienti potrebbe infatti essere attribuito ad una minor concentrazione farmacologica plasmatica. Ha un effetto anti-suicidio nei pazienti.

Il valproato è preferito nella mania dominata da umore irritabile/ disforico, in caso di episodi misti, cicli rapidi e comorbidità con abuso di sostanze. Da segnalare sono epatotossicità e teratogenicità dose dipendente se somministrato nel primo trimestre di gravidanza.

La carbamazepina è un farmaco di seconda linea utilizzata per trattare la mania acuta che non risponde al litio. Presenta problematiche legate all'interazione farmacologica con i substrati del citocromo P450 isoforma 3A4, allo sviluppo di discrasie ematiche e al possibile sviluppo di sindrome di Steven-Johnson (Pacchiarotti et al. 2020, McIntyre et al. 2020, Bobo et al. 2017).

1.7.2 Depressione acuta

Generalmente è gestita a livello ambulatoriale. L'ospedalizzazione psichiatrica si ha nei casi in cui vi è rischio di suicidio oppure quando la funzionalità del paziente è ridotta al punto che non può più prendersi cura di sé stesso.

I farmaci approvati dalla FDA sono solamente 4, altri trattamenti possibili sono spesso utilizzati off-label (Bobo et al. 2017). La cariprazina è un antipsicotico di seconda generazione che ha mostrato una grande efficacia nel trattamento della depressione bipolare acuta senza rilevanti problemi di tollerabilità. Il lurasidone è un antipsicotico di seconda generazione usato in prima linea e non comporta un significativo aumento di peso. La quetiapina è usata in prima linea per il trattamento della depressione bipolare di tipo I e di tipo II ed è dimostrata la sua capacità di prevenire la ricorrenza di depressione ed episodi maniacali, tuttavia il suo uso comporta aumento di peso, effetti metabolici e sedazione. La combinazione di olanzapina e fluoxetina è efficace nel trattamento della depressione nel disturbo bipolare I, ma il rischio clinicamente significativo di aumento di peso e alterazioni del metabolismo deve essere preso in considerazione (McIntyre et al. 2020).

L'uso di antidepressivi (soprattutto bupropione e antidepressivi della classe SSRI) può rivelarsi utile se associato alla terapia con stabilizzatori dell'umore. Tuttavia possibili rischi dell'uso di antidepressivi nel disturbo bipolare includono switch allo stato maniacale e aumento della frequenza degli episodi di alterazione dell'umore fino allo sviluppo di cicli rapidi. Per la maggior parte de pazienti con disturbo bipolare di tipo I e II la somministrazione in monoterapia di antidepressivi dovrebbe essere evitata (Bobo et al. 2017).

1.7.3 Mantenimento

L'obiettivo della terapia di mantenimento è prevenire ricorrenze degli episodi acuti assicurando un funzionamento sociale e lavorativo adeguato. Il paziente in questo setting deve essere istruito sul riconoscere i prodromi che possono precedere l'insorgenza di una fase acuta ed evitare i trigger che possono scatenarla.

La maggior parte degli antipsicotici (ad es. risperidone e aripiprazolo) e il litio sono efficaci nel ridurre la ricorrenza di episodi maniacali. Il litio, la lamotrigina, la

quetiapina e l'olanzapina si sono dimostrati invece efficaci nel ridurre la ricorrenza degli episodi depressivi anche se il litio rimane più efficace nel prevenire le ricorrenze maniacali. La terapia combinata rispetto alla monoterapia si è rivelata più efficace. Si è inoltre dimostrato efficace un approccio psicoterapeutico (ad es. cognitivo comportamentale) combinato alla terapia farmacologica.

Molte delle opzioni terapeutiche di mantenimento sono associate a potenziali effetti avversi nel lungo termine. Per esempio il trattamento con il litio nel lungo termine potrebbe dare problemi di ipotiroidismo (che può portare ad un aumento di peso e ad alterazioni del profilo metabolico), diabete insipido nefrogenico e problemi di funzionalità paratiroidea. Al trattamento a lungo termine con antipsicotici atipici devono essere aggiunti controlli del peso corporeo, della glicemia a digiuno, del profilo lipidico e del sistema neuromuscolare nel sospetto di discinesia tardiva (Bobo et al., 2017, McIntrye et al., 2020)

1.8 Scale cliniche di valutazione

Le scale cliniche di valutazione sono utilizzate dal personale sanitario per definire la severità dei sintomi e monitorare gli stessi durante il decorso della malattia, controllando così la risposta alla terapia. Le più usate sono la Young Mania Rating Scale (YMRS), la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) e la Global Assessment of Functioning (GAF)

1.8.1 YMRS

La Young Mania Rating Scale è composta da un questionario di che il clinico specialista deve sottoporre al paziente con una durata totale del processo di 15 – 20 minuti. La YMRS consiste di 11 domande che hanno lo scopo di indagare i sintomi principali dell'episodio maniacale: umore, attività motoria, ipersessualità, ritmo circadiano, irritabilità, eloquio, fuga di idee, grandiosità, comportamento aggressivo, apparenza fisica e insight. Indagati sono anche i possibili sintomi psicotici, come per esempio iperreligiosità, paranoia, idee di riferimento, deliri e allucinazioni. Sette aree sono valutate con un punteggio da 0 a 4 mentre le rimanenti 4 (irritabilità, eloquio, contenuto del pensiero, e comportamento aggressivo) sono

valutate con un punteggio da 0 a 8. Un chiaro cut-off non è stato trovato, tuttavia la tendenza è considerare la presenza di mania a 8-12 punti e la presenza di mania severa sopra i 30 punti (Miller et al. 2009)

1.8.2 HAM-D

La Hamilton Depression Rating Scale consiste in un questionario della durata di 20-30 minuti con 21 argomenti relativi ai sintomi della depressione. Gli aspetti che sono indagati dalla scala di valutazione sono: umore depresso, senso di colpa, ideazione suicidaria e tentativi di suicidio, insonnia, attività e capacità di lavoro, ansietà, sintomi somatici, ipocondria, perdita di peso, depersonalizzazione, sintomi ossessivi, sintomi paranoici, insight e variazione sintomatologica durante il giorno. I risultati della scala variano da 0 a 4 per 11 argomenti e da 0 a 2 per i rimanenti 10. Una variante della scala consiste di 17 argomenti, escludendone di fatto 4: sintomi paranoici, sintomi ossessivi, variazioni giornaliere e depersonalizzazione. Non c'è un chiaro cut-off ma da 8 punti si può considerare una depressione lieve, da 16 a 17 punti una depressione moderata e una depressione severa da 24 a 26 punti. I limiti di questa scala sono la non inclusione nei criteri di anedonia e dei sintomi atipici quali ipersonnia e iperfagia (Rohan et al. 2016)

1.8.3 GAF

La Global Assessment of Functioning fornisce una misura del funzionamento occupazionale e psicosociale del paziente attraverso un punteggio che arriva fino a 100 che corrisponde ad un funzionamento totale. Dal punteggio di 91 a 100 non si riscontrano sintomi che invece iniziano a manifestarsi al di sotto di 70.

2. Studi sulla prognosi del Disturbo Bipolare

Un argomento tuttora complesso è quello che riguarda il rischio di ospedalizzazione medica o psichiatrica dei pazienti bipolari: infatti le informazioni su come questo rischio possa correlarsi a determinate variabili clinico-demografiche come il sesso, le comorbidità mediche, la polarità prevalente, la tipologia di BD e la combinazione terapeutica sono ancora limitate.

2.1 Ospedalizzazioni e ricorrenze psichiatriche

La prognosi a lungo termine del disturbo bipolare può variare da una duratura remissione ad un decorso cronico con frequenti ricorrenze che richiedono un ricovero. Sebbene nelle ultime due decadi sono stati apportati dei miglioramenti nella terapia farmacologica e non farmacologica, più del 50% dei pazienti fa esperienza di una ricorrenza entro 2 anni e il 90% dei pazienti ha almeno un altro episodio affettivo aggiuntivo lifetime (Tundo et al. 2018). Per aumentare la capacità prognostica e migliorare la scelta della combinazione terapeutica nel disturbo bipolare degli studi hanno ricercato dei predittori che a lungo termine potessero associarsi alle ricorrenze o ricadute degli episodi affettivi nel disturbo bipolare.

De Dios et al. (2012) hanno svolto uno studio di follow-up durato 5 anni su una coorte di 225 pazienti bipolari sul territorio (168 BDI e 57 BDII) di cui 163 in eutimia e 62 con sintomi sub-sindromici. L'obiettivo primario di questo studio è stato analizzare l'influenza dei sintomi affettivi sub-sindromici sul tempo di ricorrenza o ricaduta. L'ipotesi dello studio era che pazienti con sintomi sub-sindromici ritornassero ad avere un episodio affettivo maggiore in modo significativamente più rapido rispetto ad individui completamente asintomatici al baseline. È da precisare come lo studio abbia evidenziato un aumento delle ospedalizzazioni e un maggiore stress psicosociale nel BDI rispetto al BDII. I risultati hanno mostrato come il 50% dei pazienti eutimici sono rimasti asintomatici per 109 settimane a confronto con 34 settimane registrate nel 50% dei pazienti sub-sindromici (mediana del periodo eutimico). Inoltre il tempo di ricorrenza si è dimostrato essere significativamente inferiore nei bipolari stratificati per numero di episodi affettivi lifetime maggiore di 10.

Sebbene tre quarti dei pazienti sub-sindromici soffrivano di sintomi depressivi al baseline, le percentuali di ricorrenze depressive e maniacali sostanzialmente combaciavano. Questo potrebbe essere dovuto all'uso di antidepressivi nel trattamento di sintomi depressivi sotto-soglia, fattore di rischio per la manifestazione di episodi ipomaniacali e maniacali, anche se nella coorte sono sempre stati utilizzati in combinazioni con stabilizzatori d'umore.

Perlis et al. (2006) hanno svolto uno studio di follow up durato 24 mesi su una coorte di circa 1500 pazienti bipolari partecipanti allo studio multicentrico STEP-BD. Dallo studio è emerso come la presenza di un disturbo d'ansia o un disturbo da abuso di sostanze in anamnesi patologica remota non sia significativamente associato con il rischio di ricorrenza. Tuttavia, un disturbo da abuso di sostanze al baseline è significativamente correlato ad un aumento di ricorrenza di episodi maniacali ma non depressivi. Differentemente un disturbo d'ansia in comorbidità è significativamente associato ad un aumento del rischio di ricorrenze depressive ma non di quelle maniacali.

Diversi studi hanno dimostrato come la polarità dell'episodio indice possa predire differenze nel decorso della malattia e nella prognosi. La polarità d'esordio nei due terzi dei casi è, come già descritto, quella depressiva ed è più associata al sesso femminile. In aggiunta, questi studi hanno dimostrato come l'esordio depressivo sia correlato ad un aumento del numero di ricorrenza degli episodi affettivi, che sono a polarità prevalente depressiva, ad una maggior cronicità e comorbidità con disturbi d'ansia, ad un aumentato rischio di suicidio e ad una maggior frequenza di stati misti. Da altri studi, come Baldessarini et al (2013), è emerso come nella malattia con episodio indice maniacale si abbiano più frequentemente ospedalizzazioni, ricorrenze maniacali e sintomi psicotici. Meno certo è il decorso del paziente con episodio indice di tipo misto. In diversi studi è emerso come questa polarità d'esordio sia caratterizzata da un basso tasso di remissioni, un aumento di episodi depressivi e soprattutto misti, alti tassi di tentativo di suicidio, abuso di sostanze e comorbidità psichiatriche e mediche e una risposta deficitaria alla terapia (Tundo et al 2015).

Lo scopo dello studio longitudinale di Tundo et al. (2015) è stato esaminare le caratteristiche del decorso di una grande coorte di pazienti con BDI e BDII in comunità di cui retrospettivamente si sono classificati gli episodi indice: depressivo,

maniacale, misto. Da questo studio è emerso come i pazienti con una polarità iniziale depressiva hanno un maggior probabilità di essere classificati successivamente come BDII, dimostrando quindi minori tassi di psicosi e un decorso cronico confermando gli studi di letteratura. Inoltre la polarità depressiva all'esordio si è dimostrata essere un fattore protettivo per l'insorgenza di sintomi psicotici nel contesto di BDI. L'insorgenza con caratteristiche miste conferma l'outcome negativo emerso dai precedenti studi, soprattutto quando non è riconosciuta ed è trattata con farmaci antidepressivi in monoterapia.

Il National Institute of Mental Health-Collaborative Depression Study (CDS) ha stabilito che i pazienti con BDI manifestano sintomi affettivi durante il 47% del tempo, mentre gli individui con BDII li manifestano nel 54% del tempo. È stata anche riportata una predominanza dei sintomi depressivi sui sintomi ipomaniacali e maniacali (32% del tempo nel BDI, 50% del tempo nel BDII) (De Dios et al. 2010).

Un altro ostacolo al miglioramento della prognosi è la perdita di aderenza terapeutica. Dati riassunti da vari studi sostengono che il tasso di non aderenza terapeutica nel disturbo bipolare si attesta tra il 20 e il 70%. La non aderenza terapeutica comporta per il paziente un aumento di precoci tentativi suicidio, un più basso outcome e una più bassa qualità di vita, un aumento della frequenza di ricorrenze e ospedalizzazioni con un correlato aumento dei costi diretti (Li et al. 2014).

Li et al. (2014) hanno svolto uno studio di follow up durato 2 anni su una coorte di pazienti bipolari dimessi da un precedente ricovero psichiatrico. Da questo studio è emerso come i pazienti con BDII abbiano una migliore aderenza terapeutica e una minore frequenza di ricorrenza rispetto ai pazienti con BDI. Questi dati sono in contrasto con altri studi passati. Questi dati potrebbero essere dovuti al fatto che i pazienti BDII hanno un insight più completo rispetto ai pazienti BDI e hanno un maggior supporto familiare che porta ad avere una più alta aderenza terapeutica. L'essere disoccupati è un altro fattore che contribuisce fortemente alla maggior probabilità di ricorrenza. Un fattore protettivo invece è stato identificato nel livello di istruzione che probabilmente aiuta a modificare l'insight del paziente verso la malattia.

Tundo et al. (2018) hanno svolto uno studio su una coorte di 266 pazienti BDI e BDII sul territorio seguendoli con un follow up di 4 anni. Lo studio innanzitutto ha trovato un alto tasso di ricorrenza nel campione analizzato: il 64% della coorte reclutata ha avuto almeno un nuovo episodio affettivo durante il follow up durato 4 anni. Questo alto valore può essere spiegato dalla durata del follow-up, che è elevata in questo studio. Significativamente correlato alla presenza di almeno un episodio affettivo durante il follow-up è il numero di episodi precedenti al reclutamento e soprattutto degli episodi depressivi. Dal modello è anche emerso come altre variabili clinico-demografiche possano correlarsi ad un' aumentata frequenza degli episodi durante il follow-up. Queste sono: sesso femminile, presenza di episodi misti prima del reclutamento ed età avanzata. Tuttavia non sono state trovate associazioni, in conflitto con i precedenti studi, con variabili come l'età all'insorgenza del disturbo, il sottotipo di BD, la presenza di psicosi, la polarità di insorgenza e l'abuso di sostanze. Ancora, confronti tra pazienti trattati con antidepressivi e pazienti trattati con altri farmaci non hanno evidenziato cambiamenti nel numero di ricorrenze.

Etain et al. (2020) hanno svolto un follow-up di 3 anni su una coorte di 1135 soggetti bipolari sul territorio, di cui 630 con BDI e 505 con BDII. Lo scopo dello studio era individuare le variabili predittive di un minor tempo alla prima ricorrenza differenzialmente per BDI e BDII. Dallo studio è emerso come gli affetti da BDII abbiano un maggiore rischio di ricorrenza durante il follow-up. La prima ricorrenza depressiva è stata osservata più precocemente negli affetti da BDII mentre la prima ricorrenza ipomaniacale o maniacale è stata osservata più precocemente nei pazienti BDI. Nei pazienti BDII si è trovata un'associazione tra il tempo alla prima ricorrenza e un'età più giovane di insorgenza del disturbo. Nel BDI un maggior carico di farmaci psicotropi in terapia può influire sul tempo di ricorrenza.

Baldessarini et al. (2011) in un pool di 928 pazienti con BDI ha indagato l'associazione tra la polarità prevalente degli episodi affettivi con altri fattori clinici. Nei pazienti con polarità prevalentemente depressiva si è riscontrata una lunga latenza per la diagnosi, un primo episodio depressivo, maggiori tentativi di suicidio. Pazienti con polarità maniacale hanno dimostrato la presenza di un primo episodio di polarità maniacale e psicosi, una più alta istruzione, una familiarità per malattia psichiatrica più grande e un maggiore comorbidity con abuso di sostanze.

Il disturbo bipolare è associato ad elevati costi diretti per i pazienti ospedalizzati e ricerche aggiuntive per identificare i fattori di rischio che portano a ospedalizzazione sono necessarie per una gestione più efficiente delle risorse sanitarie. Pochi studi infatti hanno esaminato i possibili predittori di ospedalizzazione psichiatrica nei pazienti bipolari. Tra questi, Hamilton et al. (2015) hanno svolto uno studio retrospettivo su 2445 pazienti per analizzare i predittori di riospedalizzazione psichiatrica a 30 giorni, a 90 giorni e a 1 anno dalla dimissione ospedaliera. Tra i pazienti inclusi nello studio, l'11% era stato precedentemente ospedalizzato entro 30 giorni da un ricovero attuale, il 19% entro 90 giorni e il 31% entro 1 anno. Tre fattori di rischio sono stati associati ad un aumento del tasso di riospedalizzazione in tutti i periodi: povertà socioeconomica, più di tre precedenti ospedalizzazioni e un basso Global Assessment Functional score (GAF). Dati contrastanti correlano il genere maschile ad un aumento di riospedalizzazione, probabilmente per una maggiore aggressività percepita dai familiari che potrebbero facilitare l'ospedalizzazione. Incerta rimane l'associazione con BDII, che nell'analisi univariata, ma non nella multivariata, sembrerebbe diminuire il rischio di riospedalizzazione rispetto a BDI

Precedenti studi come quello di Bega et al. (2012) hanno tuttavia trovato associazione tra BDI e maggiori ospedalizzazioni, soprattutto con polarità depressiva per una maggiore gravità e durata sintomatologica.

Lin et al. (2020) attraverso uno studio di follow-up durato un anno ha indagato i tassi di riospedalizzazione psichiatrica entro un anno dalla dimissione in pazienti con terapia antipsicotica orale (OAP) e terapia iniettiva long-acting antipsicotica (LAI). Dallo studio è emerso come i pazienti trattati con LAI hanno avuto un tasso di riospedalizzazioni significativamente minore rispetto ai pazienti trattati con OAP. Altri fattori legati a un aumento del tempo trascorso alla riospedalizzazione indagati dallo studio sono: uso di stabilizzatori d'umore, età d'insorgenza ritardata, precedenti minori ospedalizzazioni e durata di queste ospedalizzazioni minore.

Valutando invece l'outcome nel caso di una precoce insorgenza del disturbo bipolare Perlis et al. (2009) hanno svolto uno studio seguendo per 2 anni 3658 pazienti con BDI e BDII differenziando 2 gruppi di pazienti: un gruppo con insorgenza successiva ai 18 anni e un gruppo con insorgenza precedente ai 13 anni. I pazienti con età di insorgenza precoce nei 2 anni di follow up hanno manifestato

periodi più brevi di eutimia, periodi sintomatici in percentuale più alta, un tasso più alto di ricorrenza, un più basso funzionamento psicosociale e una riduzione di qualità di vita rispetto ai pazienti con esordio adulto.

Vigod et al. (2015) hanno svolto uno studio su una coorte di pazienti con malattia mentale, utilizzando variabili clinico-demografiche e clinico-amministrative riuscendo a creare uno score con predittori del rischio di riospedalizzazione psichiatrica ad un mese dalla dimissione. Le variabili clinico-amministrative si sono dimostrate tuttavia più efficaci nel predire un aumento del rischio. L'acronimo mnemonico R.E.AD.M.I.T. contiene le variabili di rischio

- R: storia di ripetuti ricoveri
- E: storia di emergenza al primo ricovero ospedaliero (comportamento autolesivo/ eterolesivo, impossibilità di provvedere a se stessi)
- D: diagnosi di disturbo bipolare o psicosi o disturbi di personalità
- M: comorbidità di tipo internistico
- I: intensità dell'uso ambulatoriale e del pronto soccorso prima del ricovero
- T: durata del primo ricovero.

2.2 Comorbidità mediche

Almeno una comorbidità medica di ambito cardiovascolare, metabolico, endocrino, respiratorio e muscolo-scheletrico è stata registrata nel 96,3% dei pazienti bipolari, impattando in modo significativo sullo stato di salute e sull'outcome. Esse sono infatti responsabili di una media di 9 e 8.5 anni di riduzione dell'aspettativa di vita, per donne e uomini rispettivamente, rispetto alla popolazione generale. Il legame tra le patologie di ordine medico e il disturbo bipolare è stato ricercato nel trattamento con farmaci psicotropi, nell'infiammazione sistemica e nel peculiare stile di vita caratterizzato dalla scarsa attività fisica, dai disturbi del comportamento alimentare e dai problemi di abuso di sostanze (Sinha et al. 2018).

Dati condivisi in molti studi asseriscono l'alta prevalenza di obesità addominale, prediabete, diabete mellito, ipertensione arteriosa e iperlipemia. Infatti Godin et al. (2014) in uno studio di coorte di 654 bipolari hanno determinato che pazienti bipolari in trattamento con antipsicotici hanno un rischio 2.3 volte superiore di sviluppo di sindrome metabolica.

Martin et al. (2016) in uno studio trasversale hanno riportato un aumento dei tassi di infarto miocardico e ictus nei pazienti bipolari in terapia con farmaci psicotropi rispetto a quelli non in terapia.

I dati epidemiologici non sono ancora totalmente chiari ma si evidenzia, in seguito a questi studi, come il trattamento per il disturbo bipolare possa peggiorare l'outcome in termini di comorbidità medica. Per esempio, la terapia con litio ha come terzo effetto collaterale per frequenza l'aumento ponderale, riferito però dagli stessi pazienti come il più grande ostacolo alla compliance. In un periodo di 12 mesi di trattamento con valproato il 71% dei pazienti fa esperienza di un aumento di peso. Anche i principali antipsicotici usati per il trattamento del disturbo bipolare promuovono un innalzamento ponderale: maggiormente l'olanzapina e meno il risperidone e la quetiapina (Krishnan et al. 2005).

Tra le malattie cardiovascolari, la coronaropatia e lo stroke sono le principali cause di morte prematura e condividono una patogenesi basata sull'aterosclerosi arteriosa. Lo spessore intima-media carotideo (CIMT) si è dimostrato un eccellente predittore di successivo sviluppo di malattia cardiovascolare. Dallo studio svolto da Tsai et al. (2020) su 106 pazienti con BDI è emerso come la terapia con litio sia associata ad una minore progressione del CIMT e quindi ad un ridotto rischio di aterosclerosi con disturbo bipolare. Al contrario, la durata di malattia, il conseguente carico della terapia con antipsicotici di prima generazione e valproato e un alto BMI sono predittivi di un aumento del CIMT.

In uno studio svedese sulla mortalità nei pazienti bipolari svolto su 17000 pazienti è stato riportato come circa il 38% di tutte le morti sia da attribuire a malattia cardiovascolare. Nonostante l'aumento della mortalità cardiovascolare dei pazienti bipolari, i ricoveri ospedalieri per malattia cardiovascolare nel gruppo bipolare sono solo lievemente aumentati a confronto con la popolazione generale. Questo dato fa luce sulla necessità di aumentare la vigilanza sulle comorbidità mediche e sul bisogno di trattamento delle stesse nei pazienti bipolari. (Sinha et al. 2018)

Diversi studi sulla difficoltà del sistema sanitario nel fornire adeguate cure di ordine somatico a pazienti con malattia psichiatrica severa hanno individuato fattori barriera e fattori protettivi per l'accesso alle cure. Ad un livello organizzativo le barriere d'accesso possono essere identificate nella povertà di comunicazione e coordinazione tra gli istituti di salute mentale e gli istituti per la cura somatica. Altri

fattori possono essere mancanza di routines per il rinvio dei pazienti, una sanità di iniziativa carente e una mancanza di risorse sanitarie. Barriere individuali legate al paziente sono: la presenza di stigma riguardo alla malattia mentale, povertà socioeconomica, diminuzione della funzionalità cognitiva e isolamento sociale (Björk et al. 2018)

Meritevole di approfondimento è la barriera legata al paziente dello stigma: i pazienti descrivono come al momento della richiesta di cure mediche non vengano presi seriamente e non vengano creduti riguardo ai loro problemi fisici. Questo, in combinazione con i loro pensieri riguardo la presenza della malattia psichiatrica, fa loro dubitare che qualsiasi sintomo somatico sia reale. L'impressione è che la malattia psichiatrica diventi la chiave di interpretazione dei loro sintomi somatici.

Quindi fattori protettivi che forniscono una cura somatica più efficace in questi pazienti e che devono essere implementati sono un modello organizzativo più collaborativo tra sanità di ordine psichiatrico e medico e un modello basato sulla medicina di iniziativa a livello di cure primarie nel territorio

La letteratura scientifica ad oggi esistente quindi suggerisce che pazienti con disturbo bipolare ricevono meno e più ritardati interventi medici per patologie somatiche (soprattutto cardiovascolari) rispetto alla popolazione generale.

Kilbourne et al. (2008) ha confrontato la valutazione da parte dei clinici dei fattori di rischio cardiovascolari nei pazienti con malattia mentale severa e senza. Nonostante sia conosciuto un aumento del rischio cardiovascolare nei soggetti con malattia mentale severa si è visto che questi venivano clinicamente valutati in misura minore rispetto alla popolazione generale per l'iperlipemia, ricevevano in misura minore raccomandazioni per il follow-up del diabete, nello specifico ricevevano meno indicazioni per l'esame del piede, per gli esami ematochimici renali, e per la fundoscopia.

Quindi c'è un'evidenza che sia gli interventi per la prevenzione primaria e secondaria che gli interventi per la cura vengono gestiti in modo subottimale nei pazienti psichiatrici rispetto alla popolazione generale (Nielsen et al. 2019).

La prevalenza del diabete mellito è stata trovata significativamente elevata in una coorte di 345 bipolari ospedalizzati (9.9%) rispetto alla popolazione generale. Il possibile drive eziologico è da ricercarsi in relazioni genetiche, nelle disfunzioni

dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene molto comuni nel disturbo bipolare, nell'obesità e nell'effetto iatrogeno (Krishnan et al. 2005).

Kittel-Schneider et al. (2020) hanno svolto uno studio trasversale su 85 casi di disturbo bipolare per valutare la prevalenza di DMT2, diagnosticato tramite analisi della glicemia da carico orale di glucosio ed emoglobina glicata. Non è emersa una differenza significativa tra il gruppo dei casi e dei controlli. Dato che il disturbo bipolare comporta un aumento della prevalenza di obesità addominale, questo risultato può essere dovuto al fatto che i controlli sono stati abbinati ai casi per le variabili sesso, età e BMI. È stata inoltre registrata un'associazione tra i pazienti bipolari con DMT2 con l'aumento del numero degli episodi depressivi rispetto ai pazienti bipolari senza DMT2.

È importante considerare, se l'aumento ponderale dovesse rivelarsi un problema, la diminuzione della dose degli antipsicotici atipici o optare per antipsicotici atipici non associati con l'aumento di peso come ziprasidone, aripiprazolo o lurasidone. È inoltre consigliato evitare la somministrazione in prima linea di alcuni antipsicotici atipici in pazienti con familiarità per sindrome metabolica (Krishnan et al. 2005).

In uno studio comprendente 108 pazienti bipolari ambulatoriali, la stima della prevalenza lifetime dell'emigrania è risultata essere 39.8% (43.8% per le donne e 31.4% per gli uomini) con una significativa preponderanza di casi con BDII rispetto a BDI. I pazienti con emigrania in questo studio erano più giovani, più istruiti, più spesso lavorativamente occupati e avevano un tasso di ospedalizzazione psichiatrica più basso (Low et al. 2003).

La prevalenza di tutti i disturbi dell'umore è significativamente più elevata tra i pazienti con sclerosi multipla rispetto ai controlli sani. Il disturbo bipolare tra tutti ha la più alta associazione. Studi clinici hanno identificato il disturbo bipolare in oltre il 10% degli affetti da sclerosi multipla suggerendo di ricercare la correlazione nella localizzazione delle lesioni organiche (Krishnan et al. 2005).

Il diabete insipido nefrogenico è molto comune nel trattamento con il litio ed è stato registrato qualche caso di insufficienza renale e conseguente ipertensione arteriosa litio-relato. Data l'associazione dell'insufficienza renale con i fattori di rischio cardiovascolari non deve sorprendere che la causa di morte cardiovascolare sia seconda solo al suicidio nel disturbo bipolare (Krishnan et al. 2005).

Altre comorbidità mediche di frequente riscontro nel disturbo sono: BPCO, asma, OSAS, ipotiroidismo (soprattutto iatrogeno), IBS, GERD, sindrome celiaca, infezioni da HCV HIV e T. gondii (Sinha et al. 2018).

2.3 Ospedalizzazioni internistiche

Le comorbidità di ordine medico nei pazienti bipolari stanno diventando un argomento di crescente preoccupazione tra gli psichiatri e i ricercatori dal momento che aumentano le difficoltà nella terapia psichiatrica e peggiorano la prognosi, ritardano la riabilitazione, prolungano l'ospedalizzazione, aumentano la ricorrenza e il rischio di suicidio e diminuiscono la qualità di vita (McIntyre et al 2006).

Fiedorowicz et al. (2008) hanno svolto uno studio di follow-up di 25 anni su una coorte di 435 pazienti bipolari composti da 288 pazienti con BDI e 147 pazienti con BDII. Lo scopo dello studio è stato valutare il rischio di mortalità cardio-vascolare tra pazienti con BDI e BDII. Com'è noto i pazienti affetti da BDI fanno esperienza nel decorso della loro malattia di un maggior carico di sintomi maniacali ed ipomaniacali rispetto ai pazienti con BDII e i pazienti affetti da BDII presentano un maggior carico di sintomi depressivi. Durante il follow-up 33 pazienti della coorte sono deceduti per cause cardiovascolari. In questo studio è emerso come il carico di sintomi maniacali e ipomaniacali correli con l'aumento di mortalità cardiovascolare e in parte spiega l'aumento della mortalità cardiovascolare nei soggetti con BDI rispetto ai pazienti con BDII di un fattore pari a 2. Sorprendentemente, il carico di sintomi depressivi non è stato correlato ad un aumento di rischio cardiovascolare.

Pochi studi hanno stratificato la presenza di condizioni morbose somatiche per la presenza di abuso di sostanze.

Onyeka et al. (2019) hanno contribuito a questo scopo con una meta-analisi sulla presenza di comorbidità mediche in pazienti con patologie mentali severe con o senza abuso di sostanze. I risultati di questa meta-analisi hanno trovato significativamente una maggiore prevalenza di ipertensione, discinesia tardiva, infezione da HCV, osteoporosi, disturbi gastrointestinali e infezione da HIV nei pazienti con disturbo da abuso di sostanze. Tuttavia sembra che per il diabete e la malattia cardiovascolare non si abbiano differenze nei due gruppi, mentre i disturbi

endocrini sembrerebbero essere meno frequenti nei pazienti con disturbo da abuso di sostanze.

Il disturbo da abuso di sostanze si è riscontrato essere più frequente nei soggetti affetti da BDI, soprattutto nel caso di cicli rapidi. Il numero delle ospedalizzazioni non sembra essere correlato alla presenza o all'assenza di abuso di sostanze mentre un numero elevato di episodi maniacali è significativamente associato allo sviluppo di disturbo da abuso di sostanze (Messer et al. 2017).

Fagiolini et al. (2008) hanno riportato che pazienti bipolari con obesità precedentemente hanno avuto più episodi depressivi e maniacali e hanno mostrato un minor tempo di comparsa della recidiva durante la fase di mantenimento.

Com'è noto, l'infiammazione sistemica contribuisce al carico di malattia somatica. Nello studio trasversale di Bai et al. (2014) nei 130 pazienti ambulatoriali con BDI o BDII e con sintomatologia depressiva o maniacale o in stato di eutimia è stato riscontrato un aumento di citochine infiammatorie (sIL-2R, sIL-6R, PCR, sTNF-R1) rispetto ai controlli sani. Nei casi, in particolare, controllando per confondenti come età, sesso, BMI, tabagismo, durata della malattia e per tipo di terapia è stata trovata una maggiore infiammazione (soprattutto sTNF-R1) nei pazienti con BDI ($p<0.05$) e nei pazienti in stato maniacale ($p<0.01$).

Bai et al (2016) hanno svolto uno studio su una coorte di 143 pazienti bipolari ambulatoriali con una prevalenza del 30% di sindrome metabolica. È stata successivamente indagata la precedente storia medica e psichiatrica. Da questo studio è emerso come i pazienti trattati con antipsicotici e stabilizzatori d'umore o antipsicotici da soli avessero significativamente una maggiore prevalenza di sindrome metabolica rispetto a quelli trattati con soli stabilizzatori dell'umore (assenso rispetto ai risultati di Tsai et al., 2020). Inoltre un maggior numero di precedenti ospedalizzazioni nella storia medica dei pazienti si è individuato nel pool di pazienti con sindrome metabolica. Inoltre sono stati riscontrati maggiori effetti avversi di tipo extra-piramidale e minore insight e funzionamento globale nel gruppo con sindrome metabolica. Dalle analisi univariate la sindrome metabolica risulta prevalente nei pazienti con episodio indice maniacale, tuttavia nelle analisi multivariate quest'ultimo dato non viene più identificato.

Scopo dello studio

L'outcome a lungo termine del disturbo bipolare può variare da una remissione duratura con uno stato di eutimia protratto ad un decorso cronico con frequenti ricorrenze e ricoveri ospedalieri psichiatrici che contribuiscono all'aumento dei costi associati a questo disturbo. In questo contesto le comorbidità di natura medica, secondo molti studi riportati scarsamente indagate nella pratica clinica, concorrono nel peggiorare la prognosi.

Attualmente, tuttavia, la capacità di predire la prognosi a lungo termine del disturbo bipolare è limitata: questo si dimostra uno svantaggio nella facoltà degli psichiatri e degli internisti di stratificare per determinate caratteristiche gli individui più a rischio di outcome avverso.

L'obiettivo primario che lo studio si propone è misurare la mortalità e il numero di ricoveri in ambiente psichiatrico e in ambiente internistico in un campione di pazienti con diagnosi di disturbo bipolare ricoverati per acuzie psichiatriche presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura della Azienda Ospedaliera di Padova tra luglio 2017 e luglio 2019.

Come obiettivo secondario si sono studiati i fattori clinico-demografici associati al numero di ricoveri in SPDC e in ambiente internistico nella suddetta popolazione clinica seguita longitudinalmente per tre anni in modo retrospettivo. Questa analisi è stata svolta al fine di indagare i predittori di prognosi avversa in termini di numero di ospedalizzazioni nei diversi settori sanitari per apportare un miglioramento significativo nella capacità prognostica e nella gestione delle cure specialistiche.

Materiali e metodi

1. Disegno di studio e popolazione

È stato eseguito uno studio longitudinale retrospettivo della durata di tre anni su una coorte di 75 pazienti bipolari reclutati presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura (SPDC) della Clinica Psichiatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. In tale servizio vengono attuati sia trattamenti sanitari sia volontari che obbligatori in condizioni di ricovero. È situato all'interno della struttura ospedaliera. I pazienti vengono ricoverati presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura attraverso il servizio di urgenza del Pronto Soccorso o attraverso servizi territoriali o della clinica universitaria.

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti adulti con diagnosi di disturbo dello spettro bipolare ricoverati da luglio 2017 a luglio 2019. Questi pazienti sono poi stati seguiti in follow up fino al 2022. Il criterio di reclutamento era una diagnosi di almeno uno tra di disturbo bipolare I (45 pazienti), disturbo bipolare II (13 pazienti), disturbo ciclotimico (2 pazienti), e disturbo bipolare non altrimenti specificato (13 pazienti) in accordo alle indicazioni fornite dal ICD-10. La maggior presenza dei pazienti con disturbo BDI è spiegata dal fatto che il reclutamento è avvenuto in un contesto di ricovero ospedaliero. Il criterio di esclusione è stato la presenza di episodio indice di tipo misto, per un outcome nettamente avverso.

Tutte le informazioni relative alla coorte sono state ricavate dalla cartella clinica presente sul sistema informativo ospedaliero aziendale Galileo®, dal CSM territoriale o da interviste ai pazienti.

2. Dati e variabili

I dati relativi alle caratteristiche clinico-demografiche sono stati raccolti in modo retrospettivo differenziandoli per ogni tipologia di disturbo bipolare. Le caratteristiche includono:

- L'età, registrata al termine del follow up ed espressa a livello del campione come media \pm deviazione standard (SD) di una distribuzione di variabili discrete
- Il sesso, variabile dicotomica

- La durata in giorni del primo ricovero in SPDC, espressa a livello del campione come mediana e [scarto interquartile, IQR] di una distribuzione di variabili discrete
- L'uso di stabilizzatori dell'umore alla prima dimissione, variabile binaria che individua i pazienti con una diagnosi chiara di disturbo bipolare durante lo stesso ricovero
- Il numero delle comorbidity mediche, espressa a livello del campione come mediana e [IQR] di una distribuzione di variabili discrete
- Il numero dei farmaci prescritti, espresso a livello del campione come mediana e [IQR] di una distribuzione di variabili discrete
- L'età di insorgenza, partizionata a livello del campione in un gruppo con età di insorgenza <18, in un gruppo con età di insorgenza >18 e in un gruppo in cui l'età di insorgenza non era disponibile per assenza di dati anamnestici
- La polarità dell'episodio indice, ovvero del primo episodio manifestato, classificato in depressivo, maniacale e non disponibile per assenza di dati: questo episodio può essersi manifestato in occasione del ricovero di reclutamento, oppure essersi manifestato precedentemente.

Nel pool dei soggetti bipolari due pazienti avevano manifestato un episodio indice di tipo misto che in entrambi i casi si associava ad un outcome nettamente sfavorevole rispetto agli altri episodi indice: per questo motivo i due pazienti sono stati esclusi dalla statistica successiva.

- La presenza di abuso di sostanze, classificata in positiva, negativa e non disponibile per assenza di dati
- La somministrazione di farmaci in formulazione a rilascio prolungato (LAI), secondo variabile dicotomica
- La polarità prevalente, classificata in depressiva, maniacale, mista e nessuna

Le variabili categoriali sono state espresse tramite percentuale.

Successivamente sono descritte le variabili di esito, ossia gli end-points:

- Il numero di ospedalizzazioni per causa medica, espresso a livello del campione come mediana e [IQR] di variabili discrete
- Il numero di ospedalizzazioni per causa psichiatrica, espresso a livello del campione come mediana e [IQR] di variabili discrete
- Il numero di pazienti morti suddivisi per suicidio e altra causa
- Il numero di pazienti con almeno un ricovero medico

3. Analisi statistiche

L'obiettivo primario di questo studio è stato la valutazione della mortalità e del numero dei ricoveri per causa medica e psichiatrica durante il periodo di follow up tramite un'analisi di tipo descrittivo.

Nella statistica inferenziale sono stati implementati diversi modelli di regressione lineare in cui si è ricercato il peso di ogni variabile presa singolarmente per descrivere il numero di ricoveri in SPDC o il numero di ricoveri in ambiente internistico.

Per la selezione del miglior modello di regressione lineare è stata adottata una metodica mista di Forward and Backward Stepwise Selection, che prevede, nel modello Forward, l'aggiunta di una variabile alla volta per la quale si valuta la significatività nel migliorare la descrizione dei dati e quindi l'associazione con la variabile esito. Questa metodica è seguita poi da una Backward Selection, per cui si è generato un modello omnicomprensivo di tutte le variabili in nostro possesso e si è tolta una variabile alla volta per valutare quanto l'eliminazione di una variabile (non significativa) potesse influenzare sulle performance del modello stesso.

Da questi due processi sono stati poi confrontati i modelli e selezionati quello con AIC (Akaike Information Criterion) più basso, ovvero il modello di regressione con la minor varianza rimasta non spiegata (ovvero con il minore "errore"). Dato che le variabili esito sono variabili discrete con una maggior frequenza di valori bassi, la famiglia di distribuzioni utilizzata per modellizzare i dati è stata la Poisson.

Dal momento che è atteso che multiple caratteristiche possano considerarsi predittive delle variabili esito e che la potenza statistica è limitata dalla scarsa numerosità campionaria, si sono discussi tutti i risultati con un livello di significatività $p < 0.05$.

Risultati

1. Caratteristiche clinico-demografiche della popolazione

Lo studio ha coinvolto 75 pazienti con diagnosi di disturbo dello spettro bipolare reclutati durante il ricovero presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e di Cura (SPDC) della Clinica Psichiatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova nell'intervallo di tempo durato due anni che va da luglio 2017 a luglio 2019 e seguiti longitudinalmente in modo retrospettivo per tre anni fino al 2022.

La coorte di pazienti ha incluso 45 pazienti con diagnosi di BDI, 13 pazienti con diagnosi di BDII, 2 pazienti con diagnosi di disturbo ciclotimico e 13 pazienti con diagnosi di BD NOS. Dalla popolazione originale di 75 pazienti, 2 pazienti sono stati esclusi per aver avuto un episodio indice di tipo misto. Di seguito vengono riportati i valori delle variabili cliniche demografiche in funzione del diverso disturbo diagnosticato.

L'età media dei pazienti al termine del follow up era 51.96 anni. L'età dei pazienti con BDI: 52.66 ± 15.23 ; BDII: 51.46 ± 15.22 ; Ciclotimia: 41.50 ± 14.85 ; BD NOS: 51.67 ± 11.74 .

Le pazienti di sesso femminile con BDI sono: 51.1% (N=23); BDII: 61,5% (N=8); Ciclotimia: 50% (N=1); BD NOS: 69.2% (N=9).

La durata mediana in giorni della prima ospedalizzazione è stata per i pazienti con BDI: 15.00 [8.00, 22.00]; BDII: 14.00 [7.00, 17.00]; Ciclotimia: 6.50 [6.25, 6.75]; BD NOS: 10.00 [6.00, 15.00].

L'uso di stabilizzatori dell'umore alla prima dimissione per ogni disturbo è stato nel BDI: 66.7% (N=30); BDII: 61,5% (N=8); Ciclotimia: 100% (N=2); BD NOS: 61.5% (N=8).

La mediana del numero di comorbidità mediche è stata per BDI: 1.00 [0.00, 2.00] BDII: 1.00 [0.00, 2.00]; Ciclotimia: 1.00[0.50, 1.50]; BD NOS: 0.00 [0.00, 2.00].

Il numero di farmaci assunti è stato per BDI: 3.00 [2.00, 5.00] BDII: 3.00 [3.00, 4.00]; Ciclotimia: 5.00[3.50, 6.50]; BD NOS: 3.00 [2.00, 4.00].

L'età di insorgenza <18 anni è stata riscontrata nel BDI: 2.2% (N=1); BDII: 15.4% (N=2); Ciclotimia: 50% (N=1); BD NOS:0% (N=0). L'età di insorgenza >18 è stata riscontrata nel BDI: 77.8% (N=35); BDII: 61.5% (N=8); Ciclotimia: 0% (N=0); BD

NOS:100% (N=13). Dei pazienti non inclusi in queste due classi non si è riuscito a risalire a questa informazione.

L'episodio indice di tipo depressivo si è riscontrato nel BDI: 46.7% (N=21); BDII: 76.9% (N=10); Ciclotimia: 50% (N=1); BD NOS: 46.2% (N=6). L'episodio indice di tipo maniacale si è manifestato nel BDI: 35.6% (N=16); BDII: 0% (N=0); Ciclotimia: 0% (N=0); BD NOS: 15.4% (N=2). Dei pazienti non inclusi in queste due classi non si è riuscito a risalire a questa informazione.

Per quanto riguarda la comorbidità con l'abuso di sostanze e alcohol questa è stata riferita come presente nei pazienti con BDI: 31.1% (N=14); BDII: 38.5% (N=5); Ciclotimia: 0% (N=0); BD NOS: 15.4% (N=2). I pazienti che hanno riferito di non abusare di sostanze o alcohol (possibili falsi negativi) sono BDI: 55.6% (N=25); BDII: 46.2% (N=6); Ciclotimia: 100% (N=2); BD NOS: 69.2% (N=9). Riguardo al resto dei pazienti non inclusi in queste due categorie non si è riusciti a risalire a questa informazione, tuttavia è molto probabile che questi pazienti presentassero in comorbidità l'abuso di sostanze data la grande prevalenza di questo nel il disturbo bipolare.

I pazienti che si sottoponevano a terapie long-acting di antipsicotici (LAI) sono nei BDI: 15% (N=33.3); BDII: 15.4% (N=2); Ciclotimia: 0% (N=0); BD NOS: 7.7% (N=1). Il resto della coorte dei pazienti non ha fatto uso di farmaci in formulazione LAI.

La polarità prevalente di tipo depressivo è stata riscontrata in pazienti con BDI: 26.7% (N=12); BDII: 84.6% (N=11); Ciclotimia: 100% (N=2); BD NOS: 53.8% (N=7). La polarità prevalente di tipo maniacale è stata riscontrata nei pazienti con BDI: 48.9% (N=22); BDII: 0% (N=0); Ciclotimia: 0% (N=0); BD NOS: 0% (N=0). La polarità prevalente di tipo misto è stata riscontrata nei pazienti con BDI: 4.4% (N=2); BDII: 15.4% (N=2); Ciclotimia: 0% (N=0); BD NOS: 30.8% (N=4). Il resto della coorte non ha manifestato nessuna polarità prevalente.

Durante il periodo di follow up durato 3 anni, nei 73 pazienti di cui si sono registrati gli end-points, la mediana del numero dei ricoveri psichiatrici nel paziente con BDI è 2.00 [1.00, 3.00]; BDII: 2.00 [1.00, 2.00]; Ciclotimia: 1.00 [1.00, 1.00]; BD NOS: 2.00 [1.00, 2.00].

La mediana del numero dei ricoveri in ambiente internistico è nel paziente con

Tabella I: caratteristiche clinico-demografiche del campione

	BD I	BD II	Ciclotimia	BD NOS
Grandezza del campione	45	13	2	13
Età (media (SD))	52.66 (15.23)	51.46 (15.22)	41.50 (14.85)	51.67 (11.74)
Sesso femmine (%)	23 (51.1)	8 (61.5)	1 (50.0)	9 (69.2)
Durata della prima ospedalizzazione (mediana [IQR])	15.00 [8.00, 22.00]	14.00 [7.00, 17.00]	6.50 [6.25, 6.75]	10.00 [6.00, 15.00]
Stabilizzatori d'umore alla prima dimissione (%)				
No	15 (33.3)	5 (38.5)	0 (0.0)	5 (38.5)
Si	30 (66.7)	8 (61.5)	2 (100.0)	8 (61.5)
Numero di comorbidità mediche (mediana [IQR])	1.00 [0.00, 2.00]	1.00 [0.00, 2.00]	1.00 [0.50, 1.50]	0.00 [0.00, 2.00]
Numero di farmaci (mediana [IQR])	3.00 [2.00, 5.00]	3.00 [3.00, 4.00]	5.00 [3.50, 6.50]	3.00 [2.00, 4.00]
Età di insorgenza < 18 (%)				
Non disponibile	9 (20.0)	3 (23.1)	1 (50.0)	0 (0.0)
No	35 (77.8)	8 (61.5)	0 (0.0)	13 (100.0)
Si	1 (2.2)	2 (15.4)	1 (50.0)	0 (0.0)
Episodio indice (%)				
Depressivo	21 (46.7)	10 (76.9)	1 (50.0)	6 (46.2)
Maniacale	16 (35.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
Non disponibile	8 (17.8)	3 (23.1)	1 (50.0)	5 (38.5)
Disturbo da abuso di sostanze (%)				
Non disponibile	6 (13.3)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)
No	25 (55.6)	6 (46.2)	2 (100.0)	9 (69.2)
Si	14 (31.1)	5 (38.5)	0 (0.0)	2 (15.4)
Uso di LAI (%)				
No	30 (66.7)	11 (84.6)	2 (100.0)	12 (92.3)
SI	15 (33.3)	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (7.7)
Polarità prevalente (%)				
Depressiva	12 (26.7)	11 (84.6)	2 (100.0)	7 (53.8)
Maniacale	22 (48.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mista	2 (4.4)	2 (15.4)	0 (0.0)	4 (30.8)
Nessuna	9 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
N. ricoveri psichiatrici (mediana [IQR])	2.00 [1.00, 3.00]	2.00 [1.00, 2.00]	1.00 [1.00, 1.00]	2.00 [1.00, 2.00]
N. ricoveri internistici (mediana [IQR])	0.00 [0.00, 1.00]	0.00 [0.00, 0.00]	1.00 [1.00, 2.00]	0.00 [0.00, 0.00]
Almeno 1 ricovero internistico (%)	28,8	15,3	50	23
N. morti				
Suicidio	0	0	0	1
Altre cause	4	0	0	0

BDI: 0.00 [0.00, 1.00]; BDII: 0.00 [0.00, 0.00]; Ciclotimia: 1.00 [1.00, 2.00]; BD NOS: 0.00 [0.00, 0.00].

I pazienti che sono stati ricoverati almeno una volta in ambiente internistico sono il 28.8% (N=13) BDI; 15.3% (N=2) BDII; 50% (N=1) ciclotimia; 23% (N=3) BD NOS. Tutti i pazienti invece sono stati ricoverati almeno una volta in reparto psichiatrico.

Il numero dei pazienti morti durante il follow up è stato in totale cinque: un paziente con BD NOS è morto per suicidio e quattro pazienti con BDI sono morti per cause mediche, tra cui COVID-19 e malattie cardiovascolari.

La mortalità per ogni causa è stata del 6.8% nel follow up durato 3 anni, corrispondente a più di 22 morti ogni 1000 pazienti bipolari per anno. Il tasso di mortalità per suicidio per anno in questa popolazione è stato 0.4%. Il tasso di mortalità per altra causa medica per anno è 1.8%.

2. Numero di ricoveri in ambiente psichiatrico

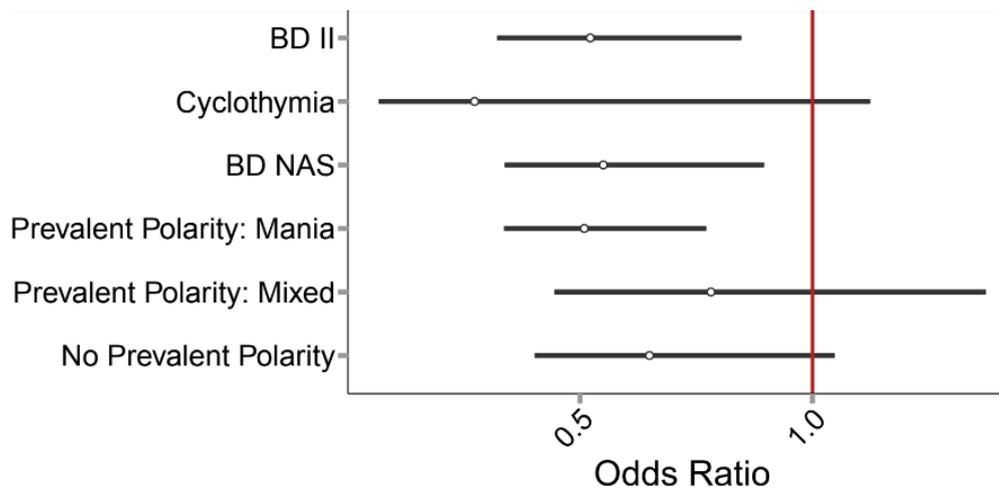
Dal processo metodologico descritto nella sezione “materiali e metodi” è emerso come il miglior modello per valutare il numero di ricoveri in ambiente psichiatrico sia composto dai seguenti predittori:

- Il tipo di disturbo bipolare
- La polarità prevalente

Tabella II: numero di ricoveri in SPDC e predittori

PREDITTORI	ODDS RATIO (CI 95%)
INTERCETTA	3.66*** (2.76 - 4.85)
[RIFERIMENTO PER TIPO DI BD] = BDI	
BDII	0.52** (0.32 – 0.85)
CICLOTIMIA	0.27 (0.07 – 1.12)
BD NOS	0.55** (0.34 – 0.90)
[RIFERIMENTO PER POLARITÀ] =	
DEPRESSIVA	
MANIACALE	0.51** (0,34 – 0.77)
MISTA	0.78 (0.44 – 1.37)
NESSUNA	0.65 (0.40 – 1.05)
NUMEROSITÀ CAMPIONARIA	75
COFFICIENTE DI DETERMINAZIONE R ²	0.196
*P< 0.05 ; ** P< 0.01 ; ***P< 0.001	

Forest Plot I: Ricovero in SPDC



L'intercetta rappresenta il numero di ricoveri a seconda dell'anno preso in considerazione. Questo può variare significativamente da 2.76 a 4.85. Questo valore varia a seconda del tipo di disturbo bipolare.

Il numero di ricoveri con riferimento al tipo di disturbo bipolare è calcolato relativamente al numero di ricoveri dei pazienti con BDI. Tutti gli altri disturbi bipolari hanno in media la metà dei ricoveri rispetto ai BDI (Odds Ratio). Il BDII e il BD NOS presentano un OR significativo di 0.5 ($p < 0.01$), ovvero minore di 1, che rappresenterebbe il livello di indifferenza.

Analoga osservazione vale per la polarità: chi ha una polarità prevalentemente maniaca tende ad avere significativamente meno ricoveri rispetto a chi ha un BD con polarità prevalentemente depressiva, coerentemente col fatto che difficilmente una persona con episodio maniaco si presenta all'attenzione del medico a meno di comportamenti particolarmente distruttivi.

La varianza spiegata da questo modello è tuttavia scarsa (coefficiente di determinazione $R^2 < 0.2$). Questo modello quindi è scarsamente aderente ai dati di realtà.

3. Numero di ricoveri in ambiente internistico

La stessa metodologia è stata utilizzata per valutare quali variabili avessero un ruolo significativo nel predire il numero di ricoveri in ambiente non-psichiatrico durante gli anni di follow up.

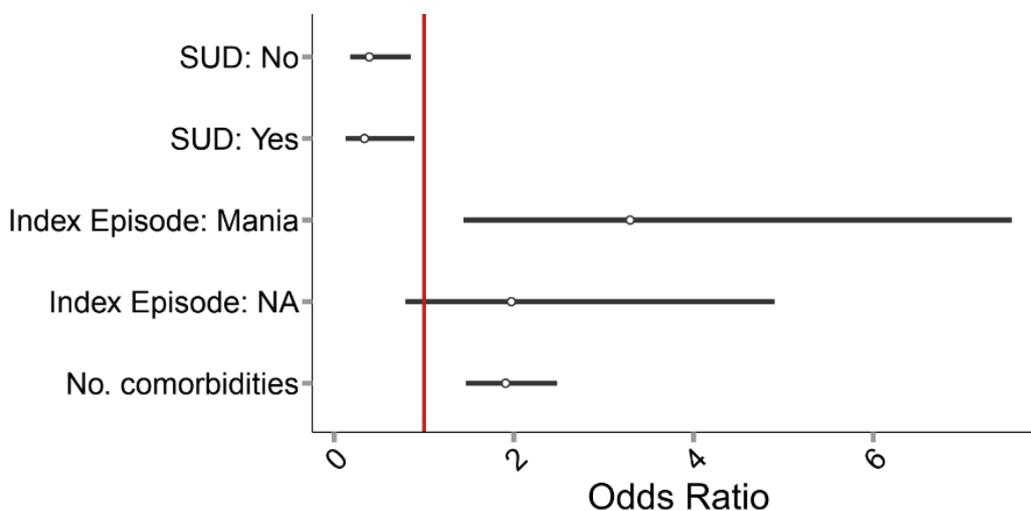
In questo caso il miglior modello di regressione considera le seguenti variabili:

- L'uso di sostanze
- La polarità dell'episodio indice
- Il numero di comorbidità.

Tabella III: numero di ricoveri in ambiente internistico e predittori

PREDITTORI	ODDS RATIO (CI 95%)
INTERCETTA	0.26** (0.11 -0.64)
[RIFERIMENTO PER ABUSO DI ALCOL O SOSTANZE] = NON DISPONIBILE	
ABUSO DI ALCOL O SOSTANZE: SI	0.34* (0.13-0.89)
ABUSO DI ALCOL O SOSTANZE: NO	0.39* (0.18-0.85)
[RIFERIMENTO PER EPISODIO INDICE] =DEPRESSIVO	
MANIACALE	3.29** (1.44-7.55)
NON DISPONIBILE	1.97 (0.79- 4.90)
NUMERO DI COMORBIDITÀ	1.45*** (1.24- 1.68)
NUMEROSITÀ CAMPIONARIA	73
COEFFICIENTE DI DETERMINAZIONE R ²	0.43
*P< 0.05 ; ** P< 0.01 ; ***P< 0.001	

Forest Plot II: Ricovero internistico



In questo caso l'intercetta, ovvero il numero di ricoveri in ambiente internistico durante il follow up, parte da 0.2 quindi, senza considerare le diverse variabili, si hanno avuto 0.2 ricoveri ogni tre anni.

Nel modello in questo caso si è trovato il ruolo apparentemente protettivo del conoscere se il paziente facesse o non facesse uso di sostanze stupefacenti o alcohol. I pazienti per i quali tale comorbidità non è specificata tendono ad avere 3 volte il numero di ricoveri rispetto ai pazienti di cui si è a conoscenza della presenza o dell'assenza di uso di sostanze (la forza dell'associazione è inficiata da una significatività minore rispetto alle altre associazioni, $p < .05$).

La polarità dell'episodio indice, il cui OR è calcolato rispetto a un episodio indice di tipo depressivo, è il dato più interessante. Si riscontra come chi ha avuto un episodio indice maniacale tende ad avere 3 volte più ricoveri rispetto a una persona con episodio indice depressivo.

Infine, per ogni comorbidità medica si ha un rischio di ricovero aumentato del 47%.

Il modello è discreto perché il coefficiente di determinazione R^2 è vicino a 0.5. Il numero di ricoveri nei reparti internistici non è meglio spiegato dall'età dei pazienti, analizzata in categorie: dai 20 ai 39 anni, dai 40 ai 59 ovvero la classe più rappresentata, dai 60 ai 90 anni). Infatti comparando i modelli che considerano o età in classi o numero di comorbidità come predittori, i più rilevanti sono le comorbidità con AIC/BIC 132.94/146.97 contro le classi di età con AIC/BIC 142.65/160.97.

Discussione

Nonostante significativi miglioramenti nel trattamento, il disturbo bipolare rimane una patologia con un carico di disabilità alto e un'ampia gamma di tipologie di prognosi avversa. Alcuni studi hanno provato a determinare i fattori di rischio di ricorrenza e riospedalizzazione per causa medica e psichiatrica per direzionare al meglio le cure specialistiche. Tuttavia, al momento, sono ancora scarse le evidenze e queste non permettono di stratificare la popolazione bipolare in modo clinicamente significativo. In questo studio longitudinale retrospettivo, tuttavia, in accordo con alcuni precedenti studi, si sono individuati dei determinanti prognostici significativi.

In accordo con lo studio di Crump et al. (2013) il tasso grezzo di mortalità per ogni causa per 1000 persone-anno ritrovato in questa coorte di pazienti bipolari è superiore a 22, confermando una mortalità aumentata di un fattore pari a 2 rispetto alla popolazione generale italiana. Inoltre, parlando di mortalità per suicidio, in questo studio si è verificata una singola morte per suicidio in un paziente con BD NOS che nell'intero pool di pazienti rappresenta un rischio dello 0.4% per anno, in linea con la meta-analisi di Schaffer et al. (2014). La validità di questo risultato è tuttavia ridotta dalla scarsa numerosità campionaria di questo studio. Ad oggi la letteratura scientifica ha mostrato risultati contrastanti riguardo un differente rischio di morte per suicidio stratificando per sottotipi di disturbo bipolare.

Passando all'end-point ospedalizzazione si è visto come tutti i pazienti abbiano avuto nel corso del follow up durato 3 anni almeno un ricovero psichiatrico. Il numero di ospedalizzazioni così alto è da ricondurre al fatto che il reclutamento dei pazienti è avvenuto in contesto di ricovero ospedaliero, quindi in pazienti con gravità alta. Nello studio di Baldessarini et al. (2011) è stato ritrovato un aumento dei ricoveri psichiatrici nei pazienti in cui l'episodio indice è stato caratterizzato da mania e psicosi rispetto ai pazienti con esordio depressivo. Infatti i pazienti con maggior numero di ricoveri, come aspettato, erano affetti da BDI. Nello studio di Hamilton et al. (2015) inoltre il numero di precedenti ospedalizzazioni si è dimostrato un significativo predittore di riospedalizzazione. Per esempio, Tundo et al. (2018) hanno registrato almeno una ricorrenza affettiva a 4 anni nel 64% della popolazione reclutata in un contesto territoriale. Hamilton et al. invece ha trovato almeno una riospedalizzazione ad un anno nel 31% nei pazienti reclutati in contesto

ospedaliero, che correggendo per densità annuale corrisponde ad un numero maggiore di ricoveri.

Nel nostro studio due caratteristiche clinico-demografiche si sono dimostrate significativamente associate al numero di ospedalizzazioni psichiatriche nei 73 pazienti esaminati: il tipo di disturbo bipolare e la polarità prevalente. I pazienti con BDI hanno avuto il doppio della probabilità di essere ricoverati rispetto ai pazienti con BDII o con BD NOS (OR = 0.5, $p < .01$). Questo dato è ampiamente documentato da precedenti studi (De Dios et al., 2012; Bega et al., 2012). Da questi studi emerge come si abbia un maggior numero e una maggior durata di ospedalizzazioni nel BDI rispetto al BDII, soprattutto però per sintomi di tipo depressivo. Questo appare in contrasto con il fatto che il BDII trascorre più tempo in uno stato sintomatico depressivo rispetto al paziente di tipo I. È stato però riportato come ai pazienti con BDII vengano prescritti meno farmaci per la depressione rispetto ai pazienti con BDI, facendo intuire come gli episodi depressivi nel BDII vengano il più delle volte sotto-diagnosticati e quindi non ospedalizzati.

Dallo studio di Li et al. (2014), tuttavia, è emerso come i pazienti con BDII abbiano una migliore aderenza terapeutica, grazie al fatto che il loro insight e il loro supporto familiare è di gran lunga superiore rispetto a quello registrato nei pazienti con BDI. Un altro fattore che sicuramente contribuisce a questo risultato del nostro studio è lo stato di occupazione: secondo Hamilton et al. (2015) la povertà socioeconomica e un basso Global Assessment Functional score (GAF) predicono significativamente una maggiore probabilità di riospedalizzazione. McIntyre et al. (2020), infatti, ha riportato un aumento della probabilità per il BDI di subire una perdita della capacità cognitiva rispetto ai pazienti con BDII. Fattori che si associano all'alterazione cognitiva sono sicuramente l'età, l'istruzione, la frequenza degli episodi, la presenza di psicosi, l'abuso di sostanze e le comorbidità mediche (come nella comorbidità con la sindrome metabolica e l'obesità, segnalato dallo studio di Bai et al., 2016). Nello studio di Baldessarini et al. (2011) è stato ritrovato un aumento dei ricoveri psichiatrici nei pazienti in cui l'episodio indice è stato caratterizzato da mania e psicosi rispetto ai pazienti con esordio depressivo. Infatti i pazienti con maggior numero di ricoveri, come aspettato, erano affetti da BDI.

In questo studio un altro fattore legato al maggior numero di riospedalizzazioni è la presenza di polarità prevalente di tipo depressivo. I pazienti con prevalente polarità

depressiva hanno avuto il doppio della probabilità di essere ricoverati rispetto ai pazienti con prevalente polarità maniacale ($OR = 0.5, p < .01$). Questo risultato è in accordo con il fatto che il comportamento di “seeking help” è più spiccato nel caso di sintomi depressivi. Riguardo gli episodi maniacali, dato il minore insight del paziente, è più difficile che lo stesso si rivolga a cure mediche a meno di comportamenti distruttivi e pericolosi autodiretti ed eterodiretti. Come riportato da Bega et al. (2012), sembra che la gravità sintomatologica degli episodi depressivi sia maggiore nel BDI, sebbene essi siano presenti una percentuale di tempo minore rispetto al BDII che subisce un decorso maggiormente cronico. Ancora, Weinstock et al. (2010) ha dimostrato che la media della severità degli episodi depressivi è di 0.56 S.D. (Standard Deviation) maggiore nel BDI rispetto al BDII, usando come metodologia la Item Response Theory analysis (IRT). La polarità prevalente di tipo misto si posiziona in un livello di indifferenza rispetto alla polarità di tipo depressivo, suggerendo una probabilità di ospedalizzazione simile.

Le altre variabili clinico-demografiche analizzate dal modello non si sono dimostrate capaci di predire il rischio di riospedalizzazione in questo pool di pazienti durante il follow up.

Molti studi tuttavia hanno mostrato che la lunghezza dell'ospedalizzazione indice è predittiva di una riospedalizzazione psichiatrica (Lin et al. 2020) ed è anche entrata a far parte dello score R.E.AD.M.I.T. che valuta il rischio di riospedalizzazione a 30 giorni dalla dimissione (Vigod et al. 2015). Novità introdotta da questo score è la presenza di comorbidità mediche all'interno dei fattori di rischio per il ricovero psichiatrico, dato non confermato nel nostro studio.

Lin et al. (2020) inoltre ha dimostrato come la somministrazione di Long-Acting Injections di antipsicotici possa ridurre le ospedalizzazioni rispetto alla somministrazione orale. Inoltre da questo stesso studio e dallo studio di Perlis et al. (2008) è emerso come un'età di insorgenza < 18 anni correli positivamente con un peggiore outcome.

Dallo studio di Perlis et al. (2006) è emerso come l'abuso di sostanze sia correlato maggiormente allo sviluppo di episodi maniacali, con dati contrastanti ma sostanzialmente posizionati ad un livello di indifferenza per quanto riguarda la probabilità di ricovero psichiatrico in pazienti con SUD o AUD e pazienti senza SUD O AUD (Messer et al. 2017).

I pazienti che sono stati ricoverati almeno una volta in ambiente internistico sono il 28.8% (N=13) dei BDI; il 15.3% (N=2) dei BDII; il 50% (N=1) dei ciclotimici; il 23% (N=3) dei BD NOS. Dal modello emerge come l'assenza di informazioni sullo stato della comorbidità con abuso di sostanze sia un fattore di rischio per un ricovero internistico con un ruolo apparentemente protettivo della conoscenza dello stato di comorbidità con SUD (OR 0.35, $p < 0.05$), tuttavia con significatività scarsa. Potrebbero, in questo caso, essere state riportate dai pazienti informazioni poco conformi al dato di realtà. Onyeka et al. (2019) sostanzialmente non hanno tuttavia riportato un aumentato rischio cardiovascolare (prima causa internistica di morte nel disturbo bipolare) nei soggetti bipolari con SUD o AUD rispetto ai soggetti bipolari senza SUD o AUD, tuttavia si è registrata una diversa probabilità di insorgenza per differenti entità patologiche.

In questo studio l'episodio indice di tipo maniacale si è dimostrato un eccellente predittore di probabilità di ricovero internistico nel pool analizzato con un OR = 3.29 ($p < 0.01$) rispetto all'episodio indice depressivo. Da diversi studi è emerso come un episodio indice di tipo maniacale correli positivamente con il carico di episodi affettivi della stessa polarità nel decorso della malattia. Infatti la polarità del primo episodio predice bene la presenza a lungo termine di una predominanza maniacale o depressiva (Baldessarini et al. 2011). La maggioranza degli episodi indice nei vari sottotipi di BD è depressivo, come emerge anche dal nostro pool, tuttavia questo episodio indice è 1.67 volte più presente nel BDII (77.5%) rispetto al BDI (46.4%) con $p < 0.001$. Il BDI ha un esordio maggiormente maniacale rispetto al BDII (Baldessarini et al. 2011). Secondo Fiedorowicz et al. (2008) il BDI mostra un carico di mortalità cardiovascolare superiore di due volte rispetto agli affetti da BDII. Ciò sembra spiegare i risultati ottenuti nel nostro studio.

Inoltre dallo studio di Bai et al. (2014) è emerso come pazienti con episodio affettivo di tipo maniacale e i pazienti con BDI avessero una maggiore infiammazione sistemica rispetto ai pazienti con BDII e polarità d'umore depressiva. Questo sembra essere concorde con i risultati del nostro studio, dato l'assunto che l'infiammazione sistemica concorre nell'aumento del rischio di morbidità medica.

Ancora, un maggior tasso di pazienti disoccupati e celibi/nubili sono stati ritrovati nel pool di pazienti con esordio psicotico maniacale. A partire da questo dato si può

interpretare come questa polarità di esordio correli positivamente col carico patologico internistico, dato il fattore protettivo garantito da una relazione matrimoniale nella prevenzione primaria e secondaria delle patologie mediche.

Nel nostro studio la maggiore significatività ($p < 0.001$) si ha avuta per il numero di comorbidità presenti. Ogni comorbidità medica presente nel paziente aumenta del 45% la probabilità di essere ricoverati in ambiente internistico, come era previsto.

Il presente studio presenta numerose limitazioni: innanzitutto il reclutamento intraospedaliero in regime di ricovero ha causato una disproporzione nei sottotipi di BD a favore di una maggiore presenza di pazienti BDI, rappresentando quindi una popolazione non comparabile con una selezionata in un setting territoriale (“health care bias”). Per questo motivo il nostro studio non è generalizzabile, non rappresentando l’intera popolazione bipolare. Tuttavia questo rappresenta uno dei pochi studi longitudinali effettuati in un setting di ricovero italiano con stratificazione dei diversi sottotipi di disturbo bipolare. Infatti uno dei punti di forza è rappresentato dal disegno di studio longitudinale e dalla lunghezza del follow up, durato tre anni. Il campione è stato inoltre fenotipizzato per numerose caratteristiche socio-demografiche e cliniche, variabili per ogni sottotipo, che sono state successivamente analizzate dalla statistica inferenziale, rappresentando quindi un modello moderatamente completo di indagine prognostica nei diversi sottotipi di BD. La valutazione retrospettiva di queste caratteristiche può tuttavia essere affetta in più casi da un “recall bias”, che limita l’accuratezza dei dati riportati (per es. l’esposizione a sostanze/ alcol). Inoltre si è verificato un “attrition bias”, per quanto molto limitato, per la perdita dallo studio di due soggetti omogenei per la variabile episodio indice di tipo misto.

Conclusioni

Il disturbo bipolare è una tra le maggiori cause di disabilità globale associata con una riduzione dell'aspettativa di vita di circa una decade. Questo studio si propone di aggiungere evidenze ai pochi precedenti studi finalizzati alla ricerca di significativi predittori di outcome avverso nel BD. Caratteristiche non modificabili come il sottotipo di disturbo bipolare, la polarità prevalente, la tipologia di episodio indice e il numero di comorbidità mediche si sono dimostrate predittive dei principali end-points da noi indagati: numero di ospedalizzazioni psichiatriche e internistiche. Oltre a questo il presente studio evidenzia come sia necessario aumentare il monitoraggio delle comorbidità mediche nei pazienti con severa patologia mentale, per la maggiore presenza in questa popolazione di fattori di rischio di malattia somatica, per la presenza aumentata di barriere di accesso alle cure e per i costi diretti e indiretti non indifferenti associati al BD e alle sue comorbidità mediche.

Le associazioni trovate in questo studio possono contribuire a formulare una precoce e valida prognosi nei pazienti bipolari al momento della dimissione, aiutando nella scelta terapeutica, nella pianificazione delle cure cliniche a lungo termine e nell'individuazione dei possibili gruppi di pazienti per scopi di ricerca.

Altri studi sono ovviamente necessari per estendere la validità alla popolazione ambulatoriale e per valutare altri fattori modificabili dall'intervento clinico.

Bibliografia

Ashok, A. H., Marques, T. R., Jauhar, S., Nour, M. M., Goodwin, G. M., Young, A. H., & Howes, O. D. (2017). The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Molecular Psychiatry*, 22(5), 666–679.

Benedetti, F., Dallaspezia, S., Fulgosi, M. C., Lorenzi, C., Serretti, A., Barbini, B., ... Smeraldi, E. (2007). Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144B(5), 631–635.

Bender, R. E., & Alloy, L. B. (2011). Life stress and kindling in bipolar disorder: Review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. *Clinical Psychology Review*, 31(3), 383–398.

Bobo, W. V. (2017). The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(10), 1532–1551.

Bayes, A., Parker, G., & Paris, J. (2019). Differential Diagnosis of Bipolar II Disorder and Borderline Personality Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 21(12).

Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Visioli, C. (2013). First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(5), 383–392.

Baldessarini, R. J., Undurraga, J., Vázquez, G. H., Tondo, L., Salvatore, P., Ha, K., ... Vieta, E. (2011). Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 293–302.

Bega, S., Schaffer, A., Goldstein, B., & Levitt, A. (2012). Differentiating between Bipolar Disorder Types I and II: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Journal of Affective Disorders*, 138(1-2), 46–53.

Bai, Y.-M., Su, T.-P., Tsai, S.-J., Wen-Fei, C., Li, C.-T., Pei-Chi, T., & Mu-Hong, C. (2014). Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and

manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 166, 187–192.

Bai, Y.-M., Li, C.-T., Tsai, S.-J., Tu, P.-C., Chen, M.-H., & Su, T.-P. (2016). Metabolic syndrome and adverse clinical outcomes in patients with bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 16(1).

Björk Brämberg, E., Torgerson, J., Norman Kjellström, A., Welin, P., & Rusner, M. (2018). Access to primary and specialized somatic health care for persons with severe mental illness: a qualitative study of perceived barriers and facilitators in Swedish health care. *BMC Family Practice*, 19(1).

Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., & Sundquist, J. (2013). Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 931.

Das, A. K. (2005). Screening for Bipolar Disorder in a Primary Care Practice. *JAMA*, 293(8), 956.

Diflorio, A., & Jones, I. (2010). Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *International Review of Psychiatry*, 22(5), 437–452.

Dong, M., Lu, L., Zhang, L., Zhang, Q., Ungvari, G. S., Ng, C. H., ... Xiang, Y.-T. (2019). Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 1–9.

De Dios, C., Ezquiaga, E., Agud, J. L., Vieta, E., Soler, B., & García-López, A. (2012). Subthreshold symptoms and time to relapse/recurrence in a community cohort of bipolar disorder outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 143(1-3), 160–165.

De Dios, C., Ezquiaga, E., Garcia, A., Soler, B., & Vieta, E. (2010). Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: A prospective, 18-month follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 125(1-3), 74–81.

Edgcomb, J., Shaddox, T., Helleman, G., & Brooks, J. O. (2019). High-Risk Phenotypes of Early Psychiatric Readmission in Bipolar Disorder With Comorbid Medical Illness. *Psychosomatics*.

Engstrom, C., Brandstrom, S., Sigvardsson, S., Cloninger, R., & Nylander, P. O. (2003). Bipolar disorder. II: personality and age of onset. *Bipolar Disord*, 5(5), 340-348.

Etain, B., Bellivier, F., Oli , E., Auizerate, B., Aubin, V., Belzeaux, R., ... Roux, P. (2020). Clinical predictors of recurrences in bipolar disorders type 1 and 2: a FACE-BD longitudinal study. *Journal of Psychiatric Research*.

Fagiolini, A., Chengappa, K. N. R., Soreca, I., & Chang, J. (2008). Bipolar Disorder and the Metabolic Syndrome. *CNS Drugs*, 22(8), 655–669.

Fiedorowicz, J. G., Endicott, J., Leon, A. C., Solomon, D. A., Keller, M. B., & Coryell, W. H. (2011). Subthreshold Hypomanic Symptoms in Progression From Unipolar Major Depression to Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 168(1), 40–48.

Fiedorowicz, J. G., Solomon, D. A., Endicott, J., Leon, A. C., Li, C., Rice, J. P., & Coryell, W. H. (2009). Manic/Hypomanic Symptom Burden and Cardiovascular Mortality in Bipolar Disorder. *Psychosomatic Medicine*, 71(6), 598–606.

Gogos, A., Ney, L. J., Seymour, N., Van Rheenen, T. E., & Felmingham, K. L. Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder and PTSD: Are gonadal hormones the link? *British Journal of Pharmacology*. (2019)

Gordovez, F. J. A., & McMahon, F. J. (2020). The genetics of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*.

Giglio LM, Magalhaes PV, Andersen ML, Walz JC, Jakobson L, Kapczinski F. Circadian preference in bipolar disorder. *Sleep Breath* 2010; 14: 153-5.

Gold, A. K., & Kinrys, G. (2019). Treating Circadian Rhythm Disruption in Bipolar Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 21(3).

Godin O, Etain B, Henry C, Bougerol T, Courtet P, Mayliss L, et al. Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(10):1078–85.

Gitlin, M. (2016). Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *International Journal of Bipolar Disorders*, 4(1).

Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 Survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):161–74.

Hilty, D. M., Brady, K. T., & Hales, R. E. (1999). A Review of Bipolar Disorder Among Adults. *Psychiatric Services*, 50(2), 201–213.

Hamilton, J. E., Passos, I. C., de Azevedo Cardoso, T., Jansen, K., Allen, M., Begley, C. E., ... Kapczinski, F. (2015). Predictors of psychiatric readmission among patients with bipolar disorder at an academic safety-net hospital. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 50(6), 584–593.

Joslyn, C., Hawes, D. J., Hunt, C., & Mitchell, P. B. (2016). Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disorders*, 18(5), 389–403.

Yapici Eser, H., Kacar, A. S., Kilciksiz, C. M., Yalçınay-Inan, M., & Ongur, D. (2018). Prevalence and Associated Features of Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression Study. *Frontiers in Psychiatry*, 9.

Kaymaz N, Krabbendam L, de Graaf R, et al. Evidence that the urban environment specifically impacts on the psychotic but not the affective dimension of bipolar disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006; 41: 679–685.

Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, et al. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord* 2013; 15: 306–313

Kessing, L. V., Vradi, E., & Andersen, P. K. (2015). Life expectancy in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(5), 543–548.

Kabir, Z. D., Martínez-Rivera, A., & Rajadhyaksha, A. M. (2017). From Gene to Behavior: L-Type Calcium Channel Mechanisms Underlying Neuropsychiatric Symptoms. *Neurotherapeutics*, 14(3), 588–613.

- Kilbourne, A. M., Welsh, D., McCarthy, J. F., Post, E. P., & Blow, F. C. (2008). Quality of Care for Cardiovascular Disease-related Conditions in Patients with and without Mental Disorders. *Journal of General Internal Medicine*, 23(10), 1628–1633.
- Kennedy, S. H., Kutcher, S. P., Ralevski, E., & Brown, G. M. (1996). Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psychiatry Research*, 63(2-3), 219–222.
- Kendler, K. S. (2016). The clinical features of mania and their representation in modern diagnostic criteria. *Psychological Medicine*, 47(06), 1013–1029.
- Krishnan, K. R. R. (2005). Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder. *Psychosomatic Medicine*, 67(1), 1–8.
- Kittel-Schneider, S., Bury, D., Leopold, K., Haack, S., Bauer, M., Pfeiffer, S., ... Reif, A. (2020). Prevalence of Prediabetes and Diabetes Mellitus Type II in Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11.
- Li, C., Chen, C., Qiu, B., & Yang, G. (2014). A 2-year follow-up study of discharged psychiatric patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 218(1-2), 75–78.
- Lin, C.-H., Chan, H.-Y., Hsu, C.-C., & Chen, F.-C. (2020). Time to rehospitalization in patients with bipolar mania discharged on long-acting injectable or oral antipsychotics. *Journal of Affective Disorders*.
- Low, N. C. P., du Fort, G. G., & Cervantes, P. (2003). Prevalence, Clinical Correlates, and Treatment of Migraine in Bipolar Disorder. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 43(9), 940–949.
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Zarkov, Z. (2011). Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 543–52.

McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. *The Lancet*, 396(10265), 1841–1856.

Muneer, A. (2017). Wnt and GSK3 Signaling Pathways in Bipolar Disorder: Clinical and Therapeutic Implications. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(2), 100–114.

Monteleone, A. M., Cascino, G., Marciello, F., D’Agostino, G., Caivano, V., Monteleone, P., & Maj, M. (2020). Clinical and neuroendocrine correlates of childhood maltreatment history in adults with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 22(7), 749–756.

McIntyre, R. S., & Calabrese, J. R. (2019). Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Current Medical Research and Opinion*, 1–1.

Malhi, G. S., Fritz, K., Elangovan, P., & Irwin, L. (2019). Mixed States: Modelling and Management. *CNS Drugs*.

Martin DJ, Ul-Haq Z, Nicholl BI, Cullen B, Evans J, Gill JM, et al. Cardiometabolic disease and features of depression and bipolar disorder: population-based, cross-sectional study. *Br J Psychiatry*. 2016;208(4):343–51.

McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Wilkins K, Panjwani G, Bouffard B, Bottas A, Kennedy SH. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatric services* (Washington, DC) 2006;57(8):1140–1144.

Messer, T., Lammers, G., Müller-Siecheneder, F., Schmidt, R.-F., & Latifi, S. (2017). Substance abuse in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 253, 338–350.

Miller, C. J., Johnson, S. L., & Eisner, L. (2009). Assessment Tools for Adult Bipolar Disorder. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 16(2), 188–201.

Nielsen, R. E., Kugathasan, P., Straszek, S., Jensen, S. E., & Licht, R. W. (2019). Why are somatic diseases in bipolar disorder insufficiently treated? *International Journal of Bipolar Disorders*, 7(1).

Onyeka, I. N., Collier Høegh, M., Nâheim Eien, E. M., Nwaru, B. I., & Melle, I. (2019). Comorbidity of Physical Disorders Among Patients With Severe Mental

Illness With and Without Substance Use Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Dual Diagnosis*, 1–15.

Onyeka, I. N., Collier Høegh, M., Nåheim Eien, E. M., Nwaru, B. I., & Melle, I. (2019). Comorbidity of Physical Disorders Among Patients With Severe Mental Illness With and Without Substance Use Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Dual Diagnosis*, 1–15.

Perlis, R. H., Brown, E., Baker, R. W., & Nierenberg, A. A. (2006) Clinical Features of Bipolar Depression Versus Major Depressive Disorder in Large Multicenter Trials. *American Journal of Psychiatry*, 163(2), 225–231.

Parker G, McCraw S, Hadzi-Pavlovic D, Fletcher K. Costs of the principal mood disorders: a study of comparative direct and indirect costs incurred by those with bipolar I, bipolar II and unipolar disorders. *J Affect Disord*. 2013;149(1–3):46–55.

Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, et al. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016; 209: 454–459.

Potash JB, Kane HS, Chiu YF, Simpson SG, MacKinnon DF, McInnis MG, McMahan FJ, DePaulo JR Jr. Attempted suicide and alcoholism in bipolar disorder: clinical and familial relationships. *Am J Psychiatry* 2000;157:2048–50.

Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Patel, J. K., Marangell, L. B., Zhang, H., Wisniewski, S. R., ... Thase, M. E. (2006). Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*, 163(2), 217–224.

Perroud, N.; Cordera, P.; Zimmermann, J.; Michalopoulos, G.; Bancila, V.; Prada, P.; Dayer, A.; Aubry, J.M. Comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and bipolar disorder in a specialized mood disorders outpatient clinic. *J. Affect. Disord*. 2014, 168, 161–166.

Pacchiarotti, I., Anmella, G., Colomer, L., & Vieta, E. (2020). How to treat mania. *Acta Psychiatrica Scandinavica*.

Perlis, R. H., Dennehy, E. B., Miklowitz, D. J., DelBello, M. P., Ostacher, M., Calabrese, J. R., ... Sachs, G. (2009). Retrospective age at onset of bipolar

disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disorders*, 11(4), 391–400.

Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(9), 251–269.

Rohan, K. J., Rough, J. N., Evans, M., Ho, S.-Y., Meyerhoff, J., Roberts, L. M., & Vacek, P. M. (2016). A protocol for the Hamilton Rating Scale for Depression: Item scoring rules, Rater training, and outcome accuracy with data on its application in a clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 200, 111–118

Schaffer, A., Isometsä, E. T., Tondo, L., H Moreno, D., Turecki, G., Reis, C., Yatham, L. N. (2014). International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(1), 1–16.

Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Coleman, J. R. I. (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature Genetics*, 51(5), 793–803.

Shi, J., Wittke-Thompson, J. K., Badner, J. A., Hattori, E., Potash, J. B., Willour, V. L., Liu, C. (2008). Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B(7), 1047–1055.

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

Sinha, A., Shariq, A., Said, K., Sharma, A., Jeffrey Newport, D., & Salloum, I. M. (2018). Medical Comorbidities in Bipolar Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 20(5).

Taylor, S. (2017). Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: A comprehensive meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 177(2), 199–210.

Tondo L, Vazquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Curr Neuropharmacol* 2017 Apr;15(3):353-58.

- Tundo, A., Musetti, L., Benedetti, A., Berti, B., Massimetti, G., & Dell'Osso, L. (2015). Onset polarity and illness course in bipolar I and II disorders: The predictive role of broadly defined mixed states. *Comprehensive Psychiatry*, 63, 15–21.
- Tundo, A., Musetti, L., Benedetti, A., Massimetti, E., Pergentini, I., Cambiali, E., & Dell'Osso, L. (2018). Predictors of recurrence during long-term treatment of bipolar I and II disorders. A 4 year prospective naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, 225, 123–128.
- Tsai, S.-Y., Shen, R.-S., Kuo, C.-J., Chen, P.-H., Chung, K.-H., Hsiao, C.-Y., & Huang, S.-H. (2020). The association between carotid atherosclerosis and treatment with lithium and antipsychotics in patients with bipolar disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 54(11), 1125–1134.
- Upthegrove, R., Chard, C., Jones, L., Gordon-Smith, K., Forty, L., Jones, I., & Craddock, N. (2015). Adverse childhood events and psychosis in bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, 206(03), 191–197.
- Weinstock, L. M., Strong, D., Uebelacker, L. A., & Miller, I. W. (2010). DSM-IV depressive symptom expression among individuals with a history of hypomania: A comparison to those with or without a history of mania. *Journal of Psychiatric Research*, 44(14), 979–985.
- William V. Bobo. The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. *Mayo clin proc.* 2017 Oct;92(10):1532-1551.
- Westman J, Hallgren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Osby U. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 2013;3(4): e002373.
- Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 2013; 170:265-74.
- Vigo, D., Thornicroft, G., & Atun, R. (2016). Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry*, 3(2), 171–178.
- Vigod, S. N., Kurdyak, P. A., Seitz, D., Herrmann, N., Fung, K., Lin, E., ... Gruneir, A. (2015). READMIT: A clinical risk index to predict 30-day readmission after

discharge from acute psychiatric units. *Journal of Psychiatric Research*, 61, 205–213.