

**COMORBIDITATEA TULBURĂRII AFECTIVE
BIPOLOARE CU AFECȚIUNILE MEDICALE CRONICE,
MAI DEGRABĂ REGULĂ DECÂT EXCEPȚIE**

As. Univ. Dr. Enătescu Virgil Radu

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE TIMIȘOARA

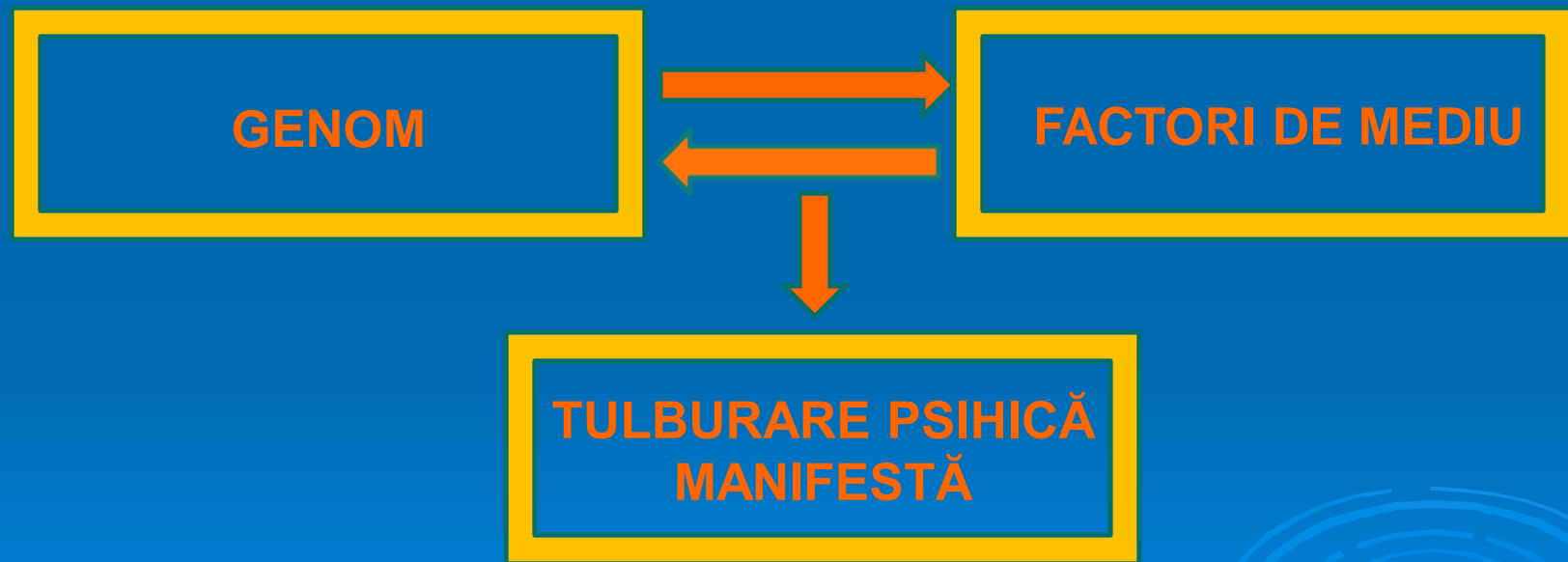
DISCIPLINA PSIHIATRIE

CIRCUMSCRIERE

- Conceptul de „**comorbiditate**” a fost introdus pentru prima dată în medicină, de către Alvin Feinstein pentru a desemna acele cazuri la care „o entitate clinică adițională distinctă” apare pe parcursul evoluției clinice a unei alte boli inițiale ce a debutat anterior ⁽¹⁾.

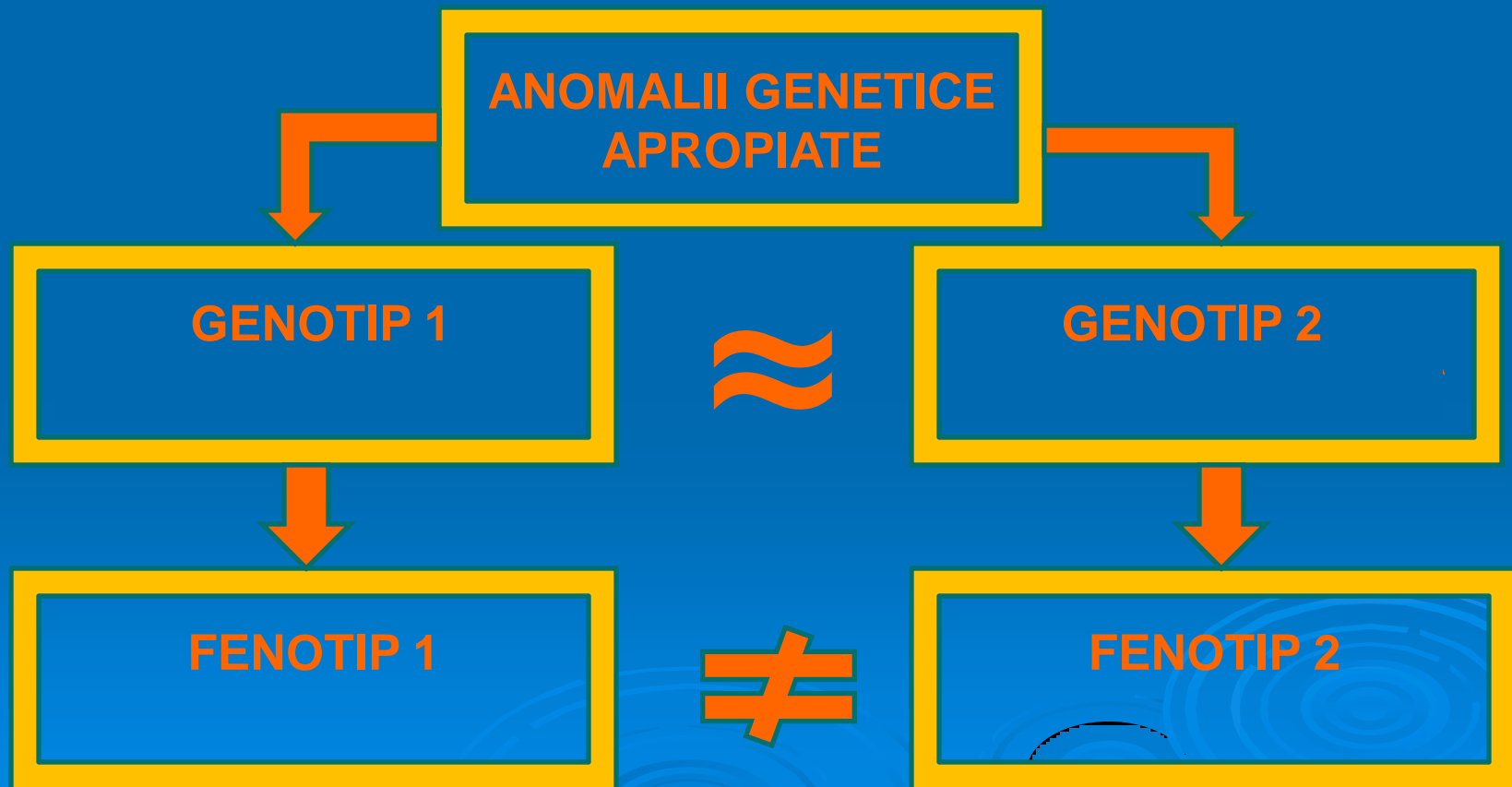
CIRCUMSCRIERE

- Explicații posibile ale acestei comorbidități crescute:



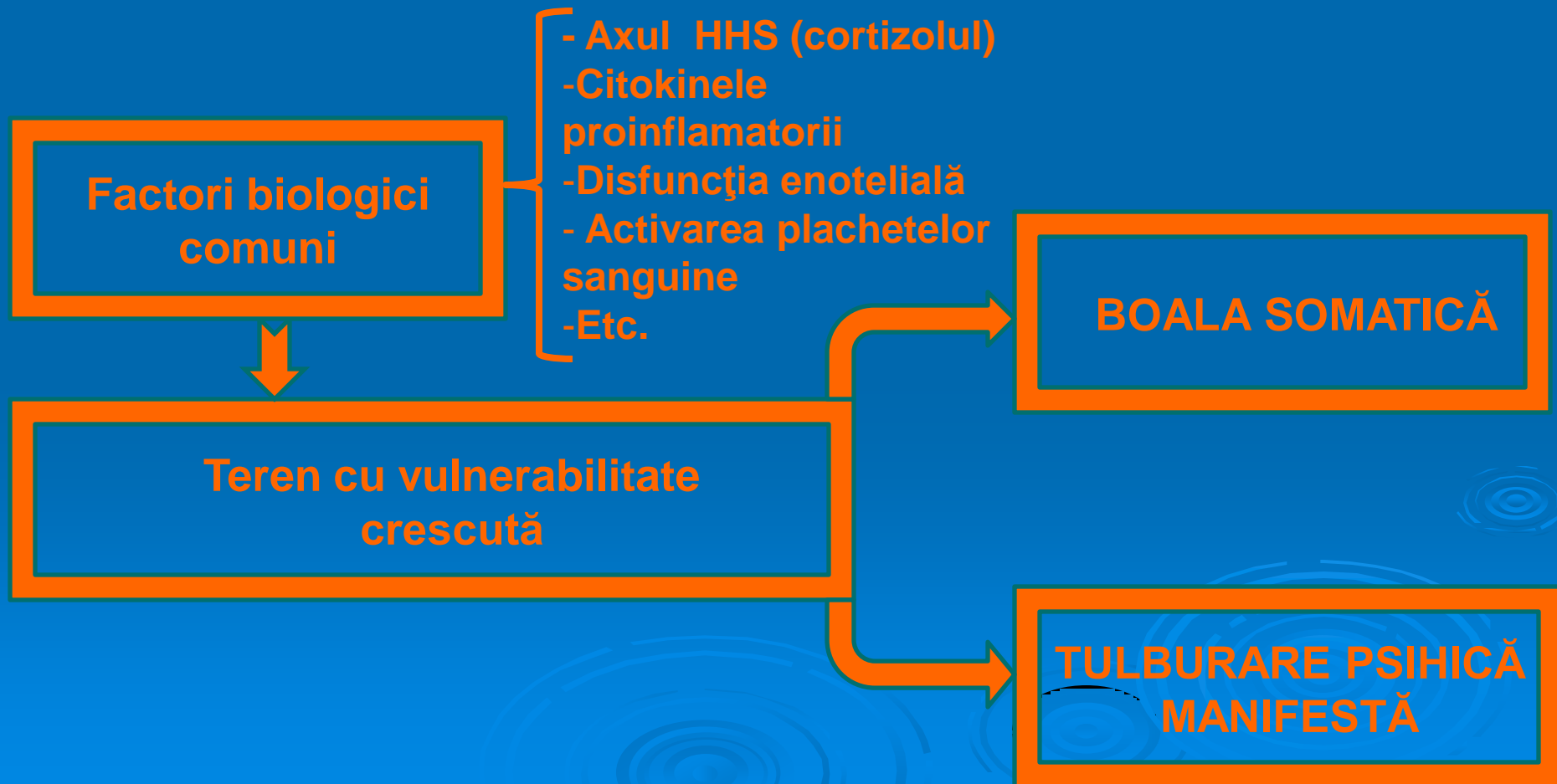
CIRCUMSCRIERE

- Explicații posibile ale acestei comorbidități crescute:



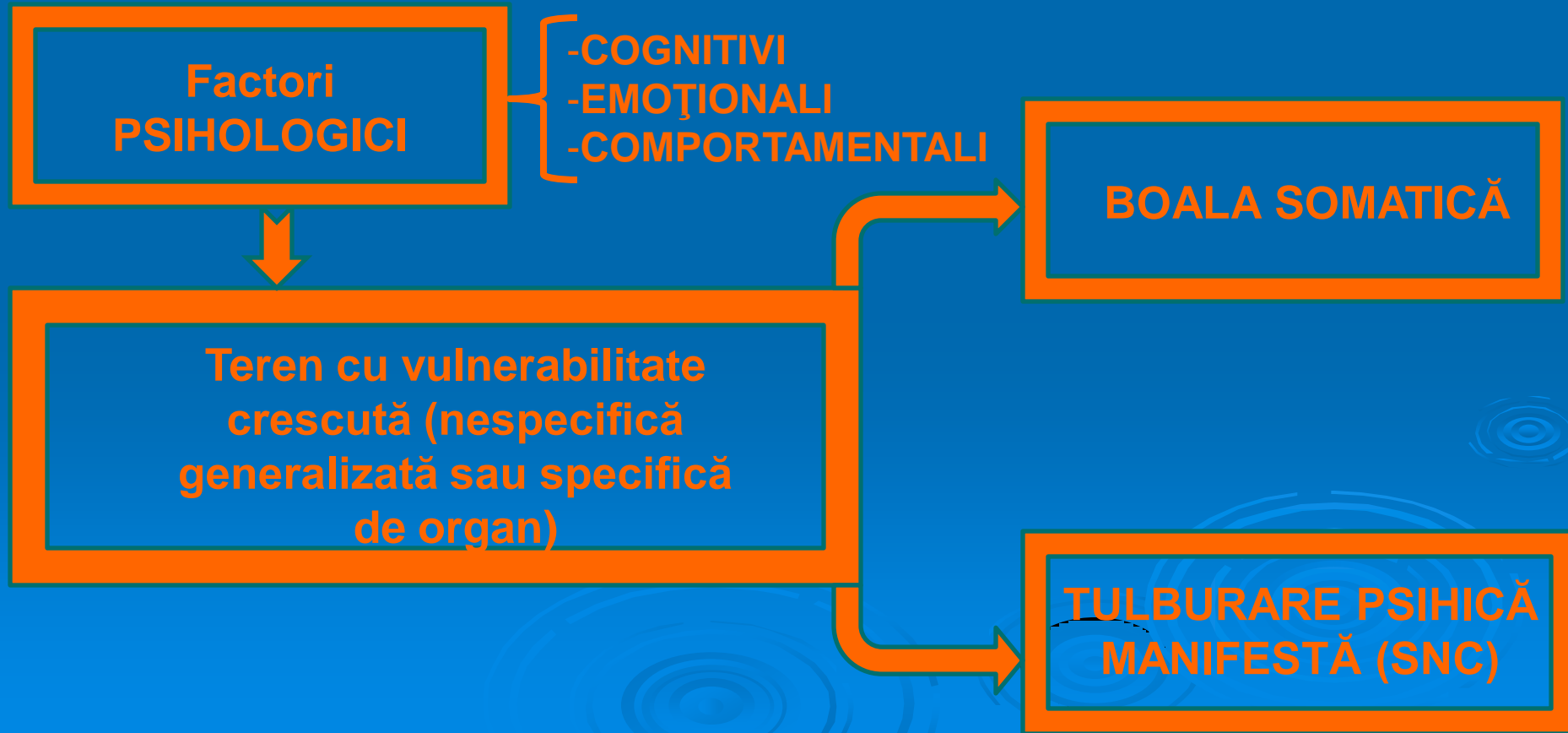
CIRCUMSCRIERE

➤ PERSPECTIVA SOMATOPSIHICĂ:



CIRCUMSCRIERE

➤ PERSPECTIVA PSIHO-SOMATICĂ:



GENERALITĂȚI

- Conform studiilor care au avut ca obiectiv evaluarea **ratei mortalității** la pacienții cu tulburări psihice severe (în prim plan fiind schizofrenia, tulburarea afectivă bipolară și tulburarea delirantă persistentă) au relevat că aceasta a fost semnificativ mai mare comparativ cu cea de la nivelul populației generale.

GENERALITĂȚI

- Conform cu Osborn și colab., principalele cauze ale mortalității survenite la acești pacienți au fost **boala ischemică coronariană, accidentele vasculare cerebrale și cancerul bronhopulmonar**. Aceste rate au fost semnificativ crescute independent de prezența fumatului, a comportamentului social dezadaptat și de factorii legați de administrarea tratamentului antipsihotic. (2)

GENERALITĂȚI

- Conform unui studiu clinic important, dintre comorbiditățile somatice întâlnite la pacienții bipolari, **bolile cardiovasculare** și **obezitatea** au fost printre cele mai frecvente.⁽³⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE CARDIOVASCULARE

- Un studiu care a analizat datele din registru național al Suediei, referitoare la pacienții ce au beneficiat de internări în instituțiile psihiatrice într-o perioadă de 22 ani de zile (1973 - 1995) și în care pe lângă datele cu privire la suferința psihiatrică erau consemnate și cauzele de deces, a relevat faptul că **patologia cardiovasculară** a reprezentat cel mai frecvent motiv de deces atât la pacienții cu tulburarea afectivă unipolară cât și bipolară.⁽⁴⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE CARDIOVASCULARE

- Rata de mortalitate standardizată (calculată prin raportul dintre rata mortalității observate împărțită la cea a mortalității expectate) a fost de **1,9** (1,8 – 2,1; IC 95%) la bărbați și de **2,6** (2,4 – 2,9; IC 95%) la femeile având un diagnostic de tulburare bipolară. Cantitativ, mortalitatea prin boli cardiovasculare a fost urmată, în mod descrescător, de cea cauzată de suicid și apoi de cea cauzată de afecțiunile neoplazice.⁽⁴⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE CARDIOVASCULARE

- Asocierea bolilor metabolice și a riscului cardiovascular la pacienții bipolari poate fi pusă, cel puțin în parte, pe seama administrării tratamentului antipsihotic, în special a atipicelor, care de cele mai multe ori se administrează pe termen lung, poate chiar pentru tot restul vieții.⁽⁵⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE CARDIOVASCULARE

- O ipoteză alternativă a cercetătorilor acestui tip de comorbiditate, aduce în discuție conceptul de **presiune a puseului (PP)**, definită ca diferența dintre presiunea sanguină sistolică și presiunea sanguină diastolică, a cărei determinism este în principal genetic ereditar.⁽⁶⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE CARDIOVASCULARE

- Prin caracteristicile sale, presiunea pulsului poate condiționa riscul pentru morbiditatea și mortalitatea prin boli cardiovasculare.
- Studii genetice de tip „heterogeneity-based genome-scan meta-analysis” (HEGESMA) indică faptul că ar putea exista o anumită suprapunere în *loci* de pe cromozomi care contribuie atât la determinarea predispoziției genetice pentru tulburarea afectivă bipolară cât și la cea a determinismul genetic a caracteristicilor ereditare ale presiunii pulsului.⁽⁷⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE CARDIOVASCULARE

- La magnitudinea comorbidității dintre tulburarea afectivă bipolară și patologia cardiovasculară, un aport semnificativ îl aduce *hipertensiunea arterială*, atât prin ea înseși cât și prin complicațiile distale pe care le antrenează datorită subtratării sale.
- Un studiu național Danez, care a cercetat registrele naționale de caz, a relevat faptul că hipertensiunea este semnificativ mai bine reprezentată în rândul pacienților bipolari comparativ cu cei având schizofrenie, fiind mai mare doar în rândul indivizilor cu o tulburare anxioasă.⁽⁸⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE RESPIRATORII

- Goodwin și colaboratorii au găsit o asociere foarte semnificativă între tulburarea afectivă bipolară și prevalența pe durata vieții a **astmului bronșic** în formă severă (rata de probabilitate de **5,64** [1,95 – 16,35; IC95%]).
- Surprinzător, nu a fost evidențiată o asociere semnificativă a astmului bronșic sever cu tulburarea depresivă majoră. În parte, această asociere a fost pusă pe seama medicației corticosteroide de care beneficiau cei cu astm bronșic sever.⁽⁹⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE RESPIRATORII

- În mod similar, Brown și colaboratorii au găsit că administrarea **prednisonului** a precipitat simptomele maniacale și nu pe cele depresive la pacienții tratați ambulatoriu pentru astm bronșic.⁽¹⁰⁾
- Mai mult, au existat studii psihofarmacologice care au indicat faptul că tratarea tulburării bipolare poate influența pozitiv evoluția astmului bronșic și invers tratarea astmului bronșic poate ameliora evoluția tulburării bipolare.⁽¹⁰⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE RESPIRATORII

- Alte studii au relevat faptul că un nivel crescut de **afecțiuni respiratorii** apar în special la bipolarii având comorbiditate psihiatrică atacurile de panică.⁽¹¹⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE RESPIRATORII

- Un studiu amplu național, ce a studiat toate cauzele de mortalitate, la nivelul Danemarcei, a tuturor pacienților internați în rețeaua națională de spitale psihiatrice, în perioada 1973 – 1993, pentru un diagnostic de tulburare afectivă, a evidențiat faptul că ratele de mortalitate standardizată au fost semnificativ mai mari pentru toate cauzele naturale de deces comparativ cu cele existente în populația generală. Grupul reprezentat de cei având *tulburare afectivă bipolară* au prezentat cel mai mare risc de mortalitate cauzată de bolile respiratorii.⁽¹²⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE NEUROLOGICE

- Studiile de specialitate au indicat că **migrena** este semnificativ mai frecventă la pacienții cu tulburare bipolară, în special la cei cu tipul II.⁽¹³⁾ Atât migrena cât și tulburarea afectivă bipolară sunt considerate ca afecțiuni multifactoriale poligenice, având atât factori cauzali genetici cât și de mediu. Ambele tulburări au fost asociate cu **disfuncții în neurotransmisia serotoninergică, dopaminergică și glutamatergică**.
- Un studiu genomic extins de tip linkage, a comorbidității între migrenă și tulburarea bipolară a relevat o **susceptibilitate suprapusă** pentru cele două afecțiuni.⁽¹⁴⁾

13. Ortiz A, Cervantes P, Zlotnik G, van de Velde C, Slaney C, Garnham J, Turecki G, O'Donovan C, Alda M. Cross-prevalence of migraine and bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2010; 12(4): 397-403.

14. Oedegaard KJ, Greenwood TA, Lunde A, Fasmer OB, Akiskal HS, Kelsoe JR. A genome-wide linkage study of bipolar disorder and co-morbid migraine: Replication of migraine linkage on chromosome 4q24, and suggestion of an overlapping susceptibility region for both disorders on chromosome 20p11. *J Affect Disord* 2010; 122: 14-26.

COMORBIDITATEA CU BOLILE NEUROLOGICE

- Asocierea tulburării afective bipolare cu **accidentul vascular cerebral** este discutabilă, conform studiilor. A existat un studiu potrivit rezultatelor căruia a avut capacitate de predicție asupra dezvoltării unui viitor accident cerebral, numai existența diagnosticului de depresie, în timp ce simptomele maniacale și diagnosticul de boală bipolară nu au avut această capacitate de predicție.⁽¹⁵⁾ Totuși au fost și studii care au găsit că mortalitatea prin boli cerebrovasculare este una importantă în rândul populației clinice de bipolari.⁽¹⁶⁾

15. Nilsson FM, Kessing LV. Increased risk of developing stroke for patients with major affective disorder. A registry study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2004) 254 : 387–391.

16. Hoyer, E.H., Mortensen, P.B., Olesen, A.V., 2000. Mortality and causes of death in a total national sample of patients with affective disorders admitted for the first time between 1973 and 1993. *Br. J. Psychiatry* 176, 76–82.

COMORBIDITATEA CU BOLILE NEUROLOGICE

- Mai multe studii epidemiologice realizate în S.U.A. și Canada, au identificat o comorbiditate între tulburarea afectivă bipolară și **scleroza multiplă** ca având o rată de două ori mai mare decât cea așteptată în raport cu prevalența fiecărei afecțiuni luată în parte. În cadrul studiilor clinice incidența tulburării afective bipolare a fost mai mare de 10% dintre pacienți diagnosticați anterior cu **scleroză multiplă**.⁽¹⁷⁾
- Simptomele tulburării afective bipolare pot fie să preceadă simptomele neurologice ale sclerozei multiple, fie să survină simultan cu perioadele de exacerbare sau cu recăderea acesteia.⁽¹⁸⁾

17. Minden SL. Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *J Neurovirol* 2000;6(suppl 2):S160 –7.

18. Pine DS, Douglas CJ, Charles E, Davies M, Kahn D. Patients with multiple sclerosis presenting to psychiatric hospitals. *J Clin Psychiatry* 1995;56:297–306.

COMORBIDITATEA CU BOLILE METABOLICE

- Utilizând datele a 9125 de subiecți din studiul NCS-R (National Comorbidity Survey - Replication) Kessler și colaboratorii au găsit că există o asocieră semnificativă între **obezitate** (definită ca indice de masă corporală IMC ≥ 30) și prevalența atât în ultimele 12 luni (rata de probabilitate de 1.61 [1.07-2.43]) cât și pe durata vieții (rata de probabilitate de 1.47 [1.12-1.93]) a tulburării afective bipolare. Nivelul de asocieră, relevat prin rata de probabilitate a prevalenței pe ultimele 12 luni și pe durata vieții, l-a depășit pe acela cu tulburarea depresivă majoră precum și pe cel cu tulburările anxioase.⁽¹⁹⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE METABOLICE

- Un alt studiu semnificativ, realizat de McElroy și colaboratorii pe 644 de pacienți cu tulburare afectivă bipolară, a arătat că **58%** din bipolarii studiați îndeplineau criteriile pentru supraponderalitate, **21%** pentru obezitate, și **5%** pentru obezitate extremă. Pacienții americani au avut medii ale IMC semnificativ mai crescute ($p < 0,0001$) și rate mai crescute pentru obezitate ($p < 0,001$) și obezitate extremă ($p < 0,001$) comparativ cu bipolarii europeni.

COMORBIDITATEA CU BOLILE METABOLICE

- Prin aplicarea regresiei logistice multinomiale s-a evidențiat faptul că supraponderabilitatea s-a asociat semnificativ cu sexul bărbătesc și hipertensiunea ($p < 0,001$), obezitatea a fost semnificativ asociată cu hipertensiunea arterială ($p < 0,001$) iar obezitatea extremă a fost semnificativ asociată cu hipertensiunea și artrita ($p < 0,001$).⁽²⁰⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE METABOLICE

- A fost consemnată o prevalență crescută a **diabetului zaharat tip II** într-un studiu realizat pe pacienții internați cu un diagnostic de tulburare bipolară tip I și cu tulburarea schizoafectivă (26% și respectiv 50%). O posibilă explicație a acestei comorbidități este sprijinită de o altă constatare, și anume aceea că multe din antipsihoticele atipice (de exemplu clozapina, olanzapina și quetiapina), administrate la persoanele cu tulburări psihice severe, se asociază semnificativ cu scăderea toleranței la glucoză și creșterea rezistenței la insulină.^(21,22)

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

22. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A: Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 26:903–912, 2000.

COMORBIDITATEA CU BOLILE METABOLICE

- Studii moderne realizate la nivel molecular, asociază în mod ipotetic tulburarea afectivă bipolară cu diabetul zaharat pe seama transducerii semnalului intracelular ce implică enzima **glicogen sintetaza kinaza-3beta** (GSK-3 β). Anomalii în funcționarea GSK-3 β joacă un anumit rol în determinarea **rezistenței insulinice**. Insulina inhibă GSK-3 β , ce are ca rezultat creșterea transportului glucozei în mușchii scheletici. Inhibiția mediată de insulină a GSK-3 β va duce, de asemenea, la creșterea utilizării glucozei și a producerii de glicogen.⁽²³⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE METABOLICE

- Un studiu realizat pe datele naționale referitoare la tulburarea afectivă bipolară și la **afecțiunile neoplazice**, la nivelul Israelului, au indicat că există un risc crescut pentru acest tip de afecțiuni, considerate în general, atât la femei cât și la bărbați. Riscul de cancer de sân a fost mai crescut la femeile bipolare comparativ cu cele din populația generală deși nu s-a atins semnificația statistică.⁽²⁴⁾

COMORBIDITATEA CU BOLILE METABOLICE

- Un anumit număr de pacienți diagnosticați cu **tumoare cerebrală** au fost identificați ca având și simptome bipolare iar o parte din aceștia au chiar avut un diagnostic inițial de tulburare afectivă bipolară.^(25,26)
- Așa cum era de așteptat localizarea tumorii a avut o contribuție semnificativă în apariția și tipul simptomatologiei psihiatrice.⁽²⁵⁾

25. Starkstein SE, Boston JD, Robinson RG. Mechanisms of mania after brain injury. 12 case reports and review of the literature. J Nerv Ment Dis 1988;176:87–100.

26. Salazar-Calderon P, V, Oommen KJ, Sobonya RE. Silent solitary right parietal chondroma resulting in secondary mania. Clin Neuropathol 1993;12:325–9.

CONCLUZII

1. Asocierea patologiei somatice la pacienții având tulburare afectivă bipolară este un fenomen clinic frecvent, constituind **mai degrabă o regulă** decât o excepție.
2. În evaluarea clinică globală, practicianul clinician trebuie să țină seama de această realitate clinică deoarece ea poate să constituie un factor important de rezistență terapeutică și uneori chiar de eroare diagnostică ce va duce inechivoc la creșterea costurilor globale legate de boală.

CONCLUZII

3. Categoria pacienților bipolarari având asociată comorbiditate somatică trebuie considerată ca una specială, ce impune o abordare și o colaborare interdisciplinară riguroasă, ce lărgeste mult echipa terapeutică. De cele mai multe ori cele două afecțiuni deși se manifestă în sfere diferite, se intercondiționează una pe cealaltă, tratarea ambelor suferințe devenind imperativă.