



Revista Colombiana de Psiquiatría

ISSN: 0034-7450

revista@psiquiatria.org.co

Asociación Colombiana de Psiquiatría
Colombia

López Jaramillo, Carlos; Castaño Mejía, Adelaida; Henao Velásquez, Alicia; Restrepo Palacio, Tomás
Felipe; Osorio Zuluaga, Julieta

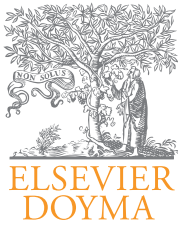
Síndrome metabólico y trastorno afectivo bipolar: una revisión de la literatura
Revista Colombiana de Psiquiatría, vol. 42, núm. 3, julio-septiembre, 2013, pp. 283-291
Asociación Colombiana de Psiquiatría
Bogotá, D.C., Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80629821007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

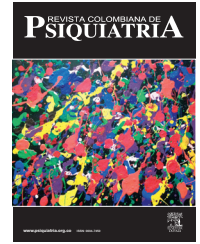
redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



REVISTA COLOMBIANA DE PSQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo de revisión

Síndrome metabólico y trastorno afectivo bipolar: una revisión de la literatura

Carlos López Jaramillo^{a,*}, Adelaida Castaño Mejía^b, Alicia Henao Velásquez^c,
Tomás Felipe Restrepo Palacio^d y Julieta Osorio Zuluaga^e

^aMédico Psiquiatra, MSc, PhD, Coordinador Grupo de Investigación en Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^bMédica General, Grupo de Investigación en Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^cMédica General, Grupo de Investigación en Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^dMédico General, Grupo de Investigación en Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^eMédica General, Grupo de Investigación en Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de abril de 2013

Aceptado el 21 de mayo de 2013

Palabras clave:

Síndrome metabólico

Trastorno afectivo bipolar

Obesidad abdominal

RESUMEN

El trastorno afectivo bipolar (TAB) es un trastorno psiquiátrico crónico que se encuentra entre las primeras diez causas de incapacidad y mortalidad prematura en el mundo. El síndrome metabólico (SM) es una constelación de factores de riesgo (FR) que predisponen a enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes mellitus y mortalidad precoz. Ambas enfermedades generan grandes costos para el sistema de salud. Importantes estudios han demostrado que el SM tiene mayor prevalencia en los pacientes con enfermedad mental que en la población general. El SM en el TAB es multifactorial y se debe a causas iatrogénicas, genéticas, económicas, psicológicas, comportamentales y relacionadas con el sistema de salud. El FR más común es el aumento de la circunferencia abdominal, y el riesgo de padecer esta enfermedad es mayor en las mujeres y los hispanos. Acerca del incremento en los FR de sufrir una ECV en los pacientes con TAB, se han postulado múltiples explicaciones basadas en los comportamientos de riesgo comunes entre estos individuos, como el consumo de tabaco, la inactividad física y el exceso de calorías en la dieta. Una explicación adicional es la visión del TAB como una enfermedad inflamatoria multisistémica, sustentada en la explicación de la inflamación como elemento crucial en la aterosclerosis, la disfunción endotelial, la rotura de placa y la trombosis. La fisiopatología del SM en el TAB incluye factores como disfunciones adrenal, tiroidea y del sistema nervioso simpático, malos hábitos de vida y alteraciones secundarias a medicamentos comunes entre estos pacientes. Este artículo pretende dar una visión general de la información publicada hasta la fecha sobre la relación entre TAB y SM.

© 2013 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: clopez@medicina.udea.edu.co (C.A. López Jaramillo).

Metabolic Syndrome and Bipolar Affective Disorder: A Review of the Literature

A B S T R A C T

Keywords:

Bipolar disorder
Metabolic syndrome
Abdominal obesity

Bipolar disorder (BD) is a chronic psychiatric disorder that is found within the first ten causes of disability and premature mortality. The metabolic syndrome (MS) is a group of risk factors (RF) that predispose to cardiovascular disease (CV), diabetes and early mortality. Both diseases generate high costs to the health system. Major studies have shown that MS has a higher prevalence in patients with mental disorders compared to the general population. The incidence of MS in BD is multifactorial, and due to iatrogenic, genetic, economic, psychological, and behavioral causes related to the health system. The most common RF found in these patients was an increased abdominal circumference, and it was found that the risk of suffering this disease was greater in women and Hispanic patients. As regards the increase in RF to develop a CV in patients with BD, there have been several explanations based on the risky behavior of patients with mental illness, included tobacco abuse, physical inactivity and high calorie diets. An additional explanation described in literature is the view of BD as a multisystemic inflammatory illness, supported by the explanation that inflammation is a crucial element in atherosclerosis, endothelial dysfunction, platelet rupture, and thrombosis. The pathophysiology of MS and BD include factors such as adrenal, thyroid and sympathetic nervous system dysfunction, as well as poor lifestyle and medication common in these patients. This article attempts to give the reader an overall view of the information published in literature to date, as regards the association between BD and MS.

© 2013 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Introducción

El trastorno afectivo bipolar (TAB) es uno de los trastornos psiquiátricos crónicos más frecuentes, la Organización Mundial de la Salud lo refiere entre las primeras diez causas de incapacidad y mortalidad prematura en el mundo¹. Está relacionado con una alta prevalencia de comorbilidades, tanto psiquiátricas (57-74%) como médicas (> 80%)². Por sexos, las mujeres son más susceptibles a las comorbilidades con otros trastornos psiquiátricos y síntomas somáticos (ansiedad, obesidad, migraña, alteraciones de la función tiroidea) y los varones, con abuso de sustancias psicoactivas y trastornos de la personalidad. Como comorbilidades comunes a ambos sexos, se han reportado los trastornos cardiovasculares, diabetes mellitus (DM), obesidad, alteración de la función tiroidea e hipertensión³. En cuanto a la mortalidad, se encuentran como causas el suicidio, los accidentes y las enfermedades cardiovasculares (ECV)⁴. Este artículo tiene como propósito exponer la revisión de la literatura actual en relación con el TAB y el síndrome metabólico (SM).

Trastorno afectivo bipolar

De acuerdo con los criterios diagnósticos actuales (DSM-IV-TR), el TAB se puede subdividir en tipo I (episodios maníacos o mixtos) y tipo II (hipomanías y episodios depresivos)³.

Un episodio de manía se define como un periodo de más de 1 semana de duración de un ánimo anormal, persistentemente elevado, expansivo, eufórico, irritable u hostil. Se acompaña de por lo menos tres de las siguientes alteraciones: autoestima elevada o grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, logorrea, fuga de ideas, distraimiento, aumento de la actividad dirigida a una meta, agitación psicomotora y participación excesiva en actividades placenteras con un alto riesgo de consecuencias dolorosas o peligrosas. Cuando el ánimo es irritable, se requieren por lo menos cuatro de las alteraciones. El trastorno debe ser lo suficientemente intenso para causar una marcada disfunción social y/u ocupacional, que requiera hospitalización o que presente características psicóticas⁵.

Un episodio depresivo consiste en 2 o más semanas de ánimo depresivo, falta de interés o anhedonia en casi todas las actividades, acompañado de síntomas adicionales como inhibición psicomotora, enlentecimiento en el curso del pensamiento y el lenguaje, pensamientos sobrevalorados o delirantes de minusvalía, desesperanza, incapacidad, culpa, ruina, hipocondría, trastornos del sueño, apetito y deseo sexual, molestias somáticas, además de ideación de muerte que puede llegar a actos suicidas. Estos síntomas deben ser lo suficientemente graves para causar disfunción social, ocupacional o en otras áreas⁵.

La prevalencia del TAB I a lo largo de la vida de la población general varía entre el 0,4 y el 1,6%, y la del TAB II es del 0,5%⁶. El Tercer Estudio de Salud Mental realizado en Colombia en

2003 encontró que la prevalencia de TAB I es del 1,8%, y un poco más alta entre los varones (2,1%) que entre las mujeres (1,5%); la del TAB II fue del 0,2%⁷.

Síndrome metabólico

Es una constelación de factores de riesgo (FR) clínicos y bioquímicos que predisponen a ECV, DM y mortalidad precoz^{8,9}. Incluye síntomas tales como alteración en la regulación del peso, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad y dislipemia¹⁰. Se han descrito algunos factores asociados a su aparición, como síndrome del ovario poliquístico, apnea obstructiva del sueño, cirrosis no alcohólica y lipodistrofia. Con el ATP III publicado en 2001 por el *National Cholesterol Education Program*, se introdujeron criterios clínicos simplificados para definir el SM con el propósito de identificar a las personas con mayor riesgo a largo plazo de ECV aterosclerótica que pudieran beneficiarse de una intervención clínica o del estilo de vida para reducir el riesgo cardiovascular¹¹. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) actualizó los criterios para el SM en 2006^{12,13}. No hay un criterio específico para el diagnóstico, sino la presencia de tres o más de los cinco factores listados en la tabla 1¹¹.

La prevalencia del SM en Europa es del 15,7% de los varones y el 14,2% de las mujeres¹⁴, y en Estados Unidos es del 24 y el 23,4% respectivamente. En 2008, Schargrodsky et al realizaron el estudio CARMELA, un estudio multicéntrico que evaluaba el riesgo cardiovascular en varias ciudades de América Latina; la prevalencia de SM encontrada fue del 20%^{15,16}. Los estudios en población colombiana han demostrado prevalencias similares. En 2006, Aschner et al reportaron una prevalencia urbana del 9% de los varones y el 19% de las mujeres, y el estudio de Lombo et al mostró una prevalencia general del 30%¹⁷, similar a la encontrada en el estudio de Villegas et al (34%) en El Retiro, una ciudad cercana a Medellín¹⁸.

Síndrome metabólico y trastorno afectivo bipolar

Importantes estudios han demostrado que hay mayor prevalencia de SM entre los pacientes con enfermedad mental que en la población general.

Hasta 2005, la mayoría de estos estudios se concentraban en los trastornos metabólicos asociados a la esquizofrenia debido a los efectos adversos de los medicamentos antipsicóticos, reconocidos por su alto impacto en el metabolismo de los ácidos grasos y la desregulación hormonal. Actualmente es más común encontrar reportes y estudios relacionados con el SM en TAB; por ejemplo, en Brasil encontraron que la aparición de SM era mayor entre los pacientes que tomaban litio que entre los que tomaban antipsicóticos, claro indicador de que el SM no necesariamente está relacionado con los antipsicóticos. En el estudio realizado por McIntyre¹⁰ en la universidad de Toronto, se tomaron 19 artículos que reportaban la prevalencia de SM y TAB en diferentes países, y se observó una diferencia entre América y Europa de hasta el 9% y porcentajes incluso menores en Asia. Sin embargo, se mantienen las siguientes constantes en todo el mundo¹⁰:

Tabla 1 – Criterios diagnósticos de síndrome metabólico según la International Diabetes Federation

Obesidad central (circunferencia abdominal > 90 cm los varones y > 80 cm las mujeres)*

Más dos de los siguientes cuatro factores:

Aumento de triglicéridos o tratamiento para la dislipemia previamente diagnosticada	> 150 mg/dl
cHDL disminuido o tratamiento para la dislipemia previamente diagnosticada	
Varones	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl
Aumento de la presión arterial o tratamiento para la hipertensión previamente diagnosticada	
Sistólica	> 130 mmHg
Diastólica	> 85 mmHg
Glucosa en ayunas aumentada o tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada	> 100 mg/dl

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

*Medidas recomendadas para la población latinoamericana.

Tomado de: International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf

- La aparición de SM en TAB es multifactorial, se debe a causas iatrogénicas, genéticas, económicas, psicológicas, comportamentales y relacionadas con el sistema de salud.
- El factor de riesgo más común es el aumento del diámetro de la cintura abdominal.
- El riesgo es mayor para las mujeres y los hispanos.

En 1999, el reporte nacional de salud de Estados Unidos demostró que un paciente con TAB le cuesta al sistema de salud un 40% más que una persona sana, porcentaje que representa exclusivamente los gastos por enfermedad general sin contar los relacionados con el TAB. Los estudios que relacionan SM y TAB han encontrado una prevalencia elevada de SM en comparación con la población general¹⁹, de un 36-49% frente al 32% en Estados Unidos, el 19 frente al 27% en Bélgica y el 8 frente al 17% en Italia³. Asociado a esto, estudios recientes han reportado que los pacientes con TAB tienen 2 veces más prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que los sujetos sanos, e igual riesgo que los pacientes con esquizofrenia²⁰⁻²². En 2004 Ninomiya et al reportaron que los individuos con SM tienen una *odds ratio* (OR) de 2,01 de infarto agudo de miocardio y OR = 2,06 de accidente cerebrovascular²¹. En el estudio de Garcia-Portilla et al de 2009, la prevalencia de infarto de miocardio era del 7,6%, particularmente entre los varones (10,2%)⁴.

La alta mortalidad en relación con las ECV puede explicarse por los factores de riesgo de los pacientes con TAB, como obesidad, hipertensión, DM e hipertrigliceridemia³ y su tendencia a aumentar con la edad, debido al empeoramiento de los síntomas y el deterioro característico del TAB (la edad es alto predictor de SM, principalmente después de los 35 años)²². En Estados Unidos, el 75% de los pacientes con TAB tienen sobrepeso, frente al 60% de la población general, y cerca de la mitad tienen un índice de masa corporal (IMC) en la franja

de obesidad¹⁰. Estudios recientes han encontrado que el criterio de SM más prevalente entre los pacientes de TAB fue la obesidad abdominal.

Acerca del incremento en los factores de riesgo de sufrir una ECV que presentan los pacientes con TAB, se han postulado múltiples explicaciones, basadas principalmente en los comportamientos de riesgo comunes a estos individuos, como el consumo de tabaco, la inactividad física y el exceso de calorías en la dieta. Sumadas a esto, están las alteraciones del funcionamiento psicosocial como bajo nivel educativo, desempleo y exposición crónica al tratamiento farmacológico. Marion et al (2012) han propuesto como una explicación adicional la visión del TAB como una enfermedad inflamatoria multisistémica, sustentada en la explicación de la inflamación como elemento crucial en la aterosclerosis, la disfunción endotelial, la rotura de placa y la trombosis².

Se ha descrito que los pacientes con trastornos en el estado de ánimo o síntomas psicóticos asociados al SM han mostrado una presentación más grave de su enfermedad psiquiátrica, una respuesta menos favorable al tratamiento y peor pronóstico que los pacientes sin SM. Fagiolini et al²³ (2005) encontraron que los individuos con TAB y SM tienen mayor prevalencia de intentos suicidas (53%) que los individuos sin SM (36%), y se demostró en el grupo de pacientes con intentos suicidas predominio de la obesidad abdominal; concluyen que los individuos con obesidad notable tienen mayor riesgo de tener síntomas depresivos, episodios depresivos e intentos suicidas²⁴.

Trastorno afectivo bipolar y enfermedad cardiovascular

El TAB está asociado a una mortalidad de 1,5 a 2,5 veces mayor que la de la población general. Según estudio realizado por García-Portilla en España⁴, las primeras causas de mortalidad en los pacientes con TAB son el suicidio y los accidentes, seguidas de las ECV. Correll²⁵ (2008) describió que las personas con TAB tienen el doble de probabilidad de tener una ECV que la población general, una cifra similar a la de las personas con esquizofrenia, y esto se debe a que tienen muchos de los factores de riesgo de ECV modificables descritos en los estudios de Framingham y SCORE (aumento de la glucemia, dislipemia, obesidad, hipertensión y tabaquismo)^{26,27}. Dichos factores aumentan significativamente el riesgo de IAM o enfermedad cerebrovascular.

Fisiopatología del síndrome metabólico en trastorno afectivo bipolar

Disfunción adrenal

El cortisol, hormona contrarreguladora producida en las glándulas adrenales, tiene varias funciones evolutivas relacionadas con la supervivencia, la más importante es incrementar los sustratos energéticos en sangre. Tiene un importante papel en el aumento de los lípidos circulantes y la grasa visceral, un tejido adiposo de fácil acceso para el transporte y

producción de energía, pero también una de las principales causas de aterosclerosis. Su actividad como antagonista de la insulina inhibe la utilización periférica de glucosa y aumenta la glucemia por medio de la activación de la gluconeogénesis, lo que puede llevar a DM2. Además, aumenta las concentraciones de adrenalina y noradrenalina, lo que puede llevar a hipertensión²⁸. La conexión existente entre algunas estructuras cerebrales como la amígdala y el hipocampo (implicadas en la fisiopatología del TAB) con el hipotálamo favorece que el estrés fisiológico y psicológico, la disminución del sueño y otros factores relacionados con la enfermedad bipolar generen un incremento en la producción de hormona liberadora de corticotropina y, por lo tanto, un aumento las concentraciones de cortisol, lo que desencadena los procesos anteriormente mencionados²⁸.

Disfunción tiroidea y trastorno afectivo bipolar

Se ha demostrado que los pacientes con TAB tienen mayor riesgo de sufrir trastornos tiroideos, que se explican por múltiples causas, como el uso de litio. Este medicamento interfiere con la liberación de hormona tiroidea o incluso puede dar aumento de los anticuerpos tiroperoxidasa, que pueden estar relacionados con el TAB y su teoría inflamatoria²⁸. El hipotiroidismo es un factor de riesgo de ECV y dislipemia, pues genera disfunción endotelial y un aumento del colesterol total y su conversión a colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, ambos factores de riesgo de aterosclerosis y enfermedad coronaria²⁸.

Disfunción del sistema nervioso simpático

Importantes estudios han demostrado que diversos mecanismos generan un aumento de la presión sistólica durante la manía, lo que conlleva un aumento del riesgo de que se produzca hipertensión^{26,27}. Igualmente se ha demostrado que las personas con TAB manejan presiones arteriales elevadas, posiblemente debido a dos causas: las altas cantidades de glucosa circulantes que aumentan la captación neuronal de esta generan un mecanismo activador del sistema nervioso simpático (SNS) y la activación paralela del SNS con el eje hipofisis-hipotálamo-adrenal.

Estilos de vida

Tabaquismo. Factor de riesgo mayor de ECV. Se ha encontrado que altera la función de la insulina, por lo que se lo considera importante factor de riesgo de SM. Además, es altamente prevalente en individuos con TAB²⁹. El estudio NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions) evaluó la comorbilidad con adicción a la nicotina y con trastornos por consumo de sustancias con trastornos del ánimo y de ansiedad, y encontró que el 35,3% de los individuos con historia de manía y el 33,4% de los individuos con historia de hipomanía tenían los criterios diagnósticos de adicción a la nicotina, comparados con el 12,8% de la población general^{26,27}.

Abuso de sustancias. Se ha asociado con la probabilidad de sufrir SM y también es altamente frecuente entre los individuos con TAB. La prevalencia anual es del 27,9 y el 26,6% de los sujetos con manía e hipomanía respectivamente, mientras que en la población general es del 9,4%.

Sedentarismo. La inactividad física y el exceso de ingesta son dos factores del aumento de peso y la obesidad en pacientes bipolares. Se ha encontrado que la ingesta energética total, el consumo diario de azúcar, el porcentaje de energía proveniente de los hidratos de carbono, el consumo total de líquido y el consumo de bebidas azucaradas son mayores en los pacientes bipolares que en los pacientes control y que reportan menos episodios de actividad física que los controles.

Tasa metabólica basal más baja. En un estudio reciente realizado por Soreca et al, se apunta que los pacientes con TAB tienen tasas metabólicas basales más bajas que las personas sin trastornos del ánimo³⁰.

Trastorno de la alimentación. Se ha evidenciado solapamiento entre los patrones anormales de la conducta alimentaria y la disregulación emocional, que se evidencia tanto en lo sintomático como en lo neurobiológico/genético. El trastorno de la alimentación por atracones y la bulimia son comorbilidades en TAB (27,5%). El 38% se da atracones de repetición. Los pacientes con TAB son renuentes a buscar atención médica para sus comorbilidades. En un estudio realizado por Cradock-O'Leary et al sobre veteranos, se encontró que entre los veteranos con DM e hipertensión, aquellos con comorbilidad con TAB tenían un riesgo especialmente alto de no recibir servicios médicos generales³¹.

Medicamentos (tabla 2)

Los estabilizadores del ánimo se han asociado con una ganancia de peso significativa. Se ha reportado un aumento de peso en 1 año del 13 y el 21% con litio y ácido valproico respectivamente, en comparación con el 7% del placebo. Se cree que ambos pueden generar un aumento de la sed, lo que puede llevar a un incremento en el consumo de bebidas con alto contenido calórico. También se cree que ambos puedan tener efectos directos en el hipotálamo para el aumento de la ingesta²⁸. Con lamotrigina y carbamazepina se ha demostrado efecto neutro en el peso.

Litio. Se ha demostrado que tiene una influencia similar a la de la insulina en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Lleva a aumento en la absorción de glucosa por los adipocitos y a la estimulación del apetito en algunos pacientes.

Ácido valproico. La ganancia de peso puede ser el resultado de la alteración en el metabolismo de los ácidos grasos.

Los antipsicóticos producen ganancia de peso posiblemente por un aumento de deposición grasa en oposición al tejido magro. Se ha encontrado un aumento de la proporción cintura-cadera, lo que indica que se produce deposición de grasa en el abdomen. Se ha evidenciado por medio de resonancia un aumento significativo de la grasa subcutánea e intraabdominal. La ganancia de peso varía inmensamente entre individuos que toman tratamientos farmacológicos idénticos, dependiendo de factores ambientales y del estilo de vida, especialmente de la ingestión de comida y del ejercicio. Un factor que se ha demostrado consistentemente importante es el peso inicial. Sin embargo, sigue habiendo una considerable varianza sin explicación que implica que factores genéticos contribuyen sustancialmente a la extensión en la ganancia de peso³².

La olanzapina y la clozapina se han asociado con la mayor ganancia de peso, y también se encuentran asociadas a la intolerancia a la glucosa y el riesgo aumentado de sufrir DM³³. Se observan efectos intermedios con la quetiapina, la risperidona y la clorpromazina y cambios pequeños y mínimos con el haloperidol, la ziprasidona y el aripiprazol. Sin embargo, los aumentos en el peso se obtuvieron en estudios sobre pacientes que han tenido una larga exposición previa a medicamentos. Esto puede llevar a subestimar los verdaderos efectos de los antipsicóticos en el peso y sobrestimar las diferencias entre los medicamentos. Sobre pacientes sin previo uso de antipsicóticos, se ha reportado un incremento del 7,7% del peso después de 10 semanas con clorpromazina o risperidona, o incrementos promedio del 10,4 y el 18,4% a los 3 y los 9 meses de tratamiento con risperidona u olanzapina³².

Mecanismos de aumento de peso secundario a antipsicóticos

Interrupción del control hipotalámico. Se ha observado un aumento de la leptina circulante en los pacientes que reciben antipsicóticos, incluidos pacientes sin uso previo de medicamentos. Esto demuestra que las elevaciones están relacionadas con el tratamiento y no con la enfermedad. Además, no se observa una supresión en la ingesta, lo que indica que el mecanismo de señalización de la leptina en el hipotálamo está alterado secundariamente a la acción de algunos de los antipsicóticos³².

Receptores de 5 hidroxitriptamina. Se ha encontrado que los agonistas de los receptores 5HT1A aumentan la ingesta y los antagonistas de los 5HT2C la disminuyen. La clozapina y la olanzapina tienen las afinidades relativas más altas por los 5HT2C³².

Receptores adrenérgicos. El antagonismo de los receptores $\alpha 2A$ por la quetiapina, la clozapina y, posiblemente, la risperidona y la paliperidona genera aumento en la ingesta³².

Tabla 2 – Efecto de los medicamentos en el peso

Medicamento	Efecto
Litio	Aumento de peso Efectos adversos en el metabolismo de la glucosa
Ácido valproico	Aumento de peso Resistencia a la insulina
Antipsicóticos atípicos	Hiperlipemia Aumenta el riesgo de diabetes mellitus Aumento de peso

Receptores de dopamina. El bloqueo de los receptores D2 hipotalámicos aumenta la ingesta³².

Receptores de histamina. Antagonismo del receptor H1. Olanzapina, clozapina y quetiapina aumentan la función de la AMP cinasa mediada por el receptor H1 en el hipotálamo, mientras que los antipsicóticos menos orexígenos y la risperidona no lo hacen³².

DM inducida por antipsicóticos. Se ha demostrado que hay un riesgo incrementado de DM con la olanzapina y la clozapina. Esto no ocurre con la quetiapina y la risperidona³². La DM puede ser una consecuencia a largo plazo del aumento de peso inducido por los antipsicóticos atípicos y el SM. Sin embargo, hay reportes de intolerancia a la glucosa y DM de inicio rápido en ausencia de obesidad en pacientes que recibían antipsicóticos que pueden llevar a cetoacidosis, principalmente a los que tomaban olanzapina y clozapina³². Se ha observado que los pacientes a olanzapina o clozapina tienen una alteración en la regulación de la glucosa, en oposición a aquellos que reciben antipsicóticos típicos, independientemente de la cantidad de tejido graso. También hay estudios que indican que estos medicamentos pueden alterar la función de las células beta del páncreas³².

Riesgo suicida

Nuevas evidencias apuntan a que la obesidad afecta a la presentación clínica, el curso y el desenlace del TAB. Se ve una asociación entre un IMC elevado y un curso con múltiples episodios, suicidalidad, severidad de la depresión, probabilidad disminuida de remisión sintomática y menor tiempo entre episodios cuando se compara con individuos con TAB y peso saludable³⁴. Algunos estudios han reportado que el riesgo de suicidio en TAB es menor del 36%, pero que puede incrementarse al 53% si se asocia a SM y más aún si se asocia a obesidad abdominal²³.

Se ha encontrado también que individuos con TAB y SM tienen mayor riesgo de síntomas depresivos, episodios depresivos e intentos suicidas. Ha habido varios estudios con respecto a la concentración de colesterol y el suicidio. Algunos de ellos han concluido que los valores de colesterol y triglicéridos bajos están asociados con mayor riesgo de suicidio, intentos de suicidio e ideación suicida. Sin embargo, otros estudios no han podido reproducir estos resultados. Para poder determinar la influencia de las concentraciones de colesterol y otros lípidos en la suicidalidad, se debe realizar estudios en los que se midan estos marcadores inmediatamente después del intento de suicidio^{23,34,35}. También se ha propuesto la influencia de la inflamación en el suicidio, basándose en análisis *post-mórtem* del líquido cefalorraquídeo, que revelaron anomalías en las citocinas².

Enfermedad inflamatoria sistémica

Durante los últimos años, múltiples estudios han encontrado marcadores periféricos de estrés oxidativo e inflamación

(tanto central como periférica) y reportan aumento de citocinas proinflamatorias en las distintas fases del TAB (manía y depresión). La inflamación incrementa el riesgo de ECV³⁶, que a su vez se comportan como enfermedades proinflamatorias, con lo que aumenta el riesgo de morbimortalidad en el TAB.

Kapczinski³⁷ ha investigado el papel de diferentes marcadores biológicos de inflamación en el TAB, específicamente el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés). Se evalúa en los diferentes estadios de la enfermedad para predecir la efectividad del tratamiento con antidepresivos y estabilizadores del ánimo en pacientes bipolares. En uno de sus estudios, se evidenció un aumento de proteína C reactiva (PCR) durante la manía, relacionada con la gravedad de esta, y se encontró además que algunos medicamentos como la olanzapina y el litio aumentaban más las cifras de este marcador proinflamatorio. Estos hallazgos sustentan la correlación con la ECV, donde también se ha reportado aumento de la PCR³⁸.

Además del aumento de citocinas proinflamatorias en la enfermedad bipolar, hay otros factores que ayudan a generar este estado inflamatorio, como el estrés, las alteraciones del ciclo circadiano, trastornos autoinmunitarios y algunos retrovirus. Estos factores se encuentran modulados a su vez por factores genéticos y ambientales².

Estrés. Una asociación entre eventos estresantes y episodios recurrentes se ha encontrado en repetidas ocasiones en pacientes bipolares. El estrés psicológico puede aumentar una respuesta inflamatoria en el cerebro, pero también puede inducir una reacción inflamatoria periférica coordinada por el sistema nervioso autónomo de la siguiente manera²: inicialmente se produce una liberación de adrenalina y noradrenalina para la ulterior activación del sistema nervioso simpático, que produce la activación de adrenorreceptores alfa y beta en las células inmunitarias para, finalmente, liberar citocinas proinflamatorias en la vía nuclear del NF- κ B².

Alteraciones en el ciclo circadiano. El ciclo circadiano ha sido reconocido en los últimos años como un aspecto integral del TAB, y se lo considera incluso como un fenotipo de la enfermedad bipolar. Los trastornos del sueño son de gran importancia para el reconocimiento temprano de las crisis, pues se observan incluso antes del primer episodio y son prominentes durante estos. La fenomenología de estos trastornos ha sido bien establecida en múltiples estudios que han documentado gran número de anomalías neuroendocrinas en el ciclo circadiano de los pacientes con TAB, especialmente por la supresión anormal de la melatonina con la luz^{39,40}. El sueño es un poderoso regulador de la función inmunitaria, pues fomenta la respuesta inmunitaria adaptativa. La pérdida de sueño impide esa respuesta inmunitaria, y el sueño prolongado produce una respuesta inflamatoria caracterizada por el aumento de leucocitos, neutrófilos y PCR. Además, la pérdida de sueño también es prevalente en la obesidad, el SM, la DM y la aterosclerosis. Reportes de intervalos cortos y largos de sueño se han asociado con un aumento de riesgo de la enfermedad coronaria².

Autoinmunidad. Se ha descrito una relación entre trastornos autoinmunitarios y TAB desde 1888. Como ejemplo están los trastornos tiroideos asociados a anticuerpos TPO, gastritis atrófica y DM1 (GAD65A). Algunos episodios maniacos con síntomas psicóticos se han observado relacionados con encefalitis agudas (anticuerpos contra NMDA). Finalmente, familiares de pacientes con TAB no afectados presentan mayor prevalencia de esclerosis múltiple, tirotoxicosis, psoriasis y artritis reumatoide².

Retrovirus. La exposición prenatal a algunos virus como *Influenza* en el segundo trimestre del embarazo aumenta el riesgo de trastornos del ánimo. Esta exposición prenatal puede llevar a la activación de retrovirus HERVS. Su envoltura es neurotóxica y proinflamatoria, lo que contribuye a un estado inflamatorio crónico durante el neurodesarrollo y algunas consecuencias cognitivas como muerte de oligodendrocitos y su desmielinización. Otros retrovirus asociados son virus del herpes, Epstein-Barr y Herpes simplex^{2,41,42}.

Conclusiones

El SM es una enfermedad multisistémica y multifactorial que constituye un problema de salud pública. Se ha encontrado mayor prevalencia de esta enfermedad en pacientes con trastornos psiquiátricos, principalmente TAB y esquizofrenia.

Sin embargo, el SM está subdiagnosticado y poco tratado en la mayoría de los pacientes con enfermedad mental mayor, lo que aumenta costos al sistema de salud, debido a las grandes tasas de morbilidad de estos pacientes por ambas enfermedades. Por lo tanto, el tratamiento del SM y otras comorbilidades médicas en el TAB puede mejorar su pronóstico y la adherencia terapéutica, por lo que es importante crear conciencia de la importancia del SM⁴³⁻⁷⁴. La importancia del SM se adquiere en la medida que los psiquiatras creen conciencia sobre esta enfermedad e incluyan en su consulta como elemento fundamental la evaluación integral del paciente, como peso, circunferencia abdominal, presión arterial y parámetros complementarios.

Financiación

El presente artículo recibió financiación de «Estrategia de sostenibilidad 2013-2014» de la Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Levav I, Rutz W. The WHO World Health Report 2001 new understanding—new hope. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2002;39:50-6.
- Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord.* 2012;141:1-10.
- Dadic-Hero E, Ruzic K, Grahovac T, Petranovic D, Graovac M, Palijan TZ. Metabolic syndrome — the consequence of lifelong treatment of bipolar affective disorder. *Psychiatr Danub.* 2010;22:381-4.
- Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, Martinez AS, Benabarre A, Sierra P, et al. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009;115:302-8.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Oxford: Oxford University Press; 2007.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®. Bethesda: American Psychiatric Association; 2000.
- José P, Fernando GL, Carlos GL. Estudio Nacional de Salud Mental Colombia 2003. Disponible en: http://onsm.ces.edu.co/uploads/files/1243030_EstudioNacionalSM2003.pdf
- Gans RO. The metabolic syndrome, depression, and cardiovascular disease: interrelated conditions that share pathophysiologic mechanisms. *Med Clin North Am.* 2006;90:573-91.
- Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:399-404.
- McIntyre RS, Woldeyohannes HO, Soczynska JK, Miranda A, Lachowski A, Liauw SS, et al. The rate of metabolic syndrome in euthymic Canadian individuals with bipolar I/II disorder. *Adv Ther.* 2010;27:828-36.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735-52.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366:1059-62.
- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome Part 1 : Worldwide definition for use in clinical practice. FID; 2006.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1066-76.
- Vinueza R, Boissonnet CP, Acevedo M, Uriza F, Benitez FJ, Silva H, et al. Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study. *Prev Med.* 2009;50:106-11.
- Schargrotsky H, Hernandez-Hernandez R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Aycaguer LC, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med.* 2008;121:58-65.
- Aschner Montoya P. Síndrome metabólico en una población rural y una población urbana de la región andina colombiana. *Rev Med.* 2007;15:154-62.
- Villegas A, Botero JF, Arango IC, Arias S, Toro MM. Prevalencia del síndrome metabólico en El Retiro, Colombia. *Iatreia.* 2003;16:291-7.
- Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E, et al. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord.* 2007;98:247-52.
- Van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2008;10:342-8.
- Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third

- National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;109:42-6.
22. Grover S, Aggarwal M, Chakrabarti S, Dutt A, Avasthi A, Kulhara P, et al. Prevalence of metabolic syndrome in bipolar disorder: an exploratory study from North India. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;36:141-6.
 23. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord*. 2005;7:424-30.
 24. McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HT, Kahn LS, et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord*. 2010;126:366-87.
 25. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord*. 2008;10:788-97.
 26. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
 27. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-53.
 28. Fagiolini A, Chengappa KN, Soreca I, Chang J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs*. 2008;22:655-69.
 29. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:1107-15.
 30. Soreca I, Frank E, Kupfer DJ. The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis? *Depress Anxiety*. 2009;26:73-82.
 31. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res*. 2006;86:15-22.
 32. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2010;125:169-79.
 33. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs*. 2004;64:701-23.
 34. McIntyre RS, Muzina DJ, Kemp DE, Blank D, Woldeyohannes HO, Lofchy J, et al. Bipolar disorder and suicide: research synthesis and clinical translation. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10:66-72.
 35. D'Ambrosio V, Salvi V, Bogetto F, Maina G. Serum lipids, metabolic syndrome and lifetime suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;37:136-40.
 36. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1978-85.
 37. Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, Jamain S, Goldstein BI, Frye MA, et al. Biomarkers in bipolar disorder: A positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47:321-32.
 38. Cunha AB, Andreazza AC, Gomes FA, Frey BN, Da Silveira LE, Goncalves CA, et al. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258:300-4.
 39. Bauer M, Glenn T, Alda M, Andreassen OA, Ardaur R, Bellivier F, et al. Impact of sunlight on the age of onset of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14:654-63.
 40. Berk M, Dodd S, Hallam K, Berk L, Gleeson J, Henry M. Small shifts in diurnal rhythms are associated with an increase in suicide: The effect of daylight saving. *Sleep and Biological Rhythms*. 2008;6:22-5.
 41. Bipolar disorder: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Leicester: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists; 2006.
 42. Henry C, Etain B, Mathieu F, Raust A, Vibert JF, Scott J, et al. A French network of bipolar expert centres: a model to close the gap between evidence-based medicine and routine practice. *J Affect Disord*. 2011;131:358-63.
 43. Bauer M, Lecrubier Y, Suppes T. Awareness of metabolic concerns in patients with bipolar disorder: a survey of European psychiatrists. *Eur Psychiatry*. 2008;23:169-77.
 44. Baptista T, Serrano A, Uzcategui E, ElFakih Y, Rangel N, Carrizo E, et al. The metabolic syndrome and its constituting variables in atypical antipsychotic-treated subjects: comparison with other drug treatments, drug-free psychiatric patients, first-degree relatives and the general population in Venezuela. *Schizophr Res*. 2011;126:93-102.
 45. Goodrich DE, Kilbourne AM, Lai Z, Post EP, Bowersox NW, Mezuk B, et al. Design and rationale of a randomized controlled trial to reduce cardiovascular disease risk for patients with bipolar disorder. *Contemp Clin Trials*. 2012;33:666-78.
 46. Larsen JT, Fagerquist M, Holdrup M, Christensen B, Sigalin C, Nilsson PM. Metabolic syndrome and psychiatrists' choice of follow-up interventions in patients treated with atypical antipsychotics in Denmark and Sweden. *Nord J Psychiatry*. 2011;65:40-6.
 47. Teixeira PJ, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29:330-6.
 48. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23:40-7.
 49. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009;24:412-24.
 50. Rojas GP, Poblete AC, Orellana GX, Rouliez AK, Liberman GC. Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica. *Rev Med Chile*. 2009;137:106-14.
 51. Hasnain M, Vieweg WV, Fredrickson SK, Beatty-Brooks M, Fernandez A, Pandurangi AK. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving atypical antipsychotic medications. *Prim Care Diabetes*. 2009;3:5-15.
 52. Huang KL, Su TP, Chen TJ, Chou YH, Bai YM. Comorbidity of cardiovascular diseases with mood and anxiety disorder: a population based 4-year study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63:401-9.
 53. Vuksan-Cusa B, Marcinko D, Sagud M, Jakovljevic M. The comorbidity of bipolar disorder and cardiovascular diseases from pharmacotherapy perspective. *Psychiatr Danub*. 2009;21:382-5.

54. Carney CP, Jones LE. Medical comorbidity in women and men with bipolar disorders: a population-based controlled study. *Psychosom Med*. 2006;68:684-91.
55. Kemp DE, Gao K, Chan PK, Ganocy SJ, Findling RL, Calabrese JR. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. *Bipolar Disord*. 2010;12:404-13.
56. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004;6:368-73.
57. Vuksan-Cusa B, Marcinko D, Nad S, Jakovljevic M. Differences in cholesterol and metabolic syndrome between bipolar disorder men with and without suicide attempts. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:109-12.
58. Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2008;20:131-7.
59. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10:52-77.
60. Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord*. 2009;11:657-62.
61. Calkin C, Van de Velde C, Ruzickova M, Slaney C, Garnham J, Hajek T, et al. Can body mass index help predict outcome in patients with bipolar disorder? *Bipolar Disord*. 2009;11:650-6.
62. Chacon F, Mora F, Gervas-Rios A, Gilaberte I. Efficacy of lifestyle interventions in physical health management of patients with severe mental illness. *Ann Gen Psychiatry*. 2011;10:22.
63. Salvi V, Albert U, Chiarle A, Soreca I, Bogetto F, Maina G. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30:318-23.
64. Salvi V, D'Ambrosio V, Bogetto F, Maina G. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder: a 2-year follow-up study. *J Affect Disord*. 2012;136:599-603.
65. Goldstein BI, Liu SM, Zivkovic N, Schaffer A, Chien LC, Blanco C. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord*. 2011;13:387-95.
66. De Almeida KM, De Macedo-Soares MB, Kluger Issler C, Antonio Amaral J, Caetano SC, Da Silva Dias R, et al. Obesity and metabolic syndrome in Brazilian patients with bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica*. 2009;21:84-8.
67. Gurpegui M, Martinez-Ortega JM, Gutierrez-Rojas L, Rivero J, Rojas C, Jurado D. Overweight and obesity in patients with bipolar disorder or schizophrenia compared with a non-psychiatric sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;37:169-75.
68. Kolotkin RL, Crosby RD, Corey-Lisle PK, Li H, Swanson JM. Performance of a weight-related measure of Quality of Life in a psychiatric sample. *Qual Life Res*. 2006;15:587-96.
69. John AP, Koloth R, Dragovic M, Lim SC. Prevalence of metabolic syndrome among Australians with severe mental illness. *Med J Aust*. 2009;190:176-9.
70. Ganguli R, Strassnig M. Prevention of metabolic syndrome in serious mental illness. *Psychiatr Clin North Am*. 2011;34:109-25.
71. Guan N, Liu H, Diao F, Zhang J, Zhang M, Wu T. Prevalence of metabolic syndrome in bipolar patients initiating acute-phase treatment: a 6-month follow up. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64:625-33.
72. Ezzaher A, Haj MD, Mechri A, Neffati F, Douki W, Gaha L, et al. Metabolic syndrome in Tunisian bipolar I patients. *Afr Health Sci*. 2011;11:414-20.
73. Hung Chi M, Hua Chang H, Tzeng NS, Huang SY, Chou KR, Chun Tsai H, et al. The prevalence of metabolic syndrome in drug-naive bipolar II disorder patients before and after twelve week pharmacological intervention. *J Affect Disord*. 2013;146:79-83.
74. Kenna HA, Jiang B, Rasgon NL. Reproductive and metabolic abnormalities associated with bipolar disorder and its treatment. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17:138-46.