

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

## **REZUMAT**

**COMORBIDITĂȚILE SOMATICE ÎN TULBURĂRILE  
AFECTIVE MAJORE**

**Conducători științifici:**

**Prof. Univ. Dr. Tudor UDRIȘTOIU**

**Prof. Univ. Dr. Laurențiu MOGOANTĂ**

**Student Doctorand:**

**Daniela Gabriela POPESCU (GLĂVAN)**

**Craiova**

**2014**

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE. IMPORTANȚA PROBLEMEI</b>	<b>3</b>
<b>TULBURAREA DEPRESIVĂ UNIPOLARĂ</b>	<b>3</b>
<b>TULBURAREA AFECTIVĂ BIPOLARĂ</b>	<b>4</b>
<b>COMORBIDITĂȚILE SOMATICE</b>	<b>4</b>
<b>IPOTEZA DE LUCRU. SCOPUL LUCRĂRII</b>	<b>5</b>
<b>OBIECTIVELE CERCETĂRII</b>	<b>5</b>
<b>COORDONATE METODOLOGICE</b>	<b>5</b>
<b>REZULTATE</b>	<b>6</b>
<b>Comorbiditățile somatice în Tulburarea Depresivă Unipolară</b>	<b>6</b>
<b>Comorbiditățile somatice în Tulburarea Afectivă Bipolară</b>	<b>7</b>
<b>DISCUȚII</b>	<b>7</b>
<b>CONCLUZII</b>	<b>9</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>10</b>

## **INTRODUCERE. IMPORTANȚA PROBLEMEI.**

*Depresia* reprezintă tulburarea psihiatrică majoră cel mai frecvent întâlnită, cu severitate și recurență înalte, care determină creșterea numărului de comorbidități somatice și se corelează în mod direct cu scăderea nivelului funcționării globale, fizice și sociale [1] ca și al calității vieții pacientului și familiei acestuia [2]. Prin prevalența și incidența sa, în prezent estimându-se un număr de peste 350 de milioane de persoane afectate la nivel global, tulburarea depresivă a devenit în ultimele decenii o reală problemă de sănătate publică, reprezentând actualmente principala cauză de dizabilitate exprimată prin ani de viață pierduți datorită mortalității premature (Years of Life Lost – YLL) [3]. *Tulburarea bipolară* conduce la un impact deosebit asupra condiției persoanei afectate, atât la nivel individual afectând calitatea vieții pacientului și a familiei acestuia, cât și social, prin povara economică generată de boală. Dizabilitățile generate de tulburarea bipolară o situează între primele zece condiții medicale dizabilitante, cu un procent de 2,5% din totalul YLD [4]. Cele mai importante comorbidități somatice ale celor două tulburări afective sunt reprezentate de bolile cardio-vasculare, diabetul zaharat, accidentele vasculare cerebrale, cancerul, durerea cronică, hepatitele virale, obezitatea sau bolile neurodegenerative

Lucrarea de față încearcă să evalueze comparativ comorbiditățile somatice asociate celor două tulburări afective majore, depresia și boala bipolară, precum și modul în care sunt afectați indicatorii de spitalizare în corelație cu caracteristicile socio-demografice ale persoanelor diagnosticate și internate pentru tratamentul acestor afecțiuni.

## **TULBURAREA DEPRESIVĂ UNIPOLARĂ**

Prin simptomatologia și consecințele sale, prin evoluția de tip recurent sau cronic, tulburarea depresivă reprezintă una din tulburările psihiatrice care conduce la modificări importante în viața și statutul socio-profesional al pacienților. Simptomatologia tulburării depresive este reprezentată de dispoziție deprimată pentru cea mai mare parte a zilei, aproape cotidian, fără a fi influențată de circumstanțe și prezentă în mod continuu cel puțin în ultimele două săptămâni, pierderea interesului sau a plăcerii în activități care în mod normal erau plăcute, astenie, fatigabilitate. Simptomele adiționale ce pot fi frecvent întâlnite în depresie sunt pierderea încrederii în sine, sentimentele de vinovăție, culpabilitate, gândurile recurente de moarte sau sinucidere, comportamentul suicidar, diminuarea atenției și a capacității de concentrare, tulburările de somn (insomnie, hipersomnie, somn superficial, neodihnitor), modificările de apetit (scăderea sau creșterea poftei de mâncare) cu modificări corespunzătoare de masă corporală ( $\pm 5\%$  față de luna precedentă). Ghidurile terapeutice actuale propun atât opțiunea psihofarmacologică, cât și cea psiho- sau socioterapeutică, ținându-se cont de caracteristicile și necesitățile pacientului [5, 6, 7].

Evoluția tulburării depresive este marcată de intensitatea și severitatea simptomatologiei, având o durată maximă de expectare clinică și terapeutică cuprinsă între patru săptămâni și doi ani, divizată în etapa premorbidă, etapa prodromală, episodul depresiv, remisiunea, recăderea și recurența.

### **TULBURAREA AFECTIVĂ BIPOLARĂ**

Tulburarea bipolară tip I afectează aproximativ 0.8% din populația adultă, datele epidemiologice variind între 0.4% și 1.6%, variații generate de diversitatea etnică și culturală, [8], în timp ce pentru tulburarea bipolară tip II, în prezent, se discută despre o frecvență de 0.5% a acestui diagnostic în populația adultă.

Tulburare psihiatrică majoră, boala bipolară are o evoluție cronică, alternând episoadele maniacale, caracterizate prin hiperactivitate fizică și mentală, optimism exagerat și încrederea în sine excesivă, iritabilitate, comportament agresiv, nevoie redusă de somn, iluzia grandorii, fugă a gândurilor, discurs nesistematizat, impulsivitate, incapacitate rațională și de atenție, decizii sociale excesive, și în cazurile cele mai grave, delir și halucinații [9] și cele depresive pentru intervale de timp de câteva zile până la câteva luni. Prin modificările dramatice sau subtile ale dispoziției, această afecțiune are consecințe majore atât la nivel individual, cât și social, mai ales datorită unei intense expresii comportamentale generate de ciclurile afective ce nu urmează un pattern regulat.

Chiar dacă mijloacele terapeutice actuale nu furnizează soluții complete pentru tulburarea bipolară, utilizarea eficientă a acestora poate reduce morbiditatea și mortalitatea asociate bolii, obiectivele specifice ale managementului tulburării bipolare impunând stabilirea și menținerea aderenței și complianței la tratament, monitorizarea pacientului pentru identificarea precoce a noilor episoade, reducerea riscului hetero- și autoagresiv și minimizarea deficiențelor funcționale [10].

### **COMORBIDITĂȚILE SOMATICE**

Cercetările epidemiologice au evidențiat atât pentru tulburarea depresivă unipolară, cât și pentru tulburarea afectivă bipolară rate înalte ale asocierilor comorbide cu diverse condiții medicale care complică semnificativ atât prognosticul bolii, cât și intervenția psihofarmacologică și calitatea răspunsului terapeutic. Prezența comorbidităților somatice reprezintă un factor de risc de importanță majoră pentru evoluția tulburărilor psihiatrice, studiile în domeniu indicând o creștere semnificativă de 1,6 până la 3 ori a ratei mortalității în rândul pacienților cu boală psihică și condiții medicale asociate [11]. Aceste date ridică problema unor necesități de îngrijire specifice acestui tip de pacienți, atât la nivel primar, cât și la nivel medical general, fiind necesar un consens asupra priorităților de îngrijire.

## **IPOTEZA DE LUCRU. SCOPUL LUCRĂRII.**

Cercetările de epidemiologie psihiatrică plasează tulburările afective majore pe primul loc atât în ceea ce privește ponderea internărilor, cât și frecvența comorbidităților. Comorbiditățile somatice interacționează într-o măsură importantă cu clinica și, mai ales, cu evoluția acestor suferințe. Evaluarea și analiza comorbidităților nu pot fi separate de indicatorii de spitalizare și de caracteristicile socio-demografice ale pacienților.

Cercetarea în ansamblu a acestor date, ca și evidențierea unor corelații clinico-evolutive, ar putea contribui la ameliorarea elaborării și planificării strategiilor și măsurilor de psihoprofilaxie primară și secundară, dar și la descoperirea unor factori de predicție. Cercetarea de față își propune drept scop evaluarea comorbidităților somatice în relație cu indicatorii de spitalizare și socio-demografici în cadrul tulburărilor afective majore, ca și importanța clinico-evolutivă a acestora.

## **OBIECTIVELE CERCETĂRII**

- Evaluarea comorbidităților somatice la pacienții internați pentru tulburări afective majore.
- Studiul indicatorilor de spitalizare și al caracteristicilor socio-demografice ale pacienților internați pentru tulburări afective majore.
- Evidențierea unor relații ale comorbidităților somatice și ale caracteristicilor socio-demografice cu evoluția tulburărilor afective majore.

## **COORDONATE METODOLOGICE**

Studiu clinic retrospectiv al pacienților internați în Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie Craiova cu diagnosticul de Tulburare Depresivă Unipolară și Tuburare Afectivă Bipolară, în intervalul 1 ianuarie 2008 – 31 decembrie 2012. Studiul a fost realizat în conformitate cu normele etice privind cercetarea clinică și cu aprobare de la Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Neuropsihiatrie Craiova. Datele au fost extrase din foile de observație.

În urma aplicării criteriilor de includere și de excludere a fost constituit lotul de lucru A = 5054 pacienți diagnosticați cu Tulburare Depresivă Unipolară, internați în Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie Craiova în intervalul 1 ianuarie 2008 – 31 decembrie 2012 și lotul de lucru B = 270 pacienți diagnosticați cu Tulburare Afectivă Bipolară, internați în Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie Craiova în intervalul 1 ianuarie 2008 – 31 decembrie 2012.

Pentru prelucrarea datelor s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța). Parametrii mășurați pentru subiecții incluși în acest studiu au fost stocați în fișiere Microsoft Excel (\*.xls).

## REZULTATE

În Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie Craiova au fost realizate un număr de 18306 internări, dintre care 11168 – 61.01% pentru diagnosticul de tulburare depresivă unipolară (TDU), 687 – 3.75% pentru diagnosticul de tulburare afectivă bipolară (TAB), iar 6451 – 35.24% pentru alte afecțiuni. Poate fi observată o tendință ascendentă în ceea ce privește internările pentru diagnosticul TDU, de la 1841 – 57,17% în anul 2008, la un maxim de 2741 în anul 2011 – 66.06%), în timp ce pentru TAB, în același an 2011 a fost înregistrat numărul maxim de internări, 168 – 4.05%). Există o distribuție diferențiată pentru cele două sexe, cu o dominanță clară a femeilor diagnosticate cu tulburări afective majore (57.76%), în concordanță cu datele epidemiologice din literatura de specialitate și un raport inversat pentru alte diagnostice psihiatrice, în care predomină pacienții de sex masculin (62.28%). ( $p < 0,001$ ). Distribuția internărilor pentru diagnostice de tulburări afective majore în funcție de vârsta pacienților a prezentat o clară majoritate a grupei de vârstă 45-64 ani (88.94%), pentru ambele sexe (bărbați – 38.65%, respectiv femei – 50.29) ( $p < 0,001$ ). Se observă predominanța mediului urban, explicată prin nivelul de adresabilitate la celor două unități spitalicești. Dintre pacienții internați cu diagnostic de tulburare afectivă majoră, cei mai numeroși au fost cei activi în piața muncii (3097 pacienți – 58.17%), urmați de persoanele retrase din activitatea profesională ca urmare a dizabilităților provocate de boala psihică (1189 pacienți – 22.33%).

Evoluția defavorabilă a tulburărilor afective majore a determinat internări repetate în clinicile de psihiatrie ale pacienților cu aceste diagnostice, în cei cinci ani incluși în studiul nostru mai mult de jumătate dintre aceștia (51.48%) fiind internați de peste două ori, dintre care 557 – 10.46% având înregistrate în documentele sursă mai mult de 5 internări. Se remarcă, în același timp, o distribuție aproximativ egală privind sexul pacienților și numărul de internări pe care aceștia l-au avut. Cea mai frecventă durată a internării pentru tratamentul unei tulburări afective majore în Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie Craiova a fost cea cuprinsă între mai mult de o săptămână și o luna (81.25%), urmate de cele de scurtă durată, de până la 7 zile (16.10%) în timp ce internările de lungă durată, peste 1 lună, au reprezentat doar 2.65%.

### **Comorbiditățile somatice în Tulburarea Depresivă Unipolară**

Cantitativ, se evidențiază o dominanță a pacienților care nu au prezentat boli somatice asociate (2653 pacienți – 52.49%), în timp dintre pacienții care au prezentat diagnostice multiple, cei mai mulți au fost cei cu o singură comorbiditate (935 pacienți – 18.50%) sau două boli somatice asociate (900 pacienți – 17.81%).

Comorbiditățile cardiovasculare (infarct miocardic, hipertensiune arterială, boală coronariană, insuficiență cardiacă) au fost menționate în documentele medicale pentru 1923

de internări (17.22%) realizate în intervalul de timp studiat, 10.01% fiind pacienții de sex feminin, iar 7.21% de sex masculin. Diabetul zaharat a fost prezent în decursul celor 5 ani de studiu în documentația realizată pentru 1055 internări (9.45%) femeile fiind de mai mult de două ori mai numeroase (6.52%) decât bărbații (2.93%) ( $p < 0,001$ ). Tulburările neurologice și neurodegenerative au fost înregistrate în evidențele a 895 internări (8.01%), dintre pacienții diagnosticați cu această categorie de boli

Celelalte tulburări somatice (boli endocrine, digestive, discredizii sanguine, neoplazii) evidențiate în documentele medicale și care nu au constituit individual entități clinice semnificative au fost grupate conform metodologiei propuse în categoria “alte comorbidități” și au fost prezente în cazul a 2345 (21.00%) internări realizate în cele două unități spitalicești în intervalul de timp studiat.

### **Comorbiditățile somatice în Tulburarea Afectivă Bipolară**

Comorbiditățile somatice asociate tulburării bipolare au fost prezente la mai puțin de jumătate din pacienții lotului B=270 (37.41%). Bolile cardiovasculare au reprezentat principala comorbiditate asociată tulburării afective bipolare, fiind înscrise în documentele sursă realizate pentru 98 – 14.26% dintre cele 687 de internări efectuate. Diabetul zaharat, atât de tip I, cât și de tip II, a fost menționat ca și comorbiditate somatică asociată diagnosticului psihiatric de tulburare bipolară în cazul a 51 de internări (7.42%), iar, tulburările neurologice și neurodegenerative au fost prezente în cazul a 37 de internări realizate pentru pacienții din lotul B=270, și într-un număr aproape dublu pentru pacienții femei (3.49%), comparativ cu bărbații (1.89%). Celelalte tulburări somatice asociate diagnosticului de Tulburare Afectivă Bipolară au fost menționate în documentele medicale pentru 88 de internări (12.81%).

## **DISCUȚII**

Am putut observa astfel o frecvență mai redusă a condițiilor medicale comorbide pentru pacienții bipolari din lotul B=270 (37.41%), comparativ cu pacienții depresivi din lotul A=5054 (47.51%), precum și asocierea frecventă a două sau chiar mai multe boli somatice la aceiași pacienți diagnosticați psihiatric cu Tulburare Depresivă Unipolară. O diferență notabilă a fost înregistrată în cazul bolnavilor în documentele cărora au fost menționate două boli somatice asociate diagnosticului psihiatric (17.81% - TDU vs. 11.11% TAB).

Astfel, prezența acestor condiții medicale asociate constituie un factor de risc pentru evoluția ambelor entități nosologice, complicațiile evolutive fiind întâlnite atât în cazul bolii psihice, cât și al celei somatice, conducând la rate înalte ale mortalității și nevoi speciale de îngrijire. Comparând numărul de comorbidități asociate, între cele două patologii, am observat că pacienții cu TDU tind să aibă mai multe asocieri comorbide decât cei cu TAB,

aproape jumătate dintre ei având cel puțin o altă patologie somatică, față de mai puțin de 40% dintre cei cu TAB ( $p < 0,05$ ). Diferența dintre cele două entități psihiatrice, în ceea ce privește prezența comorbidităților cardiovasculare este semnificativă statistic ( $p < 0,05$ ).

Datele obținute privind tulburările cardiovasculare la pacienții bipolari din lotul studiat reliefează, de asemeni, rolul important pe care bolile cardiovasculare îl au în ceea ce privește evoluția bolii psihice, menționat în studiile anterioare [12, 13], evidențiată prin durata medie cu aproape 50% mai mare a internărilor efectuate de pacienții bipolari, comparativ cu cei depresivi, diferența fiind una înalt semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ).

Am identificat o diferență privind durata medie de spitalizare a pacienților cu tulburări afective majore și diabet zaharat comorbid, datele obținute indicând pentru pacienții depresivi din lotul A=5054 o internare cu durata medie de  $12.01 \pm 6.14$  zile, în timp ce la pacienții bipolari din lotul B=270, durata medie a terapiei intraspitalicești a fost de  $15.31 \pm 10.64$  zile, diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic ( $p < 0,05$ ).

Frecvența mai mare a complicațiilor neurologice în cazul lotului A=5054 este semnificativă statistic ( $p < 0,05$ ), putând exista o influență mai mare a acestei comorbidități somatice asupra patologiei psihiatrice de tip TDU. Efectele acestui potențial de risc pentru asocierea comorbidă între afecțiunile neurologice și tulburarea afectivă bipolară a fost evidențiat și de durata medie de internare sensibil mai ridicată pentru pacienții lotului B=270 ( $15.05 \pm 8.27$  zile), comparativ cu cei din lotul A=5054 ( $12.31 \pm 5.84$ ), diferența fiind semnificativă ( $p < 0,05$ ).

Am constatat o frecvență mai crescută a asocierii unor comorbidități somatice cu TDU decât cu TAB ( $p < 0,01$ ). În orice caz, toate celelalte comorbidități somatice asociate atât tulburării depresive unipolare (21.00%), cât și tulburării afective bipolare (12.81%) s-au constituit în factori de prognostic ai evoluției defavorabile a tulburărilor psihice (Test  $p < 0,05$ ).

Atât pentru pacienții cu TDU ( $p < 0,001$ ), cât și pentru cei cu TAB ( $p < 0,001$ ) există diferențe înalt semnificative între frecvența comorbidităților la pacienți cu număr diferit de internări, tendința fiind ca pacienții cu mai multe internări să aibă un număr crescut de afecțiuni somatice asociate. Putem astfel susține statistic afirmația că adăugarea unor comorbidități de altă natură agravează afecțiunea psihiatrică, determinând reinternări frecvente, cu amplificarea efectelor clinice, sociale și economice generate de acestea, aspect confirmat și în literatura de specialitate [14, 15].



## CONCLUZII

1. În intervalul 01 ianuarie 2008 – 31 decembrie 2012, în cele două clinici de Psihiatrie ale Spitalului Clinic de Neuropsihiatrie Craiova, au fost realizate 18.306 internări, din care 11.168-61,01% cu diagnosticul de tulburare depresivă unipolară (TDU) și 687 – 3,75%, cu diagnosticul de tulburare afectivă bipolară (TAB).
2. Numărul internărilor pentru tulburări afective majore a înregistrat o tendință ascendentă, înalt semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ), cu valori maxime în anul 2011: 2741 internări – 66,06% pentru TDU și 168 internări – 4,05% pentru TAB, cu o vârstă medie de  $52,19 \pm 6,65$  ani (bărbați- $53,73 \pm 6,25$ , femei –  $51,07 \pm 6,73$  ani).
3. Numărul internărilor pentru tulburări afective majore s-a asociat înalt semnificativ ( $p < 0,01$ ) cu sexul feminin- 57,76%, grupa de vârstă 45-64 ani – 88,94% (bărbați – 38,65%, femei 5,29%), mediul urban – 59,07%, statutul de salariat pentru femei – 60,93% și de pensionar de invaliditate pentru bărbați.
4. Aceleași caracteristici socio-demografice își mențin influența semnificativă asupra frecvenței internărilor pentru cele două entități: TDU ( $p < 0,001$ ) și TAB ( $p < 0,05$ ).
5. Comorbiditățile somatice au fost înregistrate la 2401 pacienți cu TDU – 47,51%, mai frecvente la femei ( $p < 0,05$ ), și la 101 pacienți cu TAB – 37,41%, de asemenea mai frecvente la femei ( $p < 0,05$ ).
6. Principalele comorbidități somatice au fost bolile cardio-vasculare, atât pentru TDU – 17,22%, cât și pentru TAB – 14,26% ( $p < 0,05$ ).
7. Diabetul zaharat a fost mai frecvent la pacienții cu TDU – 9,45% față de TAB – 7,42%, diferența nefiind semnificativă statistic.
8. Comorbiditățile neurologice au fost mai frecvente la pacienții cu TDU – 8,01% decât la cei cu TAB – 5,39% ( $p < 0,05$ ), situația fiind asemănătoare pentru alte comorbidități somatice: 21,00% pentru TDU și 12,81% pentru TAB ( $p < 0,01$ ).
9. Evoluția defavorabilă a tulburărilor afective majore, exprimată prin numărul de internări și durata medie de spitalizare a fost mai importantă la pacienții cu TAB în prezența comorbidităților somatice: vasculare ( $p < 0,001$ ), diabet zaharat ( $p < 0,001$ ), neurologice ( $p < 0,05$ ), alte comorbidități ( $p < 0,01$ ). La pacienții cu TDU și comorbidități somatice, creșterea duratei medii de spitalizare s-a asociat înalt semnificativ cu numărul mai mare de internări ( $p < 0,001$ ).
- 10. Sexul feminin, grupa de vârstă 45-64 ani și mediul urban de rezidență, se asociază înalt semnificativ ( $p < 0,01$ ) cu evoluția defavorabilă a tulburării depresive unipolare și tulburării afective bipolare ca și prezența comorbidităților somatice ( $p < 0,05$ ), tradusă în special prin creșterea numărului de internări și a duratei acestora, ceea ce impune un management terapeutic diferențiat și multidisciplinar.**

## BIBLIOGRAFIE

- [1] Spijker J, Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA: Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand* 2004, 110(3):208-214.
- [2] Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ: Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004, 184:386-392.
- [3] Marcus M, Taghi Yasamy M, van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. Depression. A Global Public Health Concern, WHO Department of Mental Health and Substance Abuse.
- [4] Ayuso-Mateos JL. Global burden of bipolar disorder in the year 2000, World Health Organization Global Program on Evidence for Health Policy (GPE), Global Burden of Disease 2000.
- [5] National Institute for Health & Clinical Excellence. Depression The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition), The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2010.
- [6] Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2013; 14: 334–385.
- [7] Baghai TC, Blier P, Baldwin DS, Bauer M, Goodwin GM, Fountoulakis KN, et al . General and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders: a report by the WPA section of pharmacopsychiatry . *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* , 2011, 261(Suppl 3) : 207 – 245 .
- [8] Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996;276:293-299.
- [9] Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition – recommendations from the British Association for Psychopharmacology, *Journal of Psychopharmacology* 23(4) (2009) 346–388.
- [10] Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Suppes T, Thase ME, Wagner KD, Perlis RH. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, Second Edition, APA Practice Guidelines, April 2002
- [11] Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998 Jul;173:11–53.
- [12] Sharma R, Markar HR. Mortality in affective disorder. *J Affect Disord* 1994; 31:91-96.
- [13] Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:844-850.
- [14] Kemp DE, Sylvia LG, Calabrese JR, Nierenberg AA, Thase ME, Reilly-Harrington NA, Ostacher MJ, Leon AC, Ketter TA, Friedman ES, Bowden CL, Rabideau DJ, Pencina M, Iosifescu DV; The LiTMUS Study Group. General medical burden in bipolar disorder: findings from the LiTMUS comparative effectiveness trial. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:24-34.
- [15] 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. *Psychiatr Serv* 2006; 57:1140-1144.