



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# ***PRESCRIPCIÓN DE ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON TRASTORNO MENTAL GRAVE***

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

**Autora:** Nieves Martínez Quiles

**Modalidad:** Experimental

**Tutor/es:** María de la Cruz Pellín Mira y Roger Ortiz Climent

## Tabla de contenido

Índice de tablas.....	3
Abreviaturas .....	4
Resumen.....	5
1. Introducción .....	6
1.1. Trastorno mental grave.....	6
1.2. Tratamiento del TMG .....	7
1.2.1. El ácido valproico .....	8
1.2.2. La carbamazepina.....	8
1.2.3. La oxcarbazepina .....	9
1.2.4. El litio .....	9
1.3. Riesgo cardiovascular .....	9
2. Objetivos .....	12
3. Materiales y métodos .....	13
3.1. Centro y características de pacientes .....	13
3.2. Recogida de datos .....	13
3.3. Análisis estadístico.....	15
4. Resultados .....	15
4.1. Descripción población de estudio .....	15
4.1.1. Consumo de estabilizadores del ánimo .....	16
4.2. Análisis estadístico.....	17
4.2.1. Análisis descriptivo de las variables numéricas.....	17
4.2.2. Evaluación de los pacientes según la prescripción pautada .....	17
4.3.3. Relación consumo antiepilépticos y aparición de enfermedades .....	19
5. Discusión.....	21
6. Conclusiones .....	25
7. Bibliografía .....	26

## Índice de tablas

Tabla 1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en esquizofrenia y trastorno bipolar en comparación con la población general (De Hert et al 2011 <sup>9</sup> ).....	10
Tabla 2. Criterios diagnósticos de enfermedades cardiovasculares .....	14
Tabla 3. Número y porcentaje de pacientes que consumen psicofármacos.....	16
Tabla 4. Frecuencias de consumo de estabilizadores del ánimo .....	16
Tabla 5. Descripción de medidas descriptivas de las variables de la muestra .....	17
Tabla 6. Comparación de medias en parámetros de riesgo cardiovascular según el tipo de estabilizador del ánimo.....	18
Tabla 7. Tabla de contingencia consumo de AVP y criterios diagnósticos obesidad-sobrepeso .....	19
Tabla 8. Tabla de contingencia consumo de AVP y criterios diagnósticos dislipemias .....	20
Tabla 9. Tabla de contingencia consumo de AVP y criterios diagnósticos hipertensión .....	20
Tabla 10. Tabla de contingencia consumo de AVP y criterios diagnósticos diabetes .....	20



## Abreviaturas

<b>AVP</b>	Ácido Valproico
<b>CYP</b>	Citocromo P 450
<b>EAS</b>	European atherosclerosis society
<b>ESC</b>	European society of cardiology
<b>HDL</b>	High density lipoprotein
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>LDL</b>	Low density lipoproteins
<b>OMS</b>	Organización mundial de la salud
<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>TMG</b>	Trastorno mental grave
<b>UGT</b>	UDP-glucuroniltransferasa



## Resumen

Los pacientes con trastorno mental grave, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar, presentan mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Los principales factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad o las dislipemias. Las reacciones adversas derivadas del tratamiento con psicofármacos aumentan el riesgo cardiovascular, y pueden desencadenar alteraciones en parámetros relacionados con la tensión arterial, el colesterol, el peso o la glucosa. Este trabajo se enfocó en analizar si el consumo de estabilizadores del ánimo afecta a parámetros de riesgo cardiovascular en pacientes con trastorno mental grave, y si existía una asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y la prescripción de estabilizadores del ánimo. Se realizó un estudio transversal a partir de las historias clínicas de los pacientes ingresados en el Centro Doctor Esquerdo (n=92). Los datos recopilados incluyeron las medidas antropométricas, el perfil lipídico, los niveles de glucosa, la tensión arterial, la medicación prescrita, así como la patología asociada.

Los pacientes en tratamiento con ácido valproico (n=39) presentaron altos niveles de IMC ( $p=0.04$ ) y de perímetro abdominal en hombres ( $p=0.01$ ), en comparación con un grupo control de manera estadísticamente significativa. Los pacientes en tratamiento con carbamazepina u oxcarbazepina (n=7) presentaron altos niveles de colesterol HDL ( $p=0.04$ ), de forma significativamente estadística. En cambio, los pacientes en tratamiento con litio (n=9) presentaron bajos niveles de IMC ( $p=0.04$ ). Treinta pacientes en tratamiento con ácido valproico presentaron sobrepeso u obesidad. Estos resultados sugieren que el tratamiento con estabilizadores del ánimo tiene un impacto en parámetros cardiovasculares relacionados con los niveles de colesterol, la glucosa y el perímetro abdominal. No se observó una asociación significativa entre el tratamiento con estabilizadores del ánimo y la diabetes o la hipertensión.

**Palabras clave:** Trastorno mental grave, estabilizadores del ánimo, parámetros metabólicos, factores cardiovasculares.

## 1. Introducción

### 1.1. Trastorno mental grave

El Trastorno Mental Grave (TMG) abarca un conjunto de trastornos psiquiátricos de larga duración que derivan en un deterioro a nivel social, laboral y personal. Cabe destacar que el TMG afecta a la calidad de vida y se caracteriza por la presencia de discapacidad. Las tres dimensiones incluidas para explicar el TMG son: los criterios diagnósticos, la duración del trastorno y el grado de discapacidad<sup>1</sup>.

Para conocer la primera dimensión, según los criterios diagnósticos del Sistema de Clasificación Internacional (CIE-11), se considera que una persona sufre el TMG cuando presenta un trastorno psicótico. El trastorno psicótico es un problema mental caracterizado por alteraciones en el comportamiento o la percepción. Algunos ejemplos a resaltar son las personas que padecen trastornos esquizofrénicos, trastornos esquizoafectivos, el trastorno bipolar o trastornos depresivos<sup>1,2</sup>.

La segunda dimensión se basa en conocer la duración de la enfermedad, con el objetivo de diferenciar los casos de larga duración con aquellos que tienen corta duración. Por ello, los criterios más importantes se fundamentan en conocer si la enfermedad ha evolucionado en un período de dos años, o si se ha producido un empeoramiento a nivel social en los últimos seis meses<sup>1</sup>.

La última dimensión para conocer el TMG es la presencia de discapacidad. La discapacidad se produce cuando existen dificultades para ejecutar las actividades cotidianas, y existe un impacto a nivel familiar o laboral. Esta discapacidad puede manifestarse como el desempleo o requerir asistencia en actividades diarias que incluyen la higiene personal<sup>1</sup>.

El porcentaje de incidencia del trastorno bipolar y la esquizofrenia en la población mundial se sitúa alrededor del 1%. Ambas enfermedades afectan de

la misma manera tanto a hombres como a mujeres, pero existe una diferencia en la manifestación de los síntomas<sup>3</sup>.

## 1.2. Tratamiento del TMG

En cuanto al tratamiento del TMG, se suele tratar con rehabilitación psicosocial, con el objetivo de ayudar en la integración social. Los programas de rehabilitación son intervenciones sociales, y permiten realizar terapias de apoyo social, terapias cognitivo-conductuales o intervenciones familiares, para mejorar la autonomía de la persona. A su vez, se realiza un tratamiento farmacológico mediante psicofármacos<sup>1</sup>. El tratamiento farmacológico en el caso de la esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión mayor se realiza mediante antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores del ánimo.

Los antidepresivos son medicamentos indicados en el tratamiento de la depresión mayor. Algunos ejemplos: la fluoxetina, la sertralina, el citalopram, la amitrilina o la trazodona. Entre los efectos adversos más frecuentes de estos medicamentos se incluyen el insomnio, los problemas gastrointestinales, cambios de peso o la somnolencia<sup>4</sup>.

Los antipsicóticos (también llamados neurolepticos) se indican en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar o la depresión refractaria. Entre los antipsicóticos más usados destacan la risperidona, la olanzapina, el aripiprazol, la quetiapina, la ziprasidona, la clozapina o el haloperidol. Los efectos secundarios se caracterizan por los síntomas extrapiramidales: distonías (contracciones involuntarias), acatisia (inquietud), discinesia tardía (movimientos involuntarios), síntomas característicos del párkinson (temblores), hipotensión o aumento de peso<sup>5</sup>.

Los estabilizadores del ánimo se emplean para el tratamiento de trastornos del ánimo, y se utilizan a menudo en combinación con otros psicofármacos. Un ejemplo de estabilizador del ánimo es el litio, el cual se emplea para tratar enfermedades como el trastorno bipolar<sup>5</sup>.

Por último, los anticonvulsivantes son medicamentos usados para prevenir o reducir la frecuencia de las convulsiones en personas con epilepsia u otros trastornos convulsivos. Estos medicamentos también se emplean como estabilizadores del ánimo en el tratamiento del trastorno bipolar. Algunos ejemplos a destacar son el ácido valproico, la carbamazepina, el topiramato o la lamotrigina<sup>5</sup>.

### **1.2.1. El ácido valproico**

El AVP es un anticonvulsivante usado para el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar. Su mecanismo se basa en aumentar los niveles del neurotransmisor GABA (gamma-aminobutyric acid) e inhibir los canales de sodio. Puede provocar reacciones adversas asociadas a temblores, somnolencia, anemia, aumento de peso, fallos de memoria y náuseas<sup>6</sup>.

### **1.2.2. La carbamazepina**

La carbamazepina se usa como primera opción para el tratamiento de la epilepsia y actúa como estabilizador del ánimo en el trastorno bipolar. El mecanismo por el que actúa en la fase maníaca del trastorno bipolar es el siguiente: limita el disparo repetitivo de los potenciales de acción provocados por una despolarización sostenida. Esto parece mediado por una disminución en la velocidad de recuperación de los canales de sodio activados por el voltaje tras la inactivación, además de reducir la velocidad de liberación de los neurotransmisores, como la dopamina o noradrenalina. Es un inductor enzimático del citocromo P450, en concreto la isoforma CYP3A y CYP2C, así como la UGT<sup>7</sup>.

Entre los efectos secundarios más comunes de la carbamazepina se incluyen mareos, ataxia, somnolencia, aumento de peso, fatiga, reacciones cutáneas, náuseas o vómitos<sup>7</sup>.



### **1.2.3. La oxcarbazepina**

La oxcarbazepina es un análogo de la carbamazepina, con diferente estructura química y perfil metabólico. La oxcarbazepina se indica en el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar. Su mecanismo de acción es similar a la carbamazepina, pero es un inductor enzimático menos potente. Algunos efectos secundarios a este medicamento: fatiga, náuseas, somnolencia, cefaleas o diplopía<sup>8</sup>.

### **1.2.4. El litio**

El litio es un estabilizador del ánimo usado como tratamiento para el trastorno bipolar en fase maníaca, en la profilaxis y en casos de depresión mayor. Altera los canales de sodio y modifica la liberación de neurotransmisores, como es el caso de la serotonina. Las reacciones adversas más frecuentes abarcan el sistema gastrointestinal, el hematológico (anemia), el renal (diabetes insípida), el endocrino (hipotiroidismo) o el sistema cardiaco (bradicardia)<sup>9</sup>.

## **1.3. Riesgo cardiovascular**

Los pacientes con TMG presentan tres veces más probabilidades de sufrir una enfermedad cardiovascular en comparación con la población general. Las principales causas son los estilos de vida (ejercicio o alimentación), los efectos adversos del tratamiento farmacológico, los factores de riesgo o los síntomas de la propia enfermedad. Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular de mayor prevalencia en el TMG, destacan la obesidad, la hipertensión, la diabetes, el síndrome metabólico o las dislipemias (Tabla 1)<sup>10</sup>.

**Tabla 1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en esquizofrenia y trastorno bipolar en comparación con la población general (De Hert et al 2011<sup>10</sup>).**

Modifiable risk factors	Schizophrenia		Bipolar disorder	
	Prevalence (%)	RR	Prevalence (%)	RR
Obesity	45-55	1.5-2	21-49	1-2
Smoking	50-80	2-3	54-68	2-3
Diabetes mellitus	10-15	2-3	8-17	1.5-3
Hypertension	19-58	2-3	35-61	2-3
Dyslipidemia	25-69	≤5	23-38	≤3
Metabolic syndrome	37-63	2-3	30-49	2-3

En primer lugar, cabe señalar que el síndrome metabólico engloba una combinación de las siguientes condiciones médicas: dislipemias, obesidad abdominal, hipertensión o diabetes<sup>10</sup>.

En comparación con la población general, las personas con TMG tienen más riesgo de sufrir obesidad abdominal y sobrepeso, con una prevalencia entre el 50 y 60%<sup>10</sup>. Y entre las causas, tal como se ha comentado, están las reacciones adversas de la medicación. El riesgo de desarrollar obesidad se evalúa mediante dos parámetros metabólicos: el IMC y el perímetro abdominal. Los datos necesarios para el cálculo de los parámetros son el peso, la altura y la circunferencia abdominal<sup>10</sup>.

Considerando el tratamiento con estabilizadores del ánimo, el aumento de peso es una reacción adversa frecuente del AVP<sup>11</sup>. En el caso del litio, un metaanálisis<sup>12</sup> demuestra cierta controversia en que se desarrolle una subida de peso de manera significativa. Sin embargo, se asocia en gran parte con problemas a nivel renal y endocrino<sup>13</sup>. En menor medida la carbamazepina provoca aumento de peso, mientras que no existe riesgo con la oxcarbazepina<sup>11</sup>.

La dislipemia es un factor de riesgo del síndrome metabólico común en pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión mayor. Se manifiesta mediante una alteración en los niveles de colesterol y triglicéridos. Mediante el tratamiento con carbamazepina se produce un aumento en los niveles del colesterol HDL y LDL. En cambio, el tratamiento con AVP genera una

reducción del colesterol LDL. No se ha encontrado riesgo de dislipemias en el caso del AVP o el litio<sup>11</sup>.

El riesgo de sufrir diabetes aumenta dos veces en pacientes con TMG en comparación con una población sana. Las causas son los factores genéticos, los estilos de vida y el tratamiento con psicofármacos. De esta manera, los pacientes que toman AVP presentan más riesgo de sufrir diabetes<sup>9</sup>. En cambio, el tratamiento con litio u oxcarbazepina puede llegar a reducir el riesgo de desarrollar diabetes<sup>11</sup>.

La hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular prevalente en pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia. Sin embargo, el tratamiento con estabilizadores del ánimo no se asocia con hipertensión arterial<sup>11</sup>, excepto algún caso excepcional en el tratamiento con carbamazepina<sup>14</sup>.



## 2. Objetivos

Este trabajo se orientó al análisis del consumo de estabilizadores del ánimo en pacientes en tratamiento psiquiátrico y sus efectos en parámetros metabólicos. Para ello, en una muestra de pacientes se analizaron datos metabólicos y frecuencias de consumo de estos medicamentos.

En base a los datos disponibles presentes en la historia clínica de los pacientes, se plantearon una serie de objetivos. Por una parte, realizar una descripción de los factores de riesgo cardiovascular basándonos en el perfil metabólico (colesterol, perímetro abdominal, glucosa...). Por otro lado, analizar el consumo de estabilizadores del ánimo y observar la relación entre la prescripción de estos fármacos y los parámetros de riesgo que actúan a nivel cardiovascular. Como objetivo secundario, se planteó investigar la relación entre la prescripción de estabilizadores del ánimo y la aparición de diversas enfermedades (hipertensión, diabetes).



### **3. Materiales y métodos**

#### **3.1. Centro y características de pacientes**

El estudio, de corte transversal, fue realizado en pacientes ingresados en el Centro Doctor Esquerdo, situado en San Juan de Alicante. En cuanto a características de los pacientes, cabe destacar que el principal diagnóstico fue esquizofrenia, depresión mayor y trastorno bipolar con edades comprendidas entre 18 y 65 años. La medicación más prescrita para el tratamiento de las enfermedades incluyó psicofármacos, entre los más destacados se encontraron los antipsicóticos, antidepresivos, antiepilépticos y benzodiacepinas.

#### **3.2. Recogida de datos**

Para la recogida de la información necesaria se utilizó la base de datos HISCLIPA. Esta base de datos contiene información sobre las historias clínicas de los pacientes ingresados en el Centro, este trabajo se realizó con los datos de noventa y dos pacientes. Los pacientes llevaban en tratamiento con estabilizadores del ánimo como mínimo un mes y un máximo de seis años.

El acceso a la historia clínica proporcionó información sobre datos demográficos como el sexo, la edad y el lugar de residencia, así como información sobre el diagnóstico de enfermedades: la diabetes, la hipertensión o las dislipemias. De igual forma, se recopiló información sobre el consumo de psicofármacos, incluyendo el tipo de medicamento y la frecuencia de uso.

Además de lo mencionado anteriormente, se recopilaron datos de las analíticas rutinarias. Se recogieron medidas de parámetros antropométricos como el peso, el IMC y el perímetro abdominal. En el caso de parámetros bioquímicos, se recogieron datos del perfil lipídico, que incluyó el colesterol total, HDL y LDL, así como la glucosa y los TG. Así mismo, se recogieron medidas de la tensión arterial.

Los criterios diagnósticos de las enfermedades cardiovasculares se mostraron en la Tabla 2, incluyendo pacientes en tratamiento por diagnóstico previo. Los criterios diagnósticos de la hipertensión arterial<sup>15</sup>, la diabetes<sup>16</sup> y la

obesidad<sup>18</sup> se obtuvieron a partir de los criterios de la OMS. En el caso de las dislipemias<sup>17</sup>, se siguieron las guías ESC/EAS.

Se utilizaron dos grupos para medir el riesgo cardiovascular con los datos disponibles de los noventa y dos pacientes. Un grupo lo formaron los pacientes en tratamiento con determinado estabilizador del ánimo, y el grupo control incluyó pacientes que no estaban en tratamiento con ningún estabilizador del ánimo. En las tablas de contingencia se mostraron dos grupos, un grupo en tratamiento con AVP y otro grupo según el diagnóstico que presentaran los pacientes. Las citadas tablas se elaboraron solamente en el grupo en tratamiento con AVP, ya que no se disponía de una muestra de población suficiente en el caso del litio o la carbamazepina /oxcarbazepina.

Ante todo se solicitaron consentimientos informados antes de realizar la recogida de datos y muestras biológicas. Se realizó siguiendo el Reglamento (UE) 2016/679 General de la Protección de datos del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de datos.

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de enfermedades cardiovasculares**

Alteraciones	Criterios diagnósticos
<b>Hipertensión arterial</b>	PAS >140 y PAD >90 <sup>15</sup>
<b>Diabetes</b>	Glucemia en plasma aleatoria >200mg/dl en presencia de síntomas de hiperglucemia. Glucosa en ayunas >126 mg/dl HbA1c >6.5% <sup>16</sup>
<b>Dislipemias</b>	Alteración de algún parámetro: Colesterol total >250 mg/dl Colesterol LDL >130 mg/dl Triglicéridos >200 mg/dl Colesterol HDL <40 mg/dl <sup>17</sup>
<b>Obesidad</b>	IMC >30 kg/m <sup>2</sup> Perímetro abdominal: en varones (>102 cm) y en mujeres (>88cm) <sup>18</sup>

### 3.3. Análisis estadístico

El programa gratuito JASP (versión 0.17.2.1) se utilizó para realizar el análisis estadístico. El análisis descriptivo se hizo a través de medias  $\pm$  desviación estándar en las variables cuantitativas, y en el caso de variables cualitativas mediante frecuencias y porcentajes. Para comprobar si la muestra seguía o no una distribución normal se utilizó el test de Shapiro-Wilk.

Para realizar el análisis estadístico relacional se usó la prueba de Chi-cuadrado, que permitió establecer asociación entre dos variables cualitativas mediante el uso de tablas de contingencia. Se consideró un resultado significativamente estadístico cuando el valor de p era menor a 0,05.

El análisis inferencial se desarrolló según la normalidad de la muestra en las variables cuantitativas. En dos grupos de muestras independientes que no seguían una distribución normal, se empleó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Por otro lado, la prueba paramétrica t-student se usó para comparar si había diferencias estadísticas en las medias de dos grupos que eran independientes.

## 4. Resultados

### 4.1. Descripción población de estudio

La población de estudio incluyó 54 hombres (58,7%) y 38 mujeres (41,3%). La muestra presentaba una media de edad ubicada en los 47 años. En relación al consumo de psicofármacos, el 96% de la población total a estudio se medicaba con antipsicóticos, el 53% con ansiolíticos, el 25% con antidepressivos, el 54% con estabilizadores del ánimo y el 22% con antiparkinsonianos. Muchos de los pacientes estaban polimedcados, por lo que consumían más de un psicofármaco (Tabla 3).

**Tabla 3. Número y porcentaje de pacientes que consumen psicofármacos**

Tratamiento	Frecuencia total (n=92) % de n	Hombres (n=54) % fila	Mujeres (n=38) % fila
Neurolépticos	88 (96)	52 (59)	36 (41)
Estabilizadores del ánimo	50 (54)	37 (67)	20 (53)
Antidepresivos	23 (25)	11 (48)	12 (52)
Ansiolíticos	49 (53)	26 (53)	23 (47)
Antiparkinsonianos	20 (22)	11 (55)	9 (45)

#### 4.1.1. Consumo de estabilizadores del ánimo

Se analizaron las frecuencias de prescripción de los estabilizadores del ánimo más consumidos. Del total de pacientes en tratamiento con estabilizadores del ánimo, el 78% tomaron AVP y el 18% litio. El 14% se trató con carbamazepina o con oxcarbazepina, siendo 5 de ellos hombres y 2 mujeres. Así mismo, el 8% tomaba pregabalina y tan solo un 6% consumía topiramato. El 10% consumió otro tipo de estabilizador del ánimo. Diecisiete de estos pacientes tomaban más de un estabilizador del ánimo, 12 de ellos eran hombres y 5 mujeres (Tabla 4).

**Tabla 4. Frecuencias de consumo de estabilizadores del ánimo**

Estabilizadores del ánimo	Frecuencias (n= 50) % de n	Hombres (n=29) % fila	Mujeres (n=21) %fila
Ácido valproico (AVP)	39 (78)	22 (56)	17 (44)
Litio	9 (18)	7 (78)	2 (22)
Carbamazepina / Oxcarbazepina	7 (14)	5 (71)	2 (29)
Topiramato	3 (6)	2 (67)	1 (33)
Pregabalina	4 (8)	1 (25)	3 (75)
Otros (fenobarbital, gabapentina, lamotrigina...)	5 (10)	4 (80)	1 (20)



## 4.2. Análisis estadístico

### 4.2.1. Análisis descriptivo de las variables numéricas

La descripción del perfil metabólico se realizó en toda la población de estudio, en base a si los parámetros seguían una distribución normal o no (Tabla 5). Según el test de Shapiro-Wilk, los parámetros que presentaban una distribución normal eran el perímetro abdominal, el colesterol total y LDL. En cambio, mostraban una desviación de la normalidad el IMC, la PAS y PAD, la glucosa, el colesterol HDL, y los TG.

**Tabla 5. Descripción de medidas descriptivas de las variables de la muestra**

Parámetro	Muestra	Media $\pm$ SD	p -shapiro	Normalidad (SÍ/NO)
IMC	89	29 $\pm$ 6	0.001	NO
Perímetro abdominal	60	101 $\pm$ 16	0.2	SI
PAS	87	117 $\pm$ 17	0.03	NO
PAD	87	81 $\pm$ 15	0.001	NO
Glucosa	90	94 $\pm$ 15	0.001	NO
Colesterol total	86	175 $\pm$ 34	0.3	SI
Colesterol HDL	86	49 $\pm$ 15	0.001	NO
Colesterol LDL	85	103 $\pm$ 33	0.6	SI
TG	86	125 $\pm$ 66	0.001	NO

p>0.05 sigue distribución normal en el test Shapiro-Wilk p<0.05 no sigue distribución normal en el test Shapiro-wilk.

### 4.2.2. Evaluación de los pacientes según la prescripción pautaada

#### 1) ÁCIDO VALPROICO (AVP)

En la tabla 6 se recogieron las variables continuas en pacientes con prescripción de AVP. Los valores medios obtenidos del perímetro abdominal en hombres mostraron diferencias significativas ( $p=0.01$ ) en el grupo en tratamiento con AVP (111 $\pm$ 15) respecto al grupo control (97 $\pm$ 16). Los pacientes en tratamiento con AVP tenían valores de glucosa más bajos (90 $\pm$ 10) con respecto al grupo sin tratamiento (99 $\pm$ 17) ( $p=0.04$ ). Los valores de IMC eran

más altos en pacientes en tratamiento (30±6) respecto al grupo control (27±5) (p=0.04).

## 2) CARMABAZEPINA Y OXCARBAZEPINA

Los resultados del colesterol HDL mostraron diferencias significativas (p=0.04) en valores medios de pacientes en tratamiento con carbamazepina y oxcarbazepina (60±17) en comparación con los pacientes sin tratamiento (48±14).

## 3) LITIO

Los pacientes tratados con litio presentaban valores medios más bajos del IMC (25±5) en comparación con los pacientes no tratados (29±6) (p=0.04). Los valores medios del grupo tratado con litio mostraron valores más bajos de perímetro abdominal (90±19) en comparación con el grupo sin tratamiento (104±14) (p=0.02).

**Tabla 6. Comparación de medias en parámetros de riesgo cardiovascular según el tipo de estabilizador del ánimo**

Parámetro	AVP (media±SD)			Carbamazepina/ oxcarbazepina <sup>c</sup> (media±SD)			Litio <sup>c</sup> (media±SD)		
	SI	NO	Valor p	SI	NO	Valor p	SI	NO	Valor p
IMC	30±7	27±5	0.04 <sup>a</sup>	26±6	29±6	0.2	25±5	29±6	0.04 <sup>a</sup>
Pabd H+M*	109±16	97±15	0.003 <sup>b</sup>	117±37	101±15	0.1	90±19	104±14	0.02 <sup>b</sup>
Pabd H**	111±15	97±16	0.01 <sup>b</sup>						
Pabd M***	105±16	96±12	0.2						
PAS	119±15	118±18	0.4	124±9	117±18	0.5	114±12	118±18	0.5
PAD	82±14	79±15	0.5	70±31	82±12	0.8	88±24	80±13	0.2
Glucosa	91±11	98±17	0.04 <sup>a</sup>	90±8	95±15	0.4	88±15	96±15	0.08
Colesterol	172±34	178±36	0.5	165±38	177±34	0.4	156±33	178±34	0.06
HDL	47±13	50±16	0.6	60±17	48±14	0.04 <sup>a</sup>	46±15	49±14	0.7
LDL	99±29	106±35	0.5	87±44	105±32	0.2	84±31	105±31	0.06
TG	130±73	120±60	0.5	89±31	127±67	0.2	118±65	125±63	0.6

<sup>a</sup>p<0.05 test Mann-Whitney <sup>b</sup>p<0.05 test T-student <sup>c</sup> Estos medicamentos no se separaron por sexo por falta de datos \*Perímetro abdominal en hombres y mujeres \*\*Perímetro abdominal en hombres \*\*\*Perímetro abdominal en mujeres.

### 4.3.3. Relación consumo antiepilépticos y aparición de enfermedades

Valorando variables cualitativas, mediante la prueba de Chi-cuadrado, se evaluó si existía una relación en cuanto a exposición a tratamiento anticonvulsivo y la aparición de enfermedades.

En el análisis se observó que del total de pacientes medicados con AVP, el 47% tenía un IMC alto, mientras que el 22% lo tenía normal. Por otro lado, del total de pacientes no medicados, un 78% tenía un IMC normal, mientras que un 53% lo tenía alto. La prueba de Chi-cuadrado para el total de pacientes mostró que existe una relación significativamente estadística ( $p=0.03$ ) entre el IMC y el consumo de AVP. Al realizar el análisis de Chi-cuadrado por sexo, en los hombres se observó una relación significativamente estadística entre el IMC y el AVP ( $p=0.02$ ), mientras que en mujeres esta diferencia no era significativa ( $p=0.5$ ) (Tabla 7).

En el caso de las dislipemias, hipertensión o diabetes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al grupo en tratamiento y el grupo control (Tabla 8-10).

**Tabla 7. Tabla de contingencia consumo de AVP y criterios diagnósticos obesidad-sobrepeso**

	Valores IMC	AVP			Prueba Chi-cuadrado	
		No (%)	Sí (%)	Total	Valor p	$\chi^2$
<b>Diagnóstico sobrepeso-obesidad (IMC)</b>	<b>Normales</b>				0.03 <sup>a</sup> 0.02 <sup>b</sup> 0.5 <sup>c</sup>	4.5 <sup>d</sup> 4.2 <sup>e</sup> 0.4 <sup>f</sup>
	Total	18 (78)	5 (22)	23 (100)		
	Hombres	14 (82)	3 (18)	17 (100)		
	Mujeres	4 (67)	2 (33)	6 (100)		
	<b>Altos</b>					
	Total	35 (53)	31 (47)	66 (100)		
Hombres	18 (53)	16 (47)	34 (100)			
Mujeres	17 (53)	15 (47)	32 (100)			

<sup>a</sup> valor de p y <sup>d</sup> valor de  $\chi^2$  mediante la prueba Chi-cuadrado para el total (hombres y mujeres)

<sup>b</sup> valor de p y <sup>e</sup> valor de  $\chi^2$  mediante la prueba Chi-cuadrado para hombres

<sup>c</sup> valor de p y <sup>f</sup> valor de  $\chi^2$  mediante la prueba Chi-cuadrado para mujeres

**Tabla 8. Tabla de contingencia consumo de AVP y criterios diagnósticos dislipemias**

		AVP			Prueba Chi-cuadrado	
	Diagnóstico	No (%)	Sí (%)	Total	Valor p	$\chi^2$
<b>Diagnóstico dislipemias</b>  <b>(28<sup>g</sup>)</b>	<b>No</b>					
	Total	34 (58)	25 (42)	59 (100)		
	Hombres	22 (65)	12 (35)	34 (100)		
	Mujeres	12 (48)	13 (52)	25 (100)	0.9 <sup>a</sup>	0.02 <sup>d</sup>
	<b>Sí</b>				0.4 <sup>b</sup>	0.7 <sup>e</sup>
	Total	16 (57)	12 (43)	28 (100)	0.4 <sup>c</sup>	0.8 <sup>f</sup>
	Hombres	9 (53)	8 (47)	17 (100)		
	Mujeres	7 (64)	4 (36)	11 (100)		

<sup>a</sup> valor de p y <sup>d</sup> valor de  $\chi^2$  mediante la prueba Chi-cuadrado para el total (hombres y mujeres)

<sup>b</sup> valor de p y <sup>e</sup> valor de  $\chi^2$  mediante la prueba Chi-cuadrado para hombres

<sup>c</sup> valor de p y <sup>f</sup> valor de  $\chi^2$  mediante la prueba Chi-cuadrado para mujeres

<sup>g</sup> pacientes en tratamiento para la enfermedad

**Tabla 9. Tabla de contingencia consumo de AVP y criterios diagnósticos hipertensión**

		AVP			Prueba Chi-cuadrado	
	Diagnóstico	No (%)	Sí (%)	Total	Valor p	$\chi^2$
<b>Diagnóstico hipertensión</b>  <b>(21<sup>g</sup>)</b>	<b>No</b>					
	Total	42 (59)	29 (41)	71 (100)		
	Hombres	26 (63)	15 (37)	41 (100)		
	Mujeres	16 (53)	14 (47)	30 (100)	0.9 <sup>a</sup>	0.02 <sup>d</sup>
	<b>Sí</b>				0.5 <sup>b</sup>	0.4 <sup>e</sup>
	Total	12 (57)	9 (43)	21 (100)	0.6 <sup>c</sup>	0.2 <sup>f</sup>
	Hombres	7 (54)	6 (46)	13 (100)		
	Mujeres	5 (63)	3 (37)	8 (100)		

<sup>a</sup> valor de p y <sup>d</sup> valor de  $\chi^2$  mediante la prueba Chi-cuadrado para el total (hombres y mujeres)

<sup>b</sup> valor de p y <sup>e</sup> valor de  $\chi^2$  mediante la prueba Chi-cuadrado para hombres

<sup>c</sup> valor de p y <sup>f</sup> valor de  $\chi^2$  mediante la prueba Chi-cuadrado para mujeres

<sup>g</sup> pacientes en tratamiento para la enfermedad

**Tabla 10. Tabla de contingencia consumo de AVP y criterios diagnósticos diabetes**

	Diagnóstico	AVP			Prueba Chi-cuadrado	
		No (%)	Sí (%)	Total	Valor p	$\chi^2$
<b>Diagnóstico diabetes (17<sup>g</sup>)</b>	<b>No</b>					
	Total	43 (59)	30 (41)	73 (100)		
	Hombres	26 (60)	17 (40)	43 (100)	0.6 <sup>a</sup>	0.9 <sup>d</sup>
	Mujeres	17 (57)	13 (43)	30 (100)		
	<b>Sí</b>				0.7 <sup>b</sup>	0.8 <sup>e</sup>
	Total	9 (53)	8 (47)	17 (100)	0.4 <sup>c</sup>	0.5 <sup>f</sup>
Hombres	5 (56)	4 (44)	9 (100)			
Mujeres	4 (50)	4 (50)	8 (100)			

<sup>a</sup> valor de p y <sup>d</sup> valor de  $\chi^2$  mediante la prueba Chi-cuadrado para el total (hombres y mujeres)

<sup>b</sup> valor de p y <sup>e</sup> valor de  $\chi^2$  mediante la prueba Chi-cuadrado para hombres

<sup>c</sup> valor de p y <sup>f</sup> valor de  $\chi^2$  mediante la prueba Chi-cuadrado para mujeres

<sup>g</sup>pacientes en tratamiento para la enfermedad.

## 5. Discusión

El objetivo principal del estudio fue analizar la relación entre el consumo de estabilizadores del ánimo y los parámetros de riesgo cardiovascular en pacientes con TMG. Además, investigar la asociación de los estabilizadores del ánimo con enfermedades cardiovasculares.

Los hallazgos encontrados en el estudio sugieren que los pacientes en tratamiento con estabilizadores del ánimo presentan alterados los parámetros metabólicos del IMC, el perímetro abdominal, la glucosa o el colesterol HDL.

En relación al perfil metabólico, en este estudio la muestra de pacientes en tratamiento con AVP presentaba valores medios de IMC y TG altos, mientras que los niveles de colesterol HDL eran bajos. De manera similar, Chang et al.<sup>19</sup> y Dolab et al.<sup>20</sup> obtuvieron altos niveles de triglicéridos e IMC, con un descenso del colesterol HDL y LDL, en pacientes tratados con AVP al comparar con pacientes control. En dos estudios se obtuvieron cambios a nivel metabólico en el grupo tratado con AVP en comparación con el grupo control, pero no fueron estadísticamente significativos<sup>21-22</sup>.

Los pacientes tratados con carbamazepina u oxcarbazepina presentaban altos niveles de colesterol HDL, mientras que los parámetros de IMC y TG fueron bajos. Pocos estudios han investigado el riesgo cardiovascular en pacientes en tratamiento con carbamazepina. Una muestra analizada por Brown et al.<sup>23</sup> obtuvo resultados similares, donde se observaron altas medias de colesterol HDL en comparación con el grupo control en pacientes en tratamiento con carbamazepina. En este caso, también se vio un aumento en los niveles del colesterol total. De manera opuesta, un metaanálisis<sup>24</sup> encontró que el tratamiento con carbamazepina no genera cambios en los niveles de glucosa. De igual forma, los niveles de colesterol HDL y LDL no sufrieron variaciones en el tratamiento con carbamazepina en una muestra de más de cuatrocientos pacientes. Una limitación importante de este estudio es que cerca de la mitad de los pacientes no completaron el tratamiento de tres semanas.

Los pacientes que consumían litio en el presente estudio presentaban valores más bajos de IMC, perímetro abdominal y colesterol total. Del mismo modo, Prillo et al.<sup>25</sup> no observó diferencias significativas en los niveles del IMC, el perímetro abdominal, la glucosa, el colesterol o los triglicéridos en el grupo tratado con litio en comparación con el grupo control. Sin embargo, un metaanálisis<sup>26</sup> observó que los pacientes en tratamiento con litio presentaban ganancia de peso en comparación con el grupo control. De la misma manera, el estudio realizado por Chengappa et al.<sup>22</sup> observó que los pacientes en tratamiento con litio sufrieron un aumento significativo de peso.

En la misma línea, un estudio incluyó pacientes con trastorno bipolar y realizó una distinción entre dos grupos: aquellos que presentaban obesidad de aquellos que no tenían esta condición. A partir de un año de tratamiento con litio, se observó un aumento significativo de peso en el grupo de pacientes obesos, aunque el grupo de pacientes sin obesidad mantuvo los valores de peso normales<sup>27</sup>. La controversia observada en estos estudios<sup>22, 25-27</sup>, sugiere que el aumento de peso debido al tratamiento con litio depende de varios

factores: el tratamiento con otros psicofármacos, la duración del tratamiento con litio, además de las características individuales de cada paciente.

El análisis realizado no muestra más probabilidades de sufrir diabetes en pacientes tratados con AVP si se compara con los pacientes control. En contraste con estos resultados, en la literatura un estudio<sup>28</sup> realizado en Dinamarca observó lo contrario. Se vio un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes en pacientes con trastorno bipolar en tratamiento con AVP, a diferencia del grupo control. Sin embargo, la principal limitación del estudio fue la recogida de datos a partir de registros médicos.

En el presente estudio, los niveles de glucosa en la muestra de pacientes en tratamiento con litio son más bajos en comparación con los pacientes control. De igual forma, en la literatura no se ha encontrado asociación entre la diabetes y el litio. Una investigación realizada en Dinamarca<sup>29</sup> observó que los pacientes en un seguimiento de seis años, a pesar de ganar peso en tratamiento con litio, mantenían los niveles de glucosa normales.

En cuanto a los pacientes en la muestra analizada en este estudio, eran en mayor porcentaje hombres que mujeres. No obstante, los valores altos de IMC eran similares en ambos sexos. El resultado del valor medio del perímetro abdominal en hombres en tratamiento con AVP fue mayor y estadísticamente significativo, mientras que en mujeres, a pesar de no ser estadísticamente significativo, fue superior a los límites recomendados, incluso en aquellas que no estaban en tratamiento con estabilizadores del ánimo. El aumento del perímetro abdominal puede ser debido al tratamiento con antipsicóticos y antidepresivos<sup>4</sup>, además de los estabilizadores del ánimo.

En la misma línea, en los pacientes de este trabajo se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el tratamiento con AVP y el IMC en el total de la muestra. Sin embargo, al separar los datos por sexo, solo se observó una diferencia significativa en hombres y no en mujeres. Una posible explicación a esta diferencia en el resultado estadístico entre ambos sexos

puede deberse a un tamaño de muestra menor en mujeres que en hombres. Por otro lado, en el caso de las dislipemias, diabetes e hipertensión no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni el total de la muestra, ni al realizar el análisis por sexos.

Para finalizar, comentar que este estudio presenta ciertas limitaciones a resaltar. En primer lugar, el tamaño de la muestra de pacientes fue pequeño. En segundo lugar, es importante conocer que muchos de los pacientes incluidos en el estudio no presentaban datos de todos los parámetros metabólicos analizados en las analíticas. En tercer lugar, señalar que los pacientes no recibían solamente tratamiento con estabilizadores del ánimo, sino que se encontraban en tratamiento con más psicofármacos (polimedicación). Esto puede actuar como factor limitante en los resultados obtenidos. Por otro lado, es una población totalmente controlada, sabemos lo que comen y toda la medicación que toman, no consumen alcohol ni están presentes otros factores como complementos alimenticios u otros tratamientos que no requieren receta médica, y que podrían ser un sesgo en el estudio.

En futuros estudios los investigadores podrían considerar el impacto a nivel cardiovascular en pacientes con trastorno mental grave mediante su asociación con los estabilizadores del ánimo en una muestra más amplia de población. En cualquier caso, en este estudio se observa que los pacientes en tratamiento con estabilizadores del ánimo no presentan mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, pero sí de presentar cambios en los parámetros metabólicos.



## 6. Conclusiones

Después de realizar el análisis estadístico, se concluyó que:

1. En los noventa y dos pacientes estudiados, los psicofármacos más consumidos fueron los neurolépticos y los estabilizadores del ánimo (en concreto el AVP). Teniendo en cuenta el perfil metabólico, los parámetros que sufrieron una desviación de la normalidad fueron el IMC, la PAS y PAD, la glucosa, el colesterol HDL y los TG.
2. Los pacientes en tratamiento con AVP, litio, carbamazepina u oxcarbazepina presentaron diferencias significativas en los valores medios del IMC, perímetro abdominal y colesterol HDL en comparación con el grupo control. Los pacientes en tratamiento con AVP presentaron mayor riesgo de diagnóstico de sobrepeso u obesidad que el grupo control.
3. El tratamiento con estabilizadores del ánimo no fue indicativo de mayor riesgo de sufrir enfermedades como diabetes o hipertensión de forma estadísticamente significativa.

## 7. Bibliografía

1. González-Fraile E. Programa psicoeducativo para la reducción de la sobrecarga del cuidador informal del paciente con esquizofrenia o trastorno esquizotípico. 2011.
2. Valle R. La esquizofrenia en la CIE-11: comparación con la CIE-10 y el DSM-5. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2020;13(2):95-104.
3. Höschl C, Stopková P. Epidemiology and Risk Factors of Bipolar Disorder and Schizophrenia in the Conceptualization of the Disease Spectrum. *Eur psychiatr*. 2009;24(S1):24-E136.
4. Hegarty K, Ames D, Anderson J, Johnson C, McKinnon R, Moulds R. Use of antidepressant medications in the general practice setting. A critical review. *Aust Fam Physician*. 2003;32(4):229-34, 236-7, 239 passim.
5. Givens CJ. Adverse Drug Reactions Associated with Antipsychotics, Antidepressants, Mood Stabilizers, and Stimulants. *Nursing Clinics of North America*. 2016;51(2):309-21.
6. Rahman M, Awosika AO, Nguyen H. Valproic Acid. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 2 de abril de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/>
7. Maan JS, Duong T vi H, Saadabadi A. Carbamazepine. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 2 de abril de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482455/>
8. Preuss CV, Randhawa G, Wy TJP, Saadabadi A. Oxcarbazepine. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 1 de abril de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482313/>
9. Chokhawala K, Lee S, Saadabadi A. Lithium. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 26 de abril de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519062/>
10. 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(1):52-77.
11. Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, Van Winkel R, De Hert M. Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness. *Front Endocrinol*. 2020;11:573479.
12. Gomes-da-Costa S, Marx W, Corponi F, Anmella G, Murru A, Pons-Cabrera MT, et al. Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;134:104266.

13. Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DPJ. Adverse Renal, Endocrine, Hepatic, and Metabolic Events during Maintenance Mood Stabilizer Treatment for Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study. Tsai AC, editor. *PLoS Med.* 2016;13(8):e1002058.
14. Ubaid A, Waheed F, Waheed S. Carbamazepine-Induced Uncontrolled Hypertension. *American Journal of Therapeutics.* 2020;27(6):e696-8.
15. Directriz para el tratamiento farmacológico de la hipertensión en adultos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022.
16. The Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, et al. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *J of Diabetes Invest.* 2010;1(5):212-28.
17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020;41(1):111-88.
18. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, de la SEEDO\* GC. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Medicina Clínica.* 2007;128(5):184-96.
19. Chang HH, Yang YK, Gean PW, Huang HC, Chen PS, Lu RB. The role of valproate in metabolic disturbances in bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders.* 2010;124(3):319-23.
20. Dolab N, Kamkar MZ, Amiriani T, Yuzugulen J, Marjani M, Marjani A. The association between leptin and adiponectin, and metabolic syndrome components and serum levels of lipid peroxidation in bipolar disorder patients treated with lithium and valproic acid. *Heliyon.* 2020;6(7):e04553.
21. Delacrétaz A, Glatard A, Dubath C, Gholam M, Gamma F, Gunten A, et al. Valproate is associated with early decrease of high-density lipoprotein cholesterol levels in the psychiatric population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021;129(1):26-35.
22. Chengappa KNR, Chalasani L, Brar JS, Parepally H, Houck P, Levine J. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: An open-label, nonrandomized chart review. *Clinical Therapeutics.* 2002;24(10):1576-84.
23. Brown DW, Ketter TA, Crumlish J, Post RM. Carbamazepine-induced increases in total serum cholesterol: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12(6):431-7.

24. Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, Gazda T, Ketter TA, Keck PE, et al. Extended-Release Carbamazepine Capsules as Monotherapy in Bipolar Disorder: Pooled Results from Two Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *CNS Drugs*. 2006;20(3):219-31.
25. Prillo J, Soh JF, Park H, Beaulieu S, Linnaranta O, Rej S. Obesity and metabolic comorbidity in bipolar disorder: do patients on lithium comprise a subgroup? A naturalistic study. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):558.
26. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012;379(9817):721-8.
27. Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR. Impact of Lamotrigine and Lithium on Weight in Obese and Nonobese Patients With Bipolar I Disorder. *AJP*. 2006;163(7):1199-201.
28. Rohde C, Köhler-Forsberg O, Nierenberg AA, Østergaard SD. Pharmacological treatment of bipolar disorder and risk of diabetes mellitus: A nationwide study of 30,451 patients. *Bipolar Disorders*. 2023;25(4):323-34.
29. Vestergaard P, Schou M. Does Long-Term Lithium Treatment Induce Diabetes mellitus? *Neuropsychobiology*. 1987;17(3):130-2.

