

Effetti della psicoeducazione di gruppo sul profilo neuroendocrino di reattività allo stress in pazienti bipolari stabilizzati. Uno studio controllato

Effects of Group Psychoeducation on stress reactivity neuroendocrine profile in stabilized bipolar patients. A controlled study

ROBERTO DELLE CHIAIE^{1*}, LUCILLA VERGNANI¹, ALESSANDRA CORRADO¹, CORINNA PANCHERI¹, DANILA PAPA¹, MARIA CAREDDA¹, GUIDO TRABUCCHI¹, LAURA BERNABEI¹, MASSIMO BIONDI¹, MARIA ANTONIETTA COCCANARI DE' FORNARI¹, FRANCESCA PATACCHIOLI²

*E-mail: roberto.dellechiaie@uniroma1.it

¹Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale, Sapienza Università di Roma

²Dipartimento di Farmacologia, Sapienza Università di Roma

RIASSUNTO. Introduzione. I pazienti affetti da disturbo bipolare vanno incontro a frequenti ricadute, correlate a una scarsa aderenza alle terapie farmacologiche e a una elevata vulnerabilità allo stress, legata a fattori genetici, neuroendocrini e cognitivi. **Obiettivi.** Il primo obiettivo dello studio è stato di verificare se sottoponendo un campione di pazienti bipolari stabilizzati farmacologicamente a un programma psicoeducativo di gruppo secondo il modello di Barcellona fosse o meno possibile incrementare la loro resilienza allo stress, valutandola attraverso lo studio del loro profilo di secrezione del cortisolo mattutino. Il secondo obiettivo è stato invece quello di verificare il grado di stabilità temporale di queste variazioni (2 follow-up, a 1 anno e a 2 anni dal termine). **Materiali e metodi.** 96 pazienti eutimici da almeno 6 mesi e in terapia farmacologica di mantenimento, sono stati suddivisi in modo randomizzato in 2 gruppi: solo trattamento farmacologico (treatment as usual - TAU), o trattamento farmacologico più psicoeducazione di gruppo (PE). I pazienti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti a valutazioni psicometriche (mediante HAMD, YMRS e ARMS) e a valutazioni biologiche dell'asse HPA mediante 5 prelievi di cortisolo salivare effettuati nell'arco di una intera giornata, al momento dell'arruolamento, alla conclusione del programma psicoeducativo, dopo 1 anno e dopo 2 anni dal termine di quest'ultimo. **Risultati.** La valutazione psicometrica non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi, né relativamente alle variabili psicopatologiche, né relativamente all'aderenza al trattamento. L'analisi dei valori del cortisolo salivare ha invece evidenziato una normalizzazione del profilo secretivo del cortisolo salivare mattutino solo nei pazienti del gruppo PE, persistente fino a 2 anni dal termine del ciclo di psicoeducazione, ma non in quelli del gruppo TAU. **Discussione.** Questi dati appaiono indicativi dell'esistenza di un potenziale ulteriore meccanismo d'azione del trattamento di psicoeducazione di gruppo, consistente nella possibilità di ottenere con questo trattamento un miglioramento dell'efficienza funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene, con conseguente riduzione della vulnerabilità allo stress dei pazienti trattati.

PAROLE CHIAVE: cortisol awakening response, stress vulnerability, disturbo bipolare, psicoeducazione di gruppo.

SUMMARY. Introduction. Patients with bipolar disorder show a high relapse rate generally related to their poor adherence to the prescribed medications and to their high stress vulnerability, linked to genetic, neuroendocrine and cognitive factors. **Aims.** The first aim of this study was to verify if for a group of pharmacologically stabilized bipolar patients, the attendance to a Group Psychoeducation program according to the Barcelona model would result in an improvement of their stress resilience, as measurable by evaluating their morning cortisol secretory profile. The second aim of the study has been to verify if these effects would maintain stable over time, organizing follow-up evaluations, after one year and after two years from the end of the group psychoeducation program. **Materials and methods.** 96 patients who had been euthymic for at least 6 months and were under stabilized pharmacologic maintenance treatment, were randomized in two groups: pharmacological treatment as usual (TAU) or pharmacological treatment plus group Psychoeducation (PE). Patients in both groups underwent a psychological assessment (HAMD, YMRS e ARMS), and to a functional assessment of the HPA axis activity, obtained evaluating cortisol levels from salivary samples collected in 5 different moments of the day: at baseline, at the end of the group psychoeducation program, and after 1 year and 2 years from the end of the last PE session. **Results.** At the end of the study, both groups (PE and TAU) did not show any significant intergroup difference with regard to all the clinical variables and the patients' adherence to the prescribed medications. On the contrary, significant intergroup differences were observed with regard to morning cortisol secretory profile, that was found normalized at the endpoint only among patients of the PE group, but not among those of the TAU group. This normalization of the morning cortisol secretory profile observed among patients of the PE group, proved to maintain stably overtime, since it was observed also in the two follow-up assessments, organized after 1 year and after 2 year from the end the treatment. **Discussion.** Data collected in this study may indicate that the efficacy of the psychoeducation programs for bipolar patients may activate an improvement of the functional activation of the HPA axis, and so obtaining a reduction of their stress vulnerability.

KEY WORDS: cortisol awakening response, stress vulnerability, bipolar disorder, group psychoeducation.

Effetti della psicoeducazione di gruppo sul profilo neuroendocrino di reattività allo stress in pazienti bipolari stabilizzati

INTRODUZIONE

Il disturbo bipolare è un disturbo che colpisce una percentuale pari all'1-5% degli individui nella popolazione generale¹. Il disturbo, se non trattato adeguatamente, produce elevati livelli di sofferenza per la persona e si associa a una importante perdita di funzionamento globale². Le terapie psicofarmacologiche attualmente disponibili si caratterizzano per un'elevata efficacia nel trattamento a breve termine, ma malgrado ciò nel periodo a medio-lungo termine molti pazienti affetti da questo disturbo presentano comunque tassi di ricaduta molto elevati³.

Questo fenomeno sembra fondamentalmente riconducibile a 2 ordini di fattori. Tra i fattori più importanti predittivi per le ricadute, si è visto che frequentemente i pazienti bipolari evidenziano una scarsa aderenza alle terapie di mantenimento prescritte. Molto spesso inoltre, essi tendono ad adottare stili di vita disadattivi o rischiosi⁴⁻⁶. Nel tentativo di intervenire su questi fattori di rischio, sono stati proposti dei protocolli di intervento di tipo psicoeducazionale di gruppo che hanno evidenziato in modo chiaro come la loro applicazione in pazienti bipolari stabilizzati farmacologicamente si associ a una stabilizzazione del decorso di malattia e a una riduzione significativa del tasso di ricadute⁷. Tra gli ingredienti terapeutici che sembrano concorrere in modo più incisivo al raggiungimento di questo risultato, sembra che il miglioramento dell'aderenza alla terapia farmacologica possa rappresentare il fattore terapeutico più importante. A seguire, un altro importante fattore terapeutico della psicoeducazione è rappresentato dalla riduzione dello stigma. È possibile tuttavia che altri importanti fattori terapeutici della psicoeducazione possano concorrere a tale risultato. Tra questi, si è ipotizzato che l'acquisizione di strategie di coping maggiormente funzionali possa contribuire ad abbassare i livelli di stress che si sviluppano nella persona ogni volta che si accinge a dover gestire differenti tipologie di sollecitazioni psicosociali⁸.

È quindi ipotizzabile che, parallelamente alla già nota capacità della psicoeducazione di migliorare l'aderenza ai trattamenti, questo trattamento possa anche migliorare le capacità dei pazienti di elaborare una efficiente reazione neuroendocrina di stress in risposta alle sollecitazioni dell'ambiente, riducendo quindi in questo i loro livelli di stress-vulnerabilità e contribuendo così all'attenuazione della frequenza delle ricadute.

Elevati livelli di stress-vulnerabilità possono associarsi a pattern disfunzionali nella secrezione del cortisolo, l'ormone coinvolto nella risposta dell'individuo ad agenti stressanti, e possono essere riconducibili alla presenza di una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene^{9,10}.

I pazienti affetti da disturbo bipolare presentano effettivamente una spiccata vulnerabilità individuale agli eventi stressanti, dovuta a fattori genetici (polimorfismo funzionale della regione del promoter del gene trasportatore della serotonina 5-HTT, alterazioni primarie o epigenetiche del recettore per i glucocorticoidi, disregolazione enzimi deputati al metabolismo del cortisolo sistemico), a fattori ambientali (stress cronico, traumi nell'infanzia, scarso supporto sociale), a caratteristiche personalologiche e stili cognitivi (personalità "nevrotiche", stili di attaccamento insicuri, ridotte capacità di coping)^{2,11}.

Tale predisposizione potrebbe pertanto associarsi a ridotti livelli di resilienza con conseguente minore capacità di adattamento alle sollecitazioni psicosociali, il cui impatto in

questi pazienti potrebbe di conseguenza più frequentemente associarsi a ricadute di malattia.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Questo studio prospettico, controllato e randomizzato è stato programmato con lo scopo di validare l'ipotesi che, almeno in parte, la dimostrata efficacia della psicoeducazione di gruppo nel ridurre la frequenza delle ricadute in pazienti bipolari in terapia farmacologica di mantenimento possa dipendere da una loro migliorata capacità al termine del trattamento psicoeducativo di gestire una efficace reazione neuroendocrina di stress in risposta agli stimoli ambientali. La misurazione oggettiva della capacità del sistema neuroendocrino di attivarsi in seguito all'impatto con sollecitazioni ambientali è stata effettuata mediante la misurazione del pattern di secrezione di cortisolo salivare nel lasso di tempo che va dal risveglio alla successiva ora (cortisol awakening response - CAR). Questo parametro è infatti considerato un marker affidabile dell'attività adrenocorticale e delle modificazioni a cui questa va incontro successivamente all'impatto con differenti sollecitazioni ambientali¹²⁻¹⁴. Un ulteriore obiettivo di questo studio è stato quello di verificare se le modificazioni ottenute nel profilo secretivo del cortisolo mattutino dei pazienti bipolari sottoposti a psicoeducazione si sarebbero o meno mantenute stabili nel lungo termine, effettuando 2 valutazioni di follow-up per la rilevazione del profilo secretivo della CAR, programmate a 1 anno e a 2 anni dalla fine del trattamento.

I dati raccolti in questo studio rappresentano il primo tentativo di verificare in modo obiettivo l'efficacia della psicoeducazione nel migliorare la vulnerabilità allo stress di pazienti con disturbo bipolare, misurata attraverso la valutazione di parametri neuroendocrini.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto su un campione di 96 pazienti ambulatoriali, reclutati dal mese di ottobre 2010 a dicembre 2016 presso il Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale del Policlinico Umberto I di Roma. I dati raccolti riguardano gli effetti della psicoeducazione di gruppo, così come sono stati rilevati al termine di un ciclo di sedute settimanali della durata di 6 mesi, a un follow-up effettuato a 1 anno dalla fine del ciclo e a un secondo follow-up effettuato a 2 anni. Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico Locale e tutti i pazienti hanno liberamente fornito il proprio consenso, prima dell'arruolamento.

Descrizione del campione

I pazienti arruolati, affetti da disturbo bipolare diagnosticato secondo i criteri del DSM-IV-TR, di età compresa tra i 27 e i 68 anni, assumevano un trattamento farmacologico di mantenimento e risultavano eutimici da almeno 6 mesi (criterio di inclusione per lo studio). Tutti i pazienti, al momento della valutazione iniziale, sono stati sottoposti a un'intervista anamnestica semistrutturata, al fine di raccogliere informazioni relative a: l'età e le modalità d'esordio del disturbo, l'età in cui veniva posta la diagnosi, il numero e la polarità degli episodi sviluppati nell'arco della vita, il numero dei ri-

coveri effettuati, la loro durata e l'andamento, la gravità del quadro clinico manifestato, compresa la presenza di sintomi psicotici, il decorso e l'andamento del disturbo, il riscontro di una familiarità per disturbi dell'umore, l'eventuale presenza, in anamnesi, di ideazione e/o comportamenti suicidari e, in tal caso, il loro grado di letalità, la presenza di comorbidità in asse I, II e III, l'eventuale uso/abuso attuale o pregresso di sostanze stupefacenti, la terapia farmacologica in atto e le terapie psicofarmacologiche assunte in passato. I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi in modo randomizzato. I pazienti del primo gruppo, oltre a continuare il trattamento farmacologico di mantenimento, venivano avviati a un ciclo di trattamento psicoeducativo di gruppo (gruppo PE) per il disturbo bipolare secondo il modello di Barcellona¹⁵. Il secondo gruppo era invece costituito dai pazienti che hanno continuato esclusivamente ad assumere la terapia di stabilizzazione farmacologica (treatment as usual: gruppo TAU). I pazienti di questo secondo gruppo, gruppo di controllo, venivano avviati a partecipare a un ciclo di 21 incontri, condotti con frequenza settimanale, durante i quali non veniva fornita alcuna informazione specifica.

L'arruolamento dei diversi gruppi di pazienti è avvenuto in gruppi scaglionati sequenzialmente dal 2010 al 2016: al primo ciclo (2010) hanno preso parte 16 pazienti; al secondo ciclo (2011) hanno partecipato 16 pazienti; il terzo ciclo (2012) risultava costituito da 9 pazienti; al quarto ciclo (2013) hanno preso parte 18 pazienti; al quinto ciclo (2014) appartenevano 13 pazienti; al sesto ciclo (2015) hanno partecipato 15 pazienti; il settimo ciclo (2016) era composto da 9 partecipanti. Il campione complessivo arruolato nell'arco dei 7 cicli è risultato composto complessivamente da 96 pazienti, di cui 50 appartenenti al gruppo PE e 46 appartenenti al gruppo TAU. Le diagnosi nel gruppo PE e nel gruppo TAU, unitamente ad altre caratteristiche demografiche, sono state riportate nella Tabella 1. Nessun partecipante ha inoltre assunto farmaci anti-infiammatori steroidei o immunosoppressori durante i mesi dello studio.

Valutazione psicometrica

La valutazione dello stato psicopatologico dei pazienti è stata effettuata attraverso la somministrazione delle seguenti scale: la versione a 21 item della Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-21)¹⁶ e la Young Mania Rating Scale (YMRS)¹⁷. Il cut-off è stato situato a un punteggio alla HDRS-21 di 8 e/o alla YMRS di 8, implicante una condizione di eutimia. Infine, la compliance alla terapia farmacologica è stata valutata con la somministrazione dell'Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS)¹⁸. Le 3 scale sono state somministrate al momento dell'arruolamento, al termine del protocollo psicoeducativo e durante i follow-up a 1 anno e 2 anni.

Valutazione del cortisolo salivare

Lo stato funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) è stato indagato attraverso la misurazione dei livelli di cortisolo salivare, sia nei pazienti sottoposti a psicoeducazione sia in quelli di controllo. I campioni di saliva, al fine di valutare le fluttuazioni circadiane dell'ormone e la presenza del CAR, sono stati raccolti utilizzando specifici dispositivi, le "salivette" (Sarstedt, Italy). I pazienti sono stati istruiti in modo dettagliato alla raccolta del prelievo rispetto alla procedura e agli orari previsti. Nell'arco della giornata scelta, è stato infatti richiesto ai pazienti di effettuare 5 prelievi salivari: il primo al momento del risveglio (h 08:00±15 min), il secondo 30 minuti dopo, il terzo 60 minuti dopo il risveglio, il quarto prima di pranzo (h 13:00) e il quinto prima di cena (h 20:00). I

Tabella 1. Descrizione del campione (gruppo PE e gruppo TAU).

	PE (N=50)	TAU (N= 46)
BP I	31	23
BP II	12	15
BP NAS	2	3
CYCLO	3	2
SCHIZOAFF	2	1
<i>test $\chi_2=3,21$; $p=0,0726$. Differenza statisticamente non significativa</i>		
M	16	19
F	34	27
<i>test $\chi_2=0,90$; $p=0,3440$. Differenza statisticamente non significativa</i>		
Età (media) (anni \pm SD)	46,187 \pm 12,238	47,76 \pm 11,591
<i>test $t=0,509$; $p=0,612$. Differenza statisticamente non significativa</i>		

pazienti sono stati istruiti a eseguire il prelievo salivare sempre a digiuno, evitando di lavarsi i denti (per scongiurare il sanguinamento gengivale che determina un inevitabile innalzamento del valore del cortisolo salivare, con un avvicinamento ai livelli plasmatici), di bere caffè, alcol o di fumare (per evitare l'inquinamento del tampone e quindi del campione) e di effettuare esercizio fisico, nei 60 minuti dopo il risveglio e nei 30 minuti precedenti la provetta successiva. Le donne in età fertile inoltre sono state invitate a effettuare il prelievo salivare nell'arco dei primi 10 giorni di ciclo mestruale, al fine di ridurre al minimo le eventuali interazioni tra i valori di cortisolo e le modifiche degli ormoni sessuali, registrate fisiologicamente nel passaggio dalla fase follicolare a quella ovulatoria. In laboratorio i campioni di saliva sono stati estratti dai tamponcini di poliestere, mediante centrifugazione a 3000 rpm per 15 minuti, quindi congelati a -20° C fino al momento dell'analisi. Per ogni campione sono state eseguite 2 misurazioni, ognuna su 25 μ l di saliva, utilizzando i kit immunoenzimatici per cortisolo salivare (Diametra, Italy), al fine di valutare in modo diretto il cortisolo salivare (coefficiente di variazione inter-assay <10%, coefficiente di variazione intra-assay <7%, con una minima concentrazione identificabile di 0,5 ng/ml).

Descrizione del programma psicoeducativo secondo il modello di Barcellona

Il programma prevede 21 sessioni di gruppo, ognuna a cadenza settimanale, della durata di circa 90 minuti^{19,20}. Ogni incontro è condotto da 2 terapeuti, coadiuvati da co-terapeuti che hanno seguito un training formativo specifico. Il numero ideale di pazienti partecipanti al gruppo è compreso tra 8 e 12. Il programma della psicoeducazione è diviso in 5 blocchi: 1. coscienza di malattia (da sessione 1 a 6); 2. aderenza al trattamento farmacologico (da sessione 7 a 13); 3. prevenzione dell'abuso di sostanze (sessione 14); 4. identificazione precoce di nuovi episodi (da sessione 15 a 17); 5. regolarizzazione dello stile di vita e gestione dello stress (da sessione 18 a 21). Le tematiche affrontate hanno i seguenti obiettivi: informare in modo esauriente i pazienti sulla natura del loro disturbo e sulla necessità di un adeguato trattamento farmacologico; migliorare l'aderenza al trattamento farmacologico, poiché la sua sospensione costituisce il più importante fattore di rischio per nuove ricadute; insegnare al paziente a identificare i propri prodromi ma-

Effetti della psicoeducazione di gruppo sul profilo neuroendocrino di reattività allo stress in pazienti bipolari stabilizzati

niacali e depressivi (diversi dai sintomi dichiarati), al fine di favorire un intervento precoce e quindi più efficace; educare il paziente sull'importanza della regolarizzazione del ritmo sonno-veglia (igiene del sonno), quale fattore predittivo di nuove ricadute, promuovendo una gestione più consapevole dei ritmi quotidiani di vita; promuovere l'insight dei pazienti nei confronti della propria patologia; ridurre lo stigma; promuovere l'adozione, da parte dei pazienti, di strategie di coping più funzionali, al fine fronteggiare gli eventi di vita stressanti. Questo potrà essere favorito sia mediante gli insegnamenti teorici e pratici forniti dai terapeuti, sia grazie allo scambio esperienziale con gli altri partecipanti del gruppo.

Analisi statistica

Per verificare l'omogeneità tra il gruppo PE e il gruppo TAU è stato utilizzato, per le variabili parametriche, il test t-Student, mentre per le misurazioni non parametriche è stata scelta l'analisi Chi-Quadro. L'ANOVA test a 2 vie, a misure ripetute (RM), è stato usato per valutare i primi tre prelievi mattutini (al risveglio, dopo 30 e 60 minuti dal risveglio) e per i restanti 2 prelievi della giornata (ore 13:00 e ore 20:00), al fine di valutare le variazioni circadiane della secrezione cortisolica. Per testare la significatività dei dati elaborati con più di 2 livelli, è stato quindi eseguito il test *post hoc* Tukey per comparazioni multiple. La significatività statistica è stata verificata per valori di $p < 0,001$.

RISULTATI

I 2 gruppi non hanno presentato differenze statisticamente significative in relazione alla frequenza del tipo di diagnosi, all'età e al BMI.

Risultati psicometrici

Per quanto riguarda i punteggi ottenuti alla YMRS e alla HDRS, non è stata individuata alcuna differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi, né al momento dell'arruolamento, né al termine della psicoeducazione, né ai follow-up a 1 e 2 anni. Questi dati suggeriscono un'assenza di differenze statisticamente significative riguardo lo stato psicopatologico dei pazienti appartenenti ai 2 gruppi. Anche i punteggi relativi alla ARMS sono risultati pressoché sovrapponibili tra i 2 gruppi nei diversi tempi presi in esame, mostrando una compliance alla terapia farmacologica sostanzialmente invariata tra i pazienti del gruppo PE e quelli del gruppo TAU (tabella 2).

Risultati biologici

Al momento dell'arruolamento (beginning of PE) le concentrazioni del cortisolo salivare del gruppo PE (n=50), andavano da $5,5 \pm 0,4$ ng/ml al risveglio (ore 8:00), a valori di $6,7 \pm 0,5$ e $5,5 \pm 0,4$ ng/ml rispettivamente 30 e 60 minuti dopo. Questi valori si riducevano a concentrazioni di $3,7 \pm 0,4$ ng/ml alle ore 13:00 per arrivare alle ore 20:00 a valori di $1,6 \pm 0,1$ ng/ml. I valori riscontrati nel gruppo TAU (n:46) andavano da $6,49 \pm 0,6$ ng/ml al risveglio, a $8,17 \pm 0,9$ ng/ml dopo mezz'ora, a $6,86 \pm 0,7$ ng/ml un'ora dopo. Sono stati poi riscontrati valori di $3,89 \pm 0,5$ ng/ml alle ore 13:00 e di $1,67 \pm 0,2$ ng/ml alle ore 20:00 (Figura 1-A).

Non sono state riscontrate, in queste rilevazioni, variazioni statisticamente significative della concentrazione di cortisolo salivare nelle tre misurazioni mattutine (CAR), né all'interno dello stesso gruppo, né tra i 2 gruppi. Si evidenzia pertanto, come anche documentato abbondantemente dalla letteratura scientifica, un appiattimento del pattern quotidiano di secrezione del cortisolo salivare nei pazienti affetti da disturbo bipolare e l'assenza del CAR (Flat slope), fisiologicamente presente nei controlli sani.

Al termine del percorso psicoeducativo, 21 settimane dopo l'arruolamento (end of PE), nei pazienti sottoposti al progetto psicoeducativo (n=49) si apprezza una variazione statisticamente significativa della concentrazione di cortisolo nelle tre misurazioni mattutine, con valori di $5,46 \pm 0,4$ ng/ml al risveglio, $9,36 \pm 0,6$ ng/ml dopo 30 minuti, $7,39 \pm 0,6$ ng/ml dopo 60 minuti. Per quanto riguarda la restante fluttuazione giornaliera, il cortisolo salivare si attesta a valori di $3,86 \pm 0,3$ ng/ml alle ore 13:00 e $2,08 \pm 0,3$ ng/ml alle ore 20:00. Questa significatività non si riscontra invece nei pazienti del gruppo di controllo (TAU n=44), che presentano valori di $5,62 \pm 0,5$ ng/ml al risveglio, $7,48 \pm 0,6$ ng/ml dopo 30 minuti, $5,96 \pm 0,5$ ng/ml dopo 60 minuti. Alle ore 13:00 presentano valori di $3,73 \pm 0,4$ ng/ml, alle ore 20:00 di $2,09 \pm 0,3$ ng/ml (Figura 1-B).

Il profilo del CAR, misurato al termine delle 21 sessioni di gruppo nei pazienti psicoeducati, appare avvicinarsi maggiormente a quello che è il pattern fisiologico, rispetto al profilo del CAR misurato nello stesso gruppo al momento dell'arruolamento, o rispetto al profilo rilevato nel gruppo di controllo, in qualsiasi momento.

Nel follow-up a 1 anno (1 year FU) sono state effettuate le medesime misurazioni del cortisolo salivare al gruppo dei casi e dei controlli. La numerosità del campione risulta inevitabilmente ridotta: PE n=28; TAU n=22 a causa dello scaglionamento degli arruolamenti nell'arco del tempo. I dati in esame appartengono infatti ai pazienti arruolati tra il 2010 e il 2015, all'interno dei primi 6 cicli. In alcuni casi inoltre si è osservata una scarsa compliance nella ripetizione del prelie-

Tabella 2. Punteggi riportati nelle tre scale di valutazione psicometrica al momento dell'arruolamento, al termine del programma psicoeducativo, nel follow-up a 1 anno e nel follow-up a 2 anni.

	Arruolamento	Termine del programma psicoeducativo	Follow-up a 1 anno	Follow-up a 2 anni
YMRS	PE: $3,6 \pm 1,8$ TAU: $4,27 \pm 1,49$	PE: $4,29 \pm 3,38$ TAU: $5,27 \pm 3,73$	PE: $3,88 \pm 1,89$ TAU: $5,25 \pm 1,04$	PE: $3,92 \pm 3,18$ TAU: $4,57 \pm 3,73$
HDRS	PE: $4,33 \pm 2,09$ TAU: $5,6 \pm 2,95$	PE: $3,93 \pm 4,23$ TAU: $7,87 \pm 5,63$	PE: $4,13 \pm 2,42$ TAU: $6,63 \pm 0,74$	PE: $3,97 \pm 3,73$ TAU: $6,77 \pm 4,63$
ARMS	PE: $19,53 \pm 4,67$ TAU: $18,73 \pm 2,63$	PE: $19,38 \pm 3,8$ TAU: $19 \pm 3,85$	PE: $19,25 \pm 4,86$ TAU: $21,25 \pm 4,65$	PE: $19,58 \pm 3,7$ TAU: $19,1 \pm 2,85$

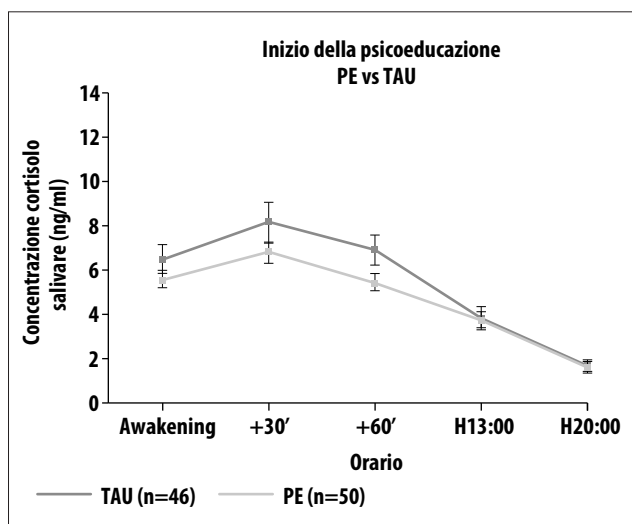


Figura 1A. Pattern di secrezione del cortisolo salivare al momento dell'arruolamento nei pazienti del gruppo PE (n=50) e del gruppo TAU (n=46). I dati sono espressi come mean±SE. Assenti differenze statisticamente significative tra i due gruppi che mostrano un appiattimento del CAR.

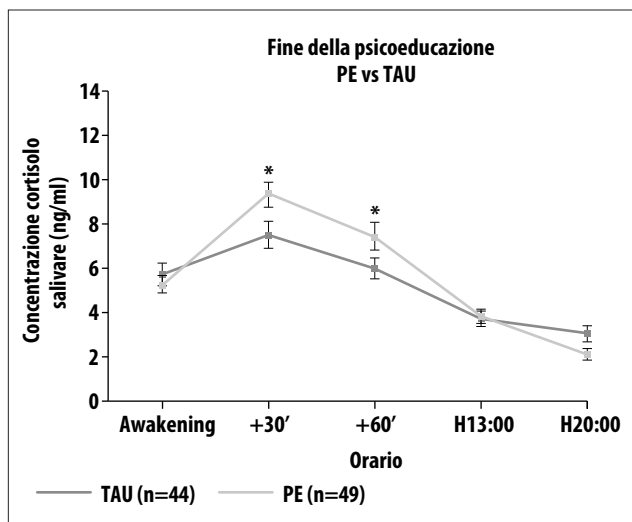


Figura 1B. Variazione del pattern di secrezione del cortisolo salivare rilevato alla fine del progetto psicoeducativo (end of PE), tra pazienti del gruppo sperimentale (PE) e del gruppo di controllo (TAU). I dati sono espressi come mean±SE. Riscontro di $p < 0,001$ per +30 vs Awakening, per +30 vs +60 e +60 vs Awakening all'interno del gruppo PE. Tendenza alla normalizzazione del CAR nei pazienti trattati.

vo salivare, anche per il sopraggiungere di eventi di vita improvvisi quali traslochi in altra regione, riesacerbazione psicopatologica o decesso (un paziente del gruppo TAU, per cause cardiovascolari). Nonostante l'esiguità del campione, i risultati sono stati sorprendenti: il gruppo dei pazienti psicoeducati mostra un profilo del CAR che si mantiene simile al pattern fisiologico, anche dopo 1 anno dal trattamento psicoeducativo. I valori ottenuti nel gruppo PE (n=28) sono sta-

ti: $4,2 \pm 1,2$ ng/ml al risveglio; $11,1 \pm 1,6$ ng/ml dopo 30 minuti, $6,1 \pm 0,9$ ng/ml dopo 60 minuti, $3,1 \pm 0,9$ ng/ml alle ore 13:00 e $1,0 \pm 0,3$ ng/ml alle 20:00. Per quanto riguarda il gruppo TAU (n=22) di controllo, anche a 1 anno, non sono state rilevate variazioni statisticamente significative tra le 3 misurazioni di nostro interesse, ossia quelle mattutine. I valori ottenuti sono stati: $4,7 \pm 0,8$ ng/ml al risveglio; $4,9 \pm 0,3$ ng/ml dopo 30 minuti, $4,1 \pm 0,7$ ng/ml dopo 60 minuti, $5,4 \pm 1,8$ ng/ml alle ore 13:00 e $2,2 \pm 1,1$ ng/ml alle 20:00 (Figura 2).

Infine, le medesime misurazioni del cortisolo salivare sono state effettuate dopo 2 anni dal termine del programma psicoeducativo (2 years FU), sia nel gruppo PE sia nel gruppo TAU.

La numerosità del campione è risultata ulteriormente ridotta: PE n=17; TAU n=12 per le sopra citate motivazioni e data la considerazione dei dati relativi ai primi 5 cicli di pazienti (arruolati tra il 2010 e il 2014). Tuttavia, nonostante l'esiguità del campione, i risultati hanno evidenziato un mirabile mantenimento, all'interno del gruppo dei pazienti trattati in origine con programma psicoeducativo di gruppo, di un profilo del CAR simile al pattern fisiologico. I valori ottenuti nel gruppo dei pazienti originariamente psicoeducati (PE: n=17) sono stati: $5,2 \pm 1,2$ ng/ml al risveglio; $12,9 \pm 1,0$ ng/ml dopo 30 minuti, $6,0 \pm 1,2$ ng/ml dopo 60 minuti, $3,5 \pm 0,5$ ng/ml alle ore 13:00 e $2,3 \pm 0,5$ ng/ml alle 20:00 (Figura 3).

Per quanto riguarda il gruppo di controllo (TAU: n=12), anche a 2 anni, non sono state rilevate variazioni statisticamente significative tra le 3 misurazioni di nostro interesse, ossia quelle mattutine. I valori ottenuti sono stati: $4,9 \pm 0,6$ ng/ml al risveglio; $5,8 \pm 0,7$ ng/ml dopo 30 minuti, $6,1 \pm 0,8$

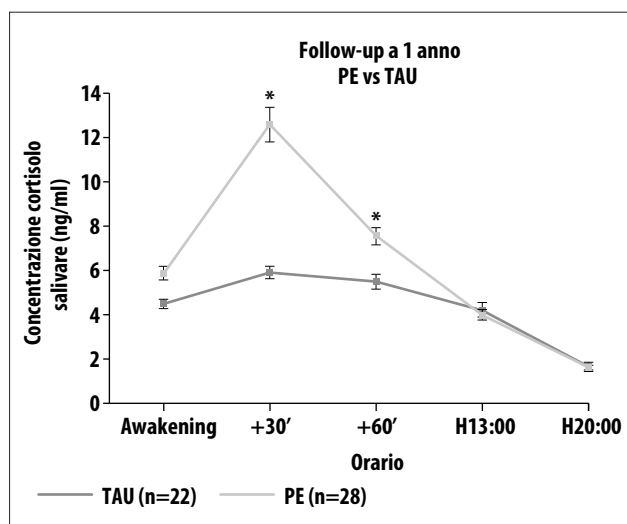


Figura 2. Variazione del pattern di secrezione del cortisolo salivare al momento del risveglio e nell'arco della giornata nel follow-up a 1 anno, tra pazienti psicoeducati (PE: n=28) e del gruppo di controllo (TAU: n=22). I dati sono espressi come mean±SE. Riscontro di $p < 0,01$ per +30 vs Awakening e +60 vs Awakening all'interno del gruppo PE. Persistenza della normalizzazione del profilo CAR nei pazienti psicoeducati e di una curva appiattita nei pazienti di controllo (bipolari eutimici, con buona aderenza alla terapia farmacologica di mantenimento, ma non sottoposti a programma psicoeducativo di gruppo).

Effetti della psicoeducazione di gruppo sul profilo neuroendocrino di reattività allo stress in pazienti bipolari stabilizzati

ng/ml dopo 60 minuti, 3,6±0,5 ng/ml alle ore 13:00 e 2,1±0,3 ng/ml alle 20:00 (Figura 3).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I risultati presentati in questo lavoro rappresentano i dati finali di uno studio durato circa 7 anni, terminato a dicembre 2016 e i cui dati preliminari sono già stati pubblicati²¹. Se, infatti, la numerosità del campione al momento dell'arruolamento e alla fine delle 21 sedute di psicoeducazione è consistente, per quanto riguarda il follow-up a 2 anni i dati si riferiscono a una esigua numerosità campionaria, legata soprattutto all'arruolamento scaglionato dei pazienti e, secondariamente, a una difficoltà di compliance a lungo termine nell'effettuazione del prelievo. Ben documentata nella letteratura scientifica è l'associazione tra sintomi psichiatrici e fluttuazioni ormonali²². Particolarmente vivace è l'attenzione che si è prestata negli ultimi anni alla disregolazione dell'asse HPA nei pazienti bipolari, indice di un' inadeguata risposta allo stress^{9,10}. Diversi sono, infatti, gli studi che si sono serviti della valutazione del CAR come indice della funzione dell'asse HPA, in pazienti affetti da disturbi psichiatrici¹¹.

Questo studio identifica un ulteriore ingrediente terapeutico dell'intervento psicoeducativo di gruppo ossia la modulazione positiva del pattern secretivo del cortisolo salivare mattutino. Interpretando il significato di ciò che i dati di laboratorio provano in maniera oggettiva, ossia la normalizzazione del CAR a lungo termine in pazienti sottoposti a psicoeducazione, potremmo inferire che l'offerta di un supporto psicoeducativo abbia ridotto nei pazienti trattati, l'attivazione dei sistemi di stress, andando a modificare uno o più

degli ingredienti che concorrono alla formazione della stress-vulnerability. Il risultato della tenuta, a distanza di 2 anni, della normalizzazione della reattività allo stress ottenuta con la psicoeducazione ha un significato clinico estremamente rilevante. Il mantenimento dei valori del CAR prossimi a quelli riscontrabili nella popolazione sana, anche nei follow-up a 1 e 2 anni, sembrerebbe indicare che le nozioni acquisite dai pazienti durante il programma psicoeducativo potrebbero essere strumenti validi nel ridurre la stress-vulnerability anche nel medio e lungo termine. La psicoeducazione si attesterebbe dunque come possibile "stress buffer", cioè come fattore tampone nella risposta individuale allo stress. L'acquisizione di nuove strategie di coping maggiormente funzionali mediante tale programma potrebbe infatti aiutare il paziente ad affrontare le sollecitazioni psicosociali e ambientali, determinando di conseguenza un abbassamento dei suoi livelli di stress. Inoltre, acquisire una conoscenza approfondita rispetto al proprio disturbo, alle terapie prescritte, al corretto stile di vita da adottare e il riconoscimento precoce dei sintomi prodromici di ricaduta potrebbe contribuire a un decremento dei livelli di stress legati alla patologia stessa.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1205-15.
2. Bernabei L, Bersani FS, Delle Chiaie R, et al. A preliminary study on hot and cool executive functions in bipolar disorder and on their association with emotion regulation strategies. *Riv Psichiatr* 2018; 53: 331-5.
3. Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 5-13.
4. Geddes JR, Milowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 2013; 381: 1672-82.
5. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, et al. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 355-71.
6. Pompili E, Carlone C, Silvestrini C, Nicolo G. Focus on aggressive behavior in mental illness. *Riv Psichiatr* 2017; 52: 175-9.
7. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 260-5.
8. Bond K, Anderson IM. Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: a systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2015; 17: 349-62.
9. Angeler DG, Allen CR, Persson MJ. Resilience concepts in psychiatry demonstrated with bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* 2018; 6: 2.
10. Steen NE, Methlie P, Lorentzen S, et al. Increased systemic cortisol metabolism in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a mechanism for increased stress vulnerability? *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1515-21.
11. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, et al. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63: 327-42.
12. Perroud N, Dayer A, Piguet C, et al. Childhood maltreatment and methylation of the glucocorticoid receptor gene NR3C1 in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014; 204: 30-5.

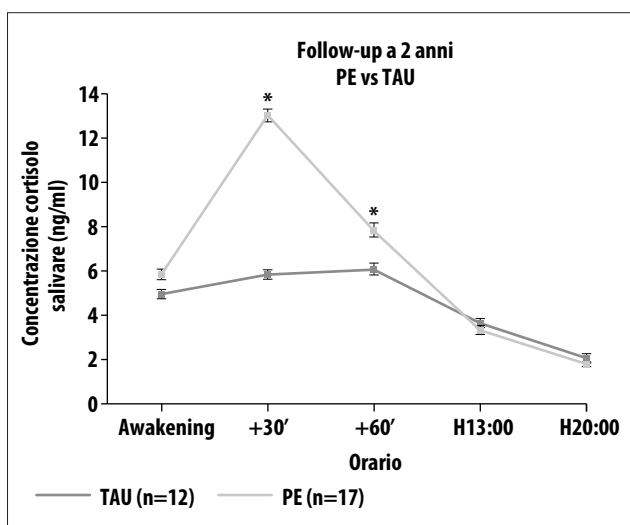


Figura 3. Variazione del pattern di secrezione del cortisolo salivare al momento del risveglio e nell'arco della giornata nel follow-up a 2 anni, tra pazienti psicoeducati (PE: n=17) e pazienti del gruppo di controllo (TAU: n=12). I dati vengono espressi come mean±SE. Ricontro di p<0,01 per +30 vs +60 and +30 vs Awakening all'interno del gruppo PE.

Delle Chiaie R et al.

13. Goodday SM, Horrocks J, Keown-Stoneman C, Grof P, Duffy A. Repeated salivary daytime cortisol and onset of mood episodes in offspring of bipolar parents. *Int J Bipolar Disord* 2016; 4: 12.
14. Huang MC, Chuang SC, Tseng MM, et al. Cortisol awakening response in patients with bipolar disorder during acute episodes and partial remission: a pilot study. *Psychiatry Res* 2017; 258: 594-7.
15. Colom F, Vieta E. *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2007.
16. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
17. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-35.
18. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health* 2009; 12: 118-23.
19. Colom F. Keeping therapies simple: psychoeducation in the prevention of relapse in affective disorders. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 338-40.
20. Colom F, Vieta E, Tacchi MJ, Sánchez-Moreno J, Scott J. Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005; 7 Suppl 5: 24-31.
21. Delle Chiaie R, Trabucchi G, Girardi N, et al. Group psychoeducation normalizes cortisol awakening response in stabilized bipolar patients under pharmacological maintenance treatment. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 264-6.
22. Rad F, Buica AM, Anghel GC, Stancu M, Dobrescu I. Hormonal imbalance and pituitary adenoma during antipsychotic treatment in an adolescent with bipolar affective disorder. *Riv Psichiatri* 2019; 54: 37-9.