

Probioteka

Leki przeciwpsychotyczne II generacji a zaburzenia metaboliczne:
przegląd systematyczny na temat roli mikrobiomu jelitowego



Probiotyki

SANPROBI

Stress

Tytuł: Leki przeciwpsychotyczne II generacji a zaburzenia metaboliczne: przegląd systematyczny na temat roli mikrobiomu jelitowego

Tytuł oryginału: Second-Generation Antipsychotics and Metabolism Alterations: a Systematic Review of the Role of the Gut Microbiome

Autorzy: Karolina Skonieczna-Żydecka¹, Igor Łoniewski^{1,2}, Agata Misera³, Ewa Stachowska¹, Dominika Maciejewska¹, Wojciech Marlicz⁴, Britta Gallig^{3,5,6}

Afilacje:

¹ Katedra i Zakład Żywienia Człowieka i Metabolomiki, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

² Sanprobi Sp. z o.o. Sp. k., Szczecin

³ Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny Charité, Berlin, Niemcy

⁴ Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

⁵ The Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA

⁶ Hofstra Northwell School of Medicine, Hofstra University, Hempstead, NY, USA

Czasopismo: Psychopharmacology (Berl), 2019 (Impact Factor = 3,424)

2. Wstęp

Wiele leków wywołuje zaburzenia metaboliczne, w tym leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (SGA). Patogeneza działań niepożądanych ma wieloczynnikowe podłoże.

3. Cel pracy

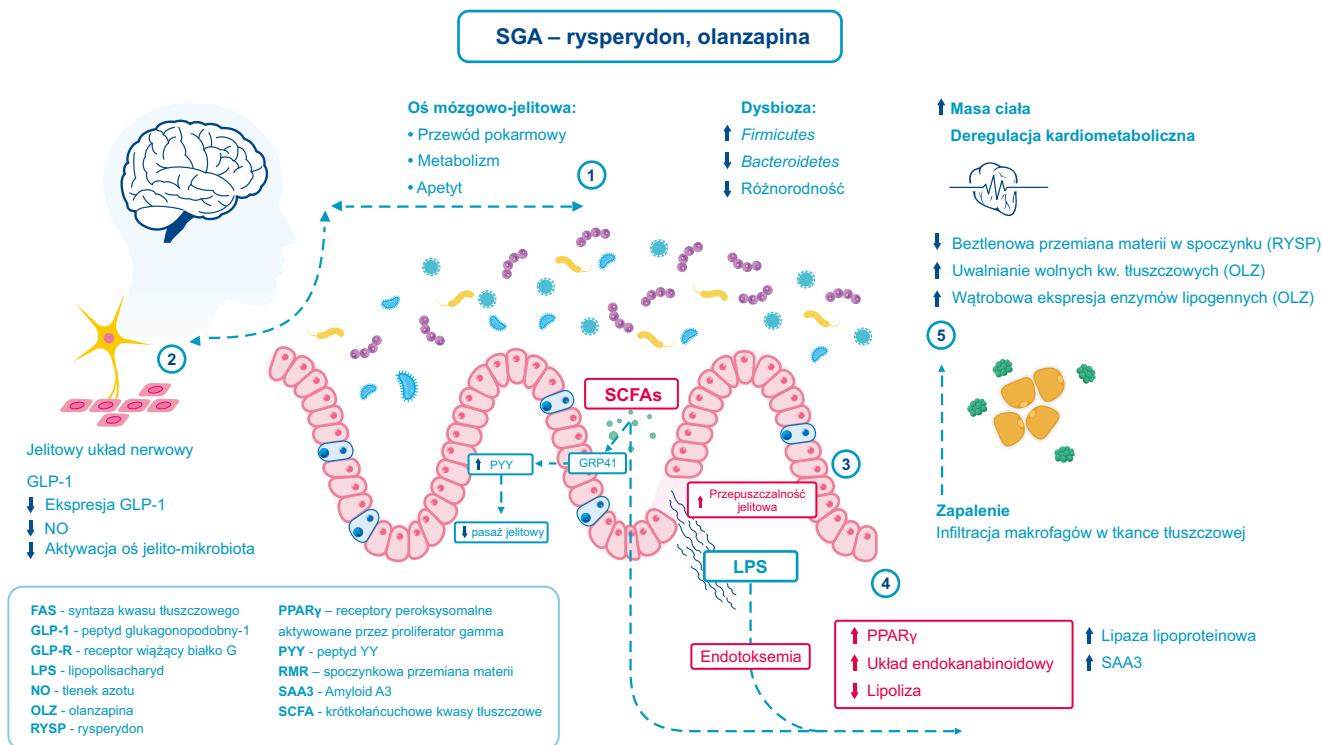
Celem pracy było sprawdzenie, czy stosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (SGA) prowadzi do zmian składu i funkcji mikrobioty jelitowej (dysbiozy) i w konsekwencji do zmian masy ciała i zaburzeń metabolicznych. Poszukiwano też mechanizmu prowadzącego do dysfunkcji metabolicznych, wtórnych do leczenia SGA, w badaniach z udziałem zwierząt i ludzi.

4. Materiał i metody

Przegląd baz danych (PubMed / Medline / Embase / ClinicalTrials.gov / PsychInfo) obejmował okres od momentu ich powstania do 3 lipca 2018 r. Wyszukano prace, których celem była analiza zmian składu mikrobioty jelitowej oraz masy ciała u badanych stosujących leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (SGA). Ostatecznie do przeglądu systematycznego włączono siedem artykułów opisujących badania z udziałem myszy (8 eksperymentów) i szczurów (3 eksperymenty). Olanzapinę zastosowano w pięciu, a rysperydon w sześciu eksperymentach. Do analizy włączono również trzy artykuły (4 eksperymenty) opisujące badania z udziałem ludzi, których leczono rysperydonem lub innymi SGA.

5. Najważniejsze wyniki

- Stosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wywołuje zmiany w składzie mikrobiomu w sposób bezpośredni (5 eksperymentów na gryzoniach, 4 badania z udziałem ludzi) lub pośredni (4 eksperymenty na gryzoniach). Związane były one głównie ze zwiększeniem liczebności *Firmicutes* w porównaniu do *Bacteroidetes*, a także przyrostem masy ciała u gryzoni (8 eksperymentów) i ludzi (4 badania).
- Podawanie olanzapiny indukuje zarówno zmiany metaboliczne, takie jak otyłość, nasiloną lipogenezę, zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu i wzrost stężenia octanu (3 eksperymenty), jak i zapalenie (2 eksperymenty) u gryzoni.
- Rysperydon hamował spoczynkowe tempo przemian metabolicznych u gryzoni (5 eksperymentów) i indukował wzrost stężenia glukozy we krwi na czczo, trójglicerydów, LDL, hs-CRP, dysmutazy ponadtlenkowej, a także podwyższał wartość wskaźnika insulinooporności HOMA-IR u ludzi (1 badanie).
- Jedno badanie przeprowadzone u gryzoni sugerowało zależny od płci wpływ dysbiozy na masę ciała.



Możliwe punkty uchwytu dla prebiotyków i probiotyków są zaznaczone na czerwono.

Rycina 1. Schematyczna prezentacja możliwych mechanizmów odpowiedzialnych za zaburzenia metaboliczne, wtórne do leczenia SGA

Opis:

1. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji wpływają na mikrobiotę jelitową, powodując zmiany w liczebności dwóch głównych typów bakterii, tj. *Firmicutes* i *Bacteroidetes*. (1)
2. Oś mózgowo-jelitowa kontroluje metabolizm, apetyt i funkcje przewodu pokarmowego. Pod wpływem dysbiozy może zmienić swoją aktywność.
3. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) aktywują receptor wiążący białko G (GPR), po którym następuje wydzielanie peptydu YY (PYY), co powoduje obniżenie perystaltyki jelit. Dysbioza indukuje również oporność tkanek na glukagonopodobny peptyd (Glucagon-like peptide - GLP) - 1, a następnie zmniejsza ekspresję receptora dla GLP-1 i hamuje wytwarzanie tlenu azotu. W konsekwencji hamowane są procesy odpowiedzialne za wydzielanie insuliny i opróżnianie żołądka.
4. Dysbioza wiąże się z utratą integralności bariery jelitowej i tym samym zwiększoną przepuszczalnością dla antygenów, w tym bakteryjnego lipopolisacharydu (LPS).
5. Wysokoenergetyczne SCFA i endotoksemia wpływają na wiele szlaków metabolicznych. Następuje aktywacja receptorów aktywowanych przez proliferator peroksyosomów gamma (PPARγ) i prozapalnego układu endokannabinoidowego, który reguluje syntazę kwasów tłuszczowych (FAS), wzmacniając na nowo lipogenezę wątrobową. LPS nasila stłuszczenie wątroby i insulinooporność. W konsekwencji makrofagi infiltrują tkankę tłuszczową i zwiększa się masa ciała. Mechanizmy obejmują supresję beztlenowej przemiany materii w spoczynku RMR (RYSP), zwiększone uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych i podwyższoną ekspresję w wątrobie enzymu lipogennego, tj. syntazy kwasów tłuszczowych (OLZ).

6. Wnioski

Przyjmowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji może wywołać dysbiozę, co potencjalnie prowadzi do przyrostu masy ciała i zaburzeń metabolicznych. Stan zapalny i obniżenie spoczynkowego tempa przemian metabolicznych odgrywają kluczową rolę w rozwoju zaburzeń metabolicznych spowodowanych przyjmowaniem leków z tej grupy terapeutycznej.