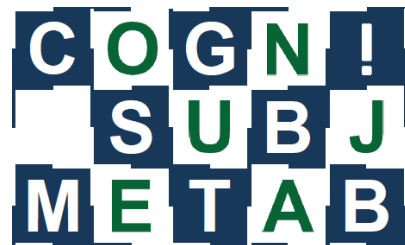


A PSZICHIÁTRIAI BETEGSÉGEK BEÁGYAZOTTSÁGA AZ AGY ÉS A TEST ANYAGCSERÉJÉBE

Dr. habil. Szendi István

Kiskunhalasi Semmelweis Kórház a SZTE SZAOK Oktató Kórháza Pszichiátriai Osztály
Szegedi Tudományegyetem BTK Pszichológiai Intézet
Szegedi Tudományegyetem IKIKK (TKP2021 - Smart)

CME kötelező szintentartó tanfolyam
SZTE SZAKK Pszichiátriai Klinika
Szeged, 2025. február 3-5.



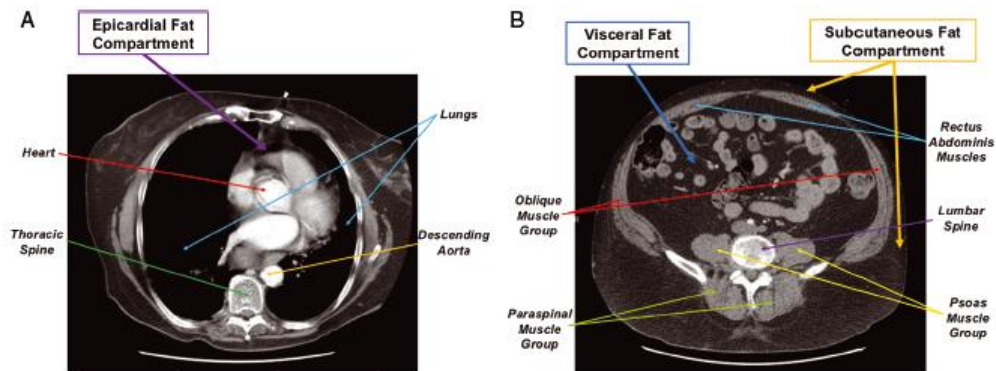
Súlyos mentális zavarok + kardiovaszkuláris betegségek → MORTALITÁS

Kardiovaszkuláris betegségek (CVDs) előfordulása:

- MDD: 1/3 ¹
- BD: 5x ²

CVD halálozás:

- BD: CVD a vezető halálok ³
- SZ: CVD okozza a halálozás 2/3-t ^{4,5}



Közös rizikótényezők: oxidatív stressz, gyulladás, előnytelen életmód,
és egyes tartósan szedett pszichofarmakonok kedvezőtlen metabolikus hatásai

Súlyos mentális zavarok + metabolikus betegségek → betegség-progresszió

Elhízás: krónikus pro-inflammátoros állapot

circulus vitiosus: zsírszövet → citokinek + gyulladásos mediátorok → ⁶

szisztémás gyulladás ↑ → elhízás ↑

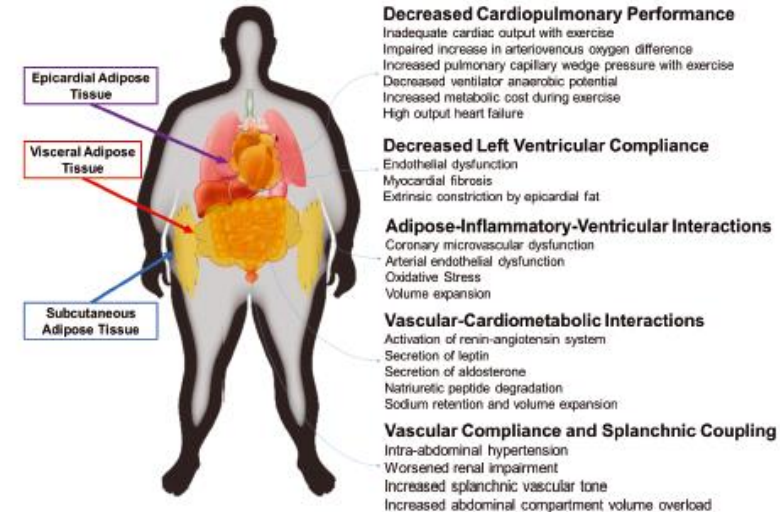
Inzulinrezisztencia (IR): gyulladásos állapot

→ endoteliális károsodást idézhet elő a vér-agy-gátban (BBB) is⁷ →

BBB szivárgás → társuló mentális betegségek progressziója

BD + kifejezett BBB-szivárgás →

- súlyosabb tünetek + krónikusabb lefolyás + rosszabb funkcionális kimenetel⁸
- minden BD beteg, akinél jelentős BBB-szivárgás = inzulinrezisztens volt⁸



Súlyos mentális zavarok + IR inzulinrezisztencia:

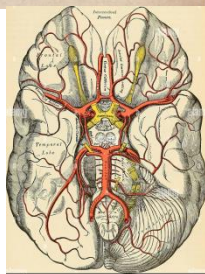
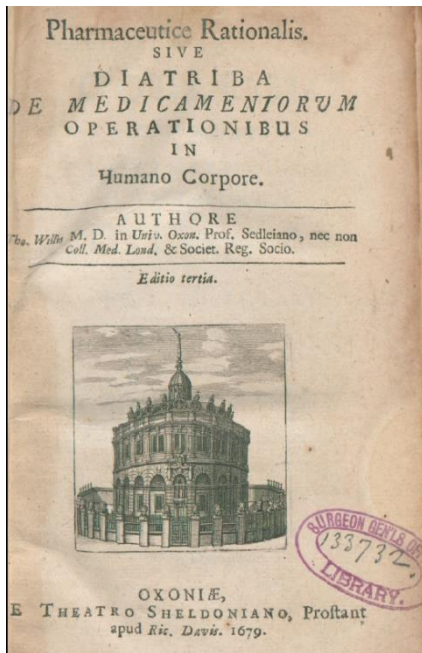
→ pszichiátriai morbiditás **12x** ↑ (!)⁹

→ **terápia-rezisztencia magas kockázata**^{10,11}

DIABÉTESZ ÉS MENTÁLIS ZAVAROK KAPCSOLATÁNAK KORAI FELISMERÉSE

Thomas Willis

The original association between disruptions in peripheral glucose metabolism and psychiatric disorders was documented approximately 400 years ago by Thomas Willis (1621-1675). He noted that **diabetes often appeared among persons who had experienced stressful life events, sadness, or long sorrow.**



THE PATHOLOGY OF MIND

BEING THE THIRD EDITION OF THE SECOND PART OF
THE "PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF MIND,"
RECAST, ENLARGED, AND REWRITTEN.

BY
HENRY MAUDSLEY, M.D.

NEW YORK:
D. APPLETON AND COMPANY,
1880.

LANE LIBRARY

Henry Maudsley



III.] THE CAUSATION AND PREVENTION OF INSANITY. 113

the remarkable remission of the symptoms of insanity which undoubtedly takes place often during the exacerbation of phthisis in a patient who has the two diseases, with the active recurrence of the mental symptoms when the signs of phthisical activity abate, testifies to any special connection between them; for it appears to be no more than an instance of such abatement of mental symptoms as is observed when other acute disease befalls in an insane patient.

Diabetes is a disease which often shows itself in families in which insanity prevails: whether the one disease predisposes in any way to the other or not, or whether they are independent outcomes of a common neurosis, they are certainly found to run side by side, or alternately with one another, more often than can be accounted for by accidental coincidence or sequence.

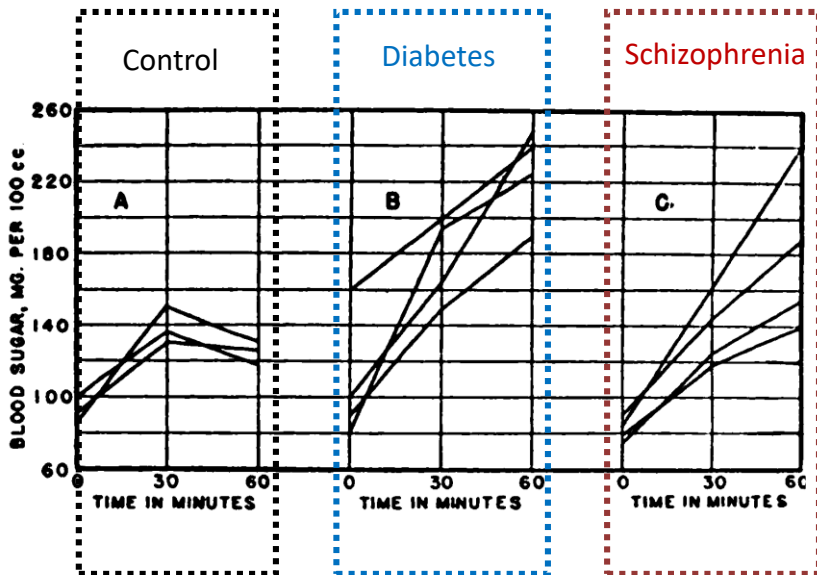
For the present I contented to note the fact that the children of a diabetic parent sometimes manifest neurotic peculiarities, without devising an explanation which must be hypothetical. This we know; that diabetes is sometimes caused in man by mental anxiety; that it is produced artificially in animals by irritation of the fourth ventricle and some adjacent parts of the brain; and that a great many diabetic patients die of phthisis. Perhaps I might set it down as a true generalization that the morbid neurosis, when it is active and gets distinct morbid

itself in four ways—(a) in disorder of paroxysmal neuralgia; (b) in disorder of epilepsy; (c) in disorder of thought; (d) in disorder of action. The earlier and phthisis the later

often prosecuted some original and in the formation of degenerate or morbid mind, showing the steps of the descent reaches through generations, and issues counteracting influences, in the extinction of some of the unfavourable conditions needed to originate disease—such as the district, the unknown endemic causes of food and starvation of large cities,

DIABÉTESZ ÉS MENTÁLIS ZAVAROK KAPCSOLATÁNAK KIMUTATÁSA

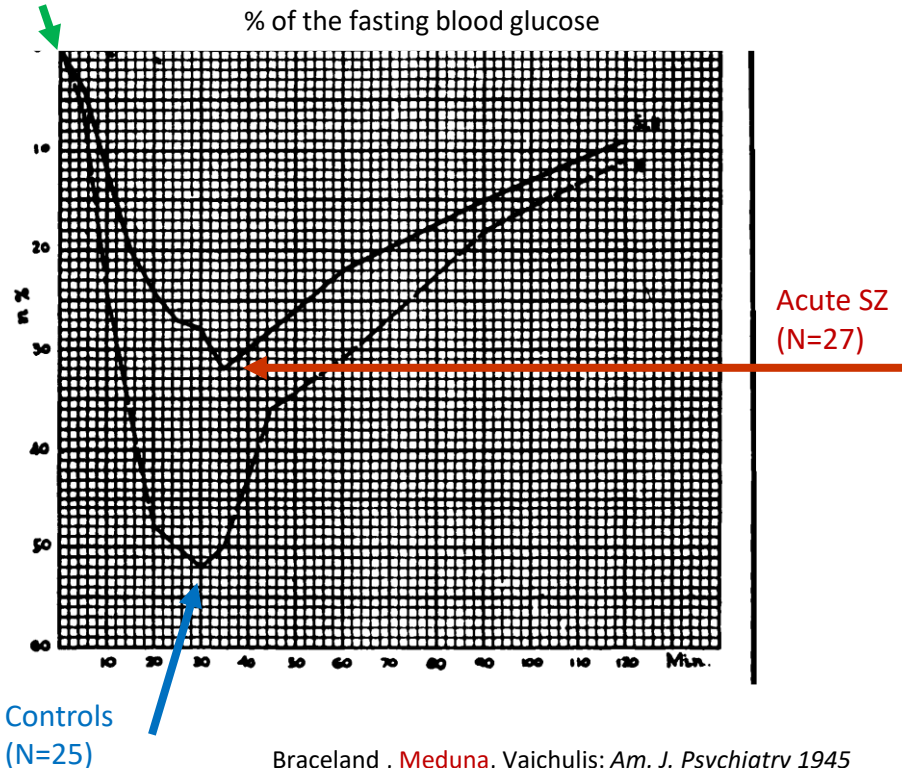
Glukóz-tolerancia teszt (1944)



Freeman et al., *Psychosom. Med.* 1944

Inzulin-rezisztencia akut szkizofréniában (1945)

Insulin



Braceland, Meduna, Vaichulis: *Am. J. Psychiatry* 1945

AGYI ANYAGCSERE ÉS ENERGIAHÁZTARTÁS

Emberi agy tömege ~ 1.4 kg **(2%)**¹

„Nyugalmi agy” keringési perctérfogát ~15%-t kapja,
a test teljes **oxigén és glukóz fogyasztásának 20%-t**²⁻⁴

Agyi ATP tömege ~ 2 g¹

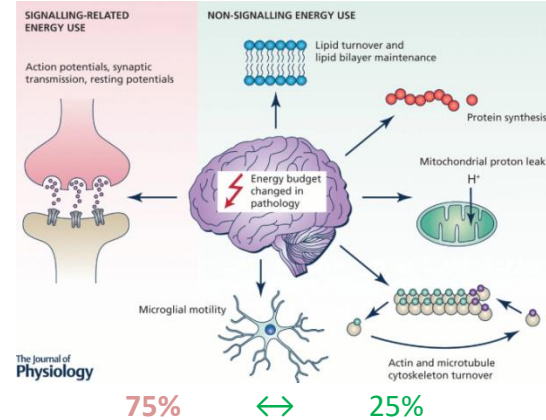
„Nyugalmi agy” ATP igénye ~ 5.7 kg/nap (5x!)⁵

Agyi ATP-szintézis ~ 7-8 kg/nap (8-9 μ mole/g/min)¹

1 kérgi neuron energiahasznosítása ~ 4.7 milliárd ATP molekula/sec⁵

Mitokondriumok tömege ~ 8 kg (10%) (3-400 MIT/sejt, 10^{15} MIT/test)⁶

Neuron mitokondriumainak tömege ~ 40%⁶



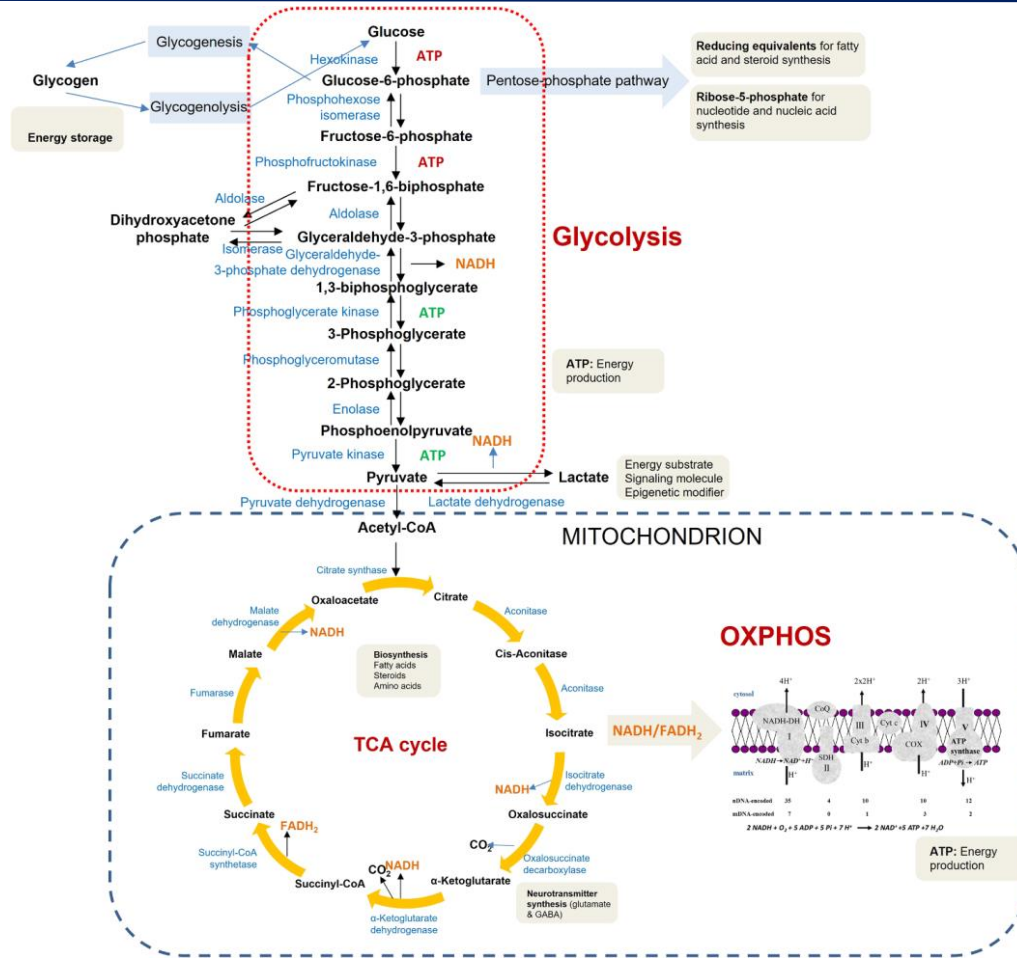
A teljes test alapanyagcseréjének az agy fogyasztja:

- felnőttkor: ~ **20%**⁷
- fejlődő agy > **40%**⁸
- 4-5 éves kor: ~ **66%**^{9,10}

Serdülőkorban a magas glukóz metabolizmus →

- neuronális növekedés
- szinaptikus proliferáció és újramodellezés⁸
- neurotranszmitter szintézis, felszabadítás, újrahasznosítás⁷

GLUKÓZ METABOLIZMUS



vércukor – glukóz transzporterek – agysejtek - citoszol

Glikolízis:

G – hexokináz – G6-P (intracelluláris csapda)

G6-P → 1: glikolízis, 2: PPP, 3: glikogén tárolás

1: G6-P – F6-P és 3PG: prekursorok (AA, NT, NM)

Glikolízis végtermék: Piruvát

Piruvát → 1: CoA (TCA); 2: Laktát; 3: ALA; 4: OAA

TCA (Szent-Györgyi-Krebs ciklus, citrátkör):

2C be: CoA (MIT) + OAA (majd 2 CO₂ → OAA)

→ 3 NADH + 1 FADH₂ (4 redukált elektronhordozó) → oxidálódnak az OXPHOS rendszerben (O₂)

OXPHOS:

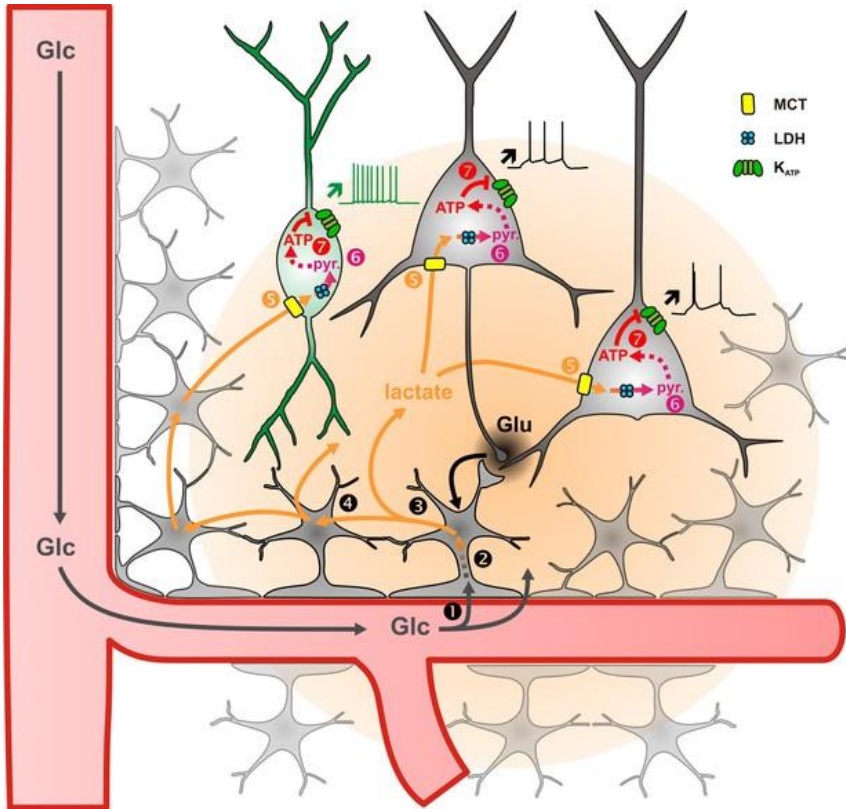
elektronok (NADH, FADH₂) légzési lánc komponensein keresztül + proton H⁺ a mátrixból az intermembrán térbe a CoI, CoIII, CoIV komponenseken keresztül – elektrokémiai grádiens – CoV (ATP szintáz)

Nettó energia-hozam:

Glikolízis: 2 ATP

OXPHOS: 32 ATP

ASZTROCITA-NEURON LAKTÁT-INGA (ANLS)



Asztrocita végtalpak beborítják az agyi kapillárisokat: **99.7%**¹

1. GLU stimulálja az asztrocita-hálózatban:

glukóz felvétel + AG + laktát kibocsátás + diffúzió

2. Piramis-sejtek és interneuronok:

laktát felvétel MCT-transzporterekkel + LDH → piruvát

ATP termelés → K_{ATP} -csatornák zárása → tüzelési aktivitás ↑

Fokozott neurális aktivitás esetén:

- neuronok felpörgetik saját glikolízisüket²⁻⁵
- támaszkodnak az asztrocita laktátra⁶
- az oligodendrociták által termelt laktátot a mielinált axonok képesek felvenni^{7,8}

SZ linkage-vizsgálatok: 3 kockázati gén + 2 variáns → glikolízis szabályozás ¹⁻³

FEP gyógyszer-naiv eseteiben: VC ↑ hiperglikémia + IR inzulin-rezisztencia ⁴⁻⁸

In silico génexpressziós mintázatok : gyógyszer-naiv FEP glukóz-diszreguláció ~ nem-pszichiátriai betegek korai diszglykemiája ⁹

Metabolomikai profil: glukóz ↑ + laktát ↑ ^{10,11}

(AG > OXPHOS preferencia indikátora a laktát ↑) ¹²

Szisztematikus review: SZ laktát-szintek: vérben ↑ és agyban ↑ (in vivo és post-mortem) ¹³

FEP gyógyszer-naiv eseteiben - perifériás vérben erős és konvergens evidencia:

- **hiperglikémia**
- **AG túlaktivitás**
- **emelkedett laktát szint (vérben és agyban)**

Funkcionális képpalkotó vizsgálatok

- AG $\uparrow$: krónikus SZ ¹ és FEP ² :
- krónikus SZ (NMR:) temporális kéreg ATP $\downarrow$, BGs ATP $\uparrow$ ³
- verbális emlékezeti feladat: PCC metabolikus aktivitás $\downarrow$ ⁴
- eltérések egy része a betegek egészséges hozzátartozóiban is kimutatható ^{5,6}

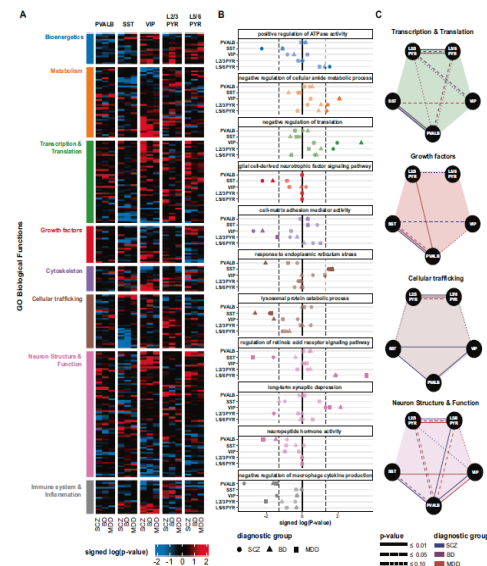
Post-mortem vizsgálatok

- Transzkriptomikai és proteomikai tanulmányok: major glikolitikus enzimek $\downarrow$ és transzkripció $\downarrow$
- TCA : TCA-ciklus első felében enzimek aktivitása $\downarrow$ / második felében $\uparrow$ (kompenzatorikusan) ⁷

- **Korai/akut fázis: hiperaktív AG $\uparrow$**
- **Krónikus SZ: DLPFC hipoaktív AG $\downarrow$** : (glikolitikus enzim-expresszió (HXK-1 hexokináz-1, PFK1) $\downarrow$ + GLUT1, GLUT3 $\downarrow$ vs. MCT1 $\uparrow$ ⁸
- **Asztrocitákban nincs kompenzatoros upreguláció ⁸**

Regionális és sejt-specifikus különbségek a bioenergetikai károsodásban $\rightarrow$
hálózati aktivitás megváltozása $\rightarrow$ tünetek

(*pl. sgACC layer V-VI piramis sejtjeiben bioenergetikai folyamatok génjeinek expressziója $\uparrow$ vs. VIP-, SST- és PVALB expresszázó interneuronokban expresszió $\downarrow$ ⁹*)



- Transzkriptomikai, proteomikai , metabolomikai vizsgálatok: **robustus eltérés MIT (mitokondriális) működésben**
- **Col alegység** (labilis NDUFV1 és NDUFV2 proteinek): legrobustusabb igazoltság (metanalízisek: Col > CoIV diszreguláció) ¹⁻³
- GWAS nem tudta következetesen igazolni az OXPHOS gének eltérését $\leftrightarrow$ >300 kockázati génben feldúsulnak a MIT gének ⁴
- post mortem DLPFC 3/5 réteg piramis sejtjeiben **MIT gének 83%** down-regulált (nem AP hatás) ⁵
- felsőbb rétegek GABAerg gátló interneuronjaiban OXPHOS és ATP-szintáz kapcsolt gének down-regulációja ⁶

MIT defektusok $\rightarrow$ károsodott neuronális differenciálódás és dendrit arborizáció ^{7,8}

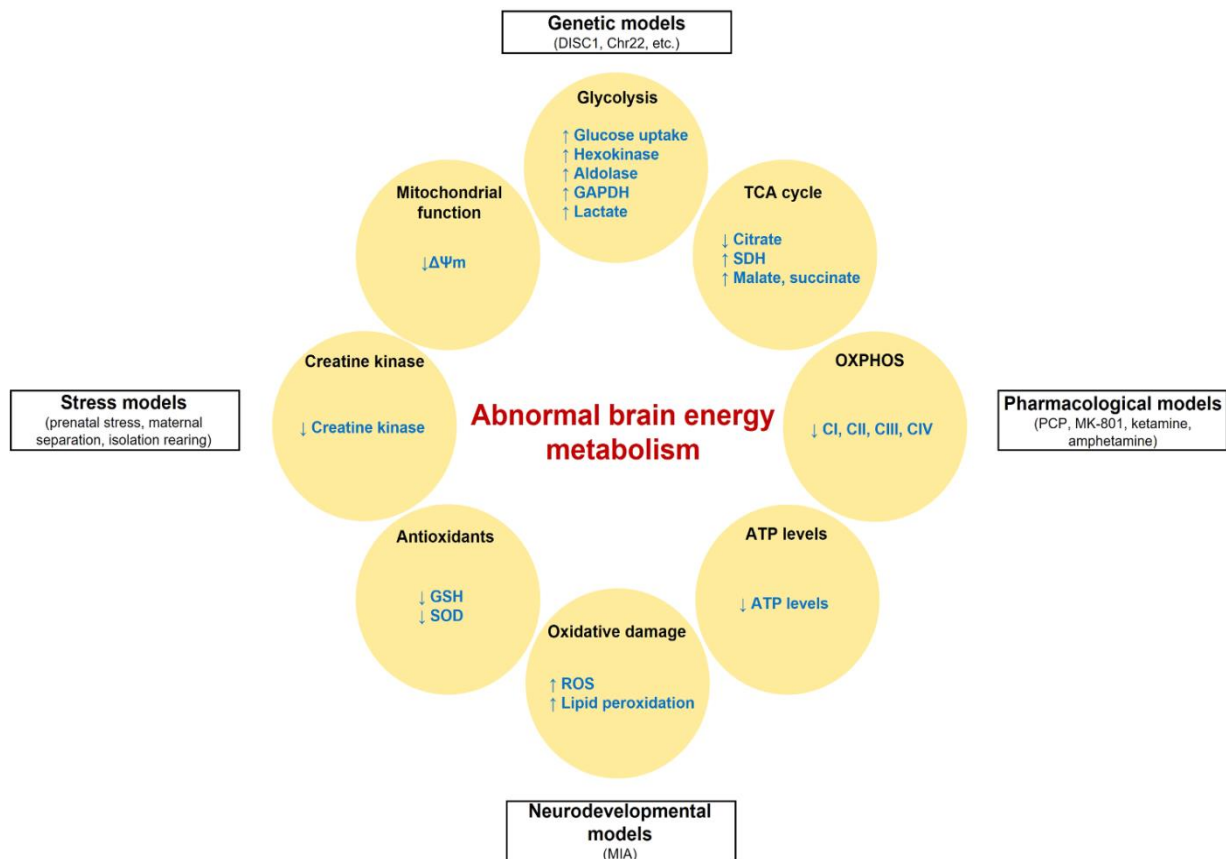
Korai betegség-fázis:

többszörös MIT kórosságok + elégtelen ATP-termelés ⁹ + kompenzatorikus AG $\uparrow$ (laktát termelés $\uparrow$ + pH $\downarrow$) ^{10,11}

Előrehaladott fázisok:

neuronokban a glikolitikus út kimerül $\rightarrow$ neuronális ATP hiány fokozódik + laktát túltermelés folytatódik

AZ AGYI ENGERIAMETABOLIZMUS KÓROSSÁGAI SZKIZOFRÉNIA ÁLLATMODELLJEIBEN



SZKIZOFRÉNIA KOCKÁZATI TÉNYEZŐI ÉS A DINAMIKUS METABOLIKUS FLEXIBILITÁS

Genetic and early environmental risk factors

Susceptibility genes
Polymorphisms
De novo mutations

Nutrition
Inflammation
Hypoxia
Drugs & Toxins

Early childhood adversity
Neglect
Abuse (physical & sexual)

Environmental risk factors

Adolescent stress
Major life events
School bullying

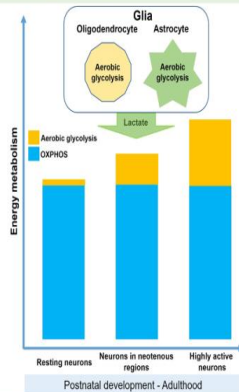
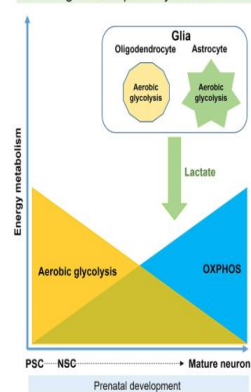
Heavy cannabis use
Transition to adulthood

Stress hormones, pro-inflammatory cytokines and metabolites

Glucose availability, transport and cellular breakdown; Mitochondrial structure (fusion/fission), energy production (ATP) and biogenesis (molecules and cellular structural elements)

Neurogenesis → cell migration → axon growth → pathway formation

Synaptogenesis & Pruning → Activity-dependent synaptic plasticity → Network activity → Behaviour



Postnatal maturation of the prefrontal cortex

Prodromal period

1st psychotic episode

Chronic schizophrenia

Conception 9 Months Birth

10

Years

20

25

Prenatális ATP termelés + bioszintézis

- PSC: 70-90% glikolízis (AG)
- NPC: AG + OHPHOS (*metabolikus váltás*)
- érett neuronok: OXPHOS
- + glia laktát (asztocita, oligonedrocita) → piruvát

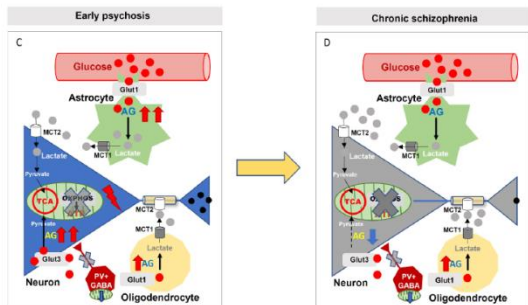
Posztnatális neuron aktiváció * ATP többlet

- neuron saját AG kapacitás gyors felpörgetése
- excit neuron → GLU → ANLS → laktát → piruvát

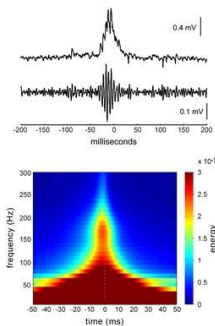
Rizikótényezők

↓
stressz-hormonok, gyulladásos citokinek/metabolitok
↓
glukóz elérhetőség/ transzport/ lebontás zavara
↓
MIT struktúra, energiatermelés, biogenezis zavara

AZ AGYI ÉS A PERIFÉRIÁS METABOLIKUS SZABÁLYOZÁS SZOROS KAPCSOLATA



Sarnyai & Ben-Shachar, 2024



Agy hatalmas energia-igénye $\leftrightarrow$ csekély tárolási kapacitása (glikogén + lipid)¹
 'Önző agy'^{2,3}: saját energia-szükséglet biztosítása prioritás

ATP koncentráció-érzékelés: ATP-szenzitív Kálium-csatornák (K_{ATP} -csatornák)
 (ATP $\uparrow$ K_{ATP} -csatornák zárása + depolarizáció / ATP $\downarrow$ K_{ATP} -csatornák nyitása + hiperpolarizáció)
 ATP $\uparrow$ GABAerg neuron aktivitás dominál / ATP $\downarrow$: GLUerg neuron aktivitás dominál⁴⁻⁷

Agy kontrollja a szisztémás glukóz-koncentráció felett⁸⁻¹²

- 1: Közvetett út: ATP $\downarrow$ $\rightarrow$ limbikus-szimpatoadrenális rendszer $\uparrow$
 - szimpatikus terminálokból NA $\uparrow$
 - mellékvesevelőből adrenalin $\uparrow$ $\rightarrow$ inzulin felszabadulás $\downarrow$ $\rightarrow$ G perifériás felvétel $\downarrow$
- 2: Közvetlen út: hippocampus sharp wave-ripples $\rightarrow$ perifériás glukóz-koncentráció $\downarrow$ ¹³

SZ FEP antipszichotikum-naiv eseteiben: NAerg és Aerg metabolitok $\uparrow$ + IR^{14,15}

Szkizofrénia dinamikus metabolikus inflexibilitási modellje:

agyi energia-deficit az elsődleges (SZ core-patológia) + (kompenzátoros) szisztémás glukóz metabolizmus kórosságok

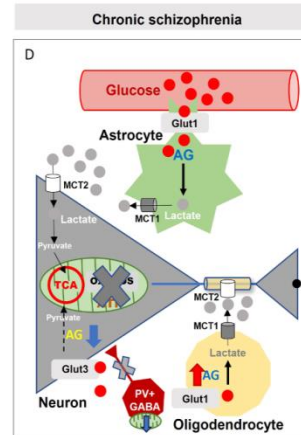
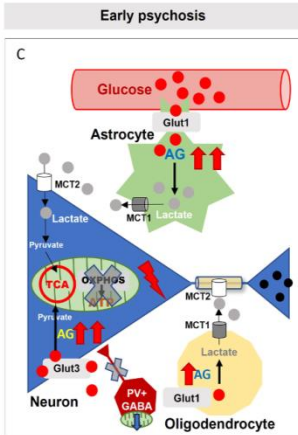
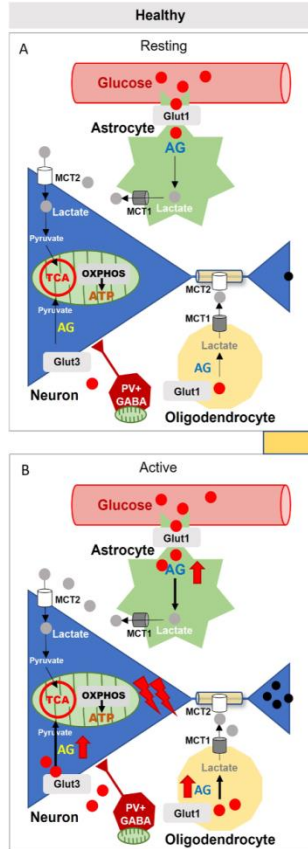
A DINAMIKUS METBAOLIKUS FLEXIBILITÁS FELTÉTELEZETT KÁROSODÁSA SZKIZOFRÉNIÁBAN

Egészséges agyi nyugalmi helyzetben

OXPHOS + glia laktát (MCT1+MCT2 transzport) (ANLS)

Egészséges agyi aktiváció – ATP többlet szükség

- Neuron: AG $\uparrow$ +
- Asztrocita: AG $\uparrow$ laktát (MCT1+MCT2) (ANLS)



Szkizofrénia korai szakasza

GxE (gének, magzati immunaktiváció, korai stressz, CNB)



MIT károsodás → bioenergetikai ellátási zavar



szinaptikus transzmisszió ↓ → funkcionális konnektivitás ↓

kompenzátoros szisztémás válasz: hiperglikémia



asztrocita AG $\uparrow$ + neuron OXPHOS → AG (Warburg)

Krónikus szkizofrénia

perzisztáló MIT OXPHOS deficit + elégtelen AG kompenzáció

- neuron: glikolitikus gén/ protein expresszió, aktivitás ↓
→ glikolitikus ATP többlet ↓

- asztrocita fokozott laktát-termelés → agyi laktát $\uparrow$ + MCT $\uparrow$
MIT károsodás miatt: laktát → gátló neurotranszmitter
excitátoros neuronokon (GABAerg neuronokon nem) →
gátló > excitátoros inbalansz → kóros hálózati aktivitás →
krónikus kognitív és viselkedési tünetek

- szisztémás krónikus hiperglikémia → IR inzulinrezisztencia

→ metabolikus zavar - kardiometabolikus betegségek

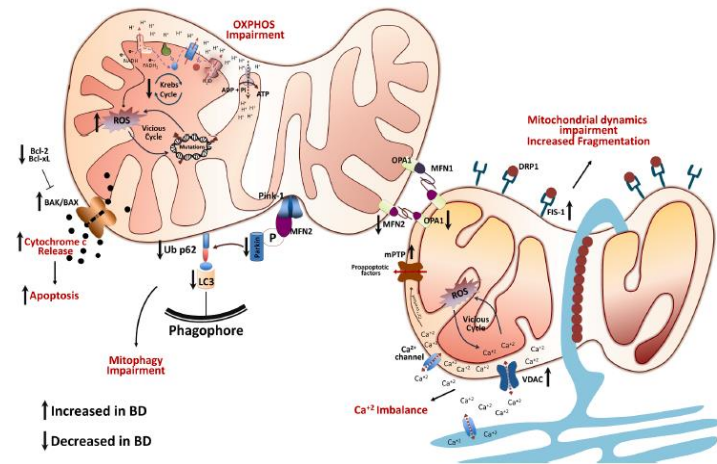
MITOKONDRIUMOK KÓROS MŰKÖDÉSE BIPOLÁRIS ZAVARBAN

Károsodások ¹:

- MIT légzés csökkenése
- MIT alaki eltérése
- mDNS mutációinak és polimorfizmusainak fokozottsága
- MIT légzés sejtmagi mRNS molekulák és fehérjék down-regulációja
- nagy-energiájú foszfátok és a pH csökkenése

Sérülések: ²

- kóros Ca^{2+} -homeosztázis
- glutamát excitotoxicitás
- apoptotikus irányba eltolódott fehérje egyensúly
- elektron transzport lánc komplexek gén-expressziós változása
- csökkent ATP-szintézis



Scaini et al., *Mitochondrion* 2021

MITOKONDRIUMOK KÓROS MŰKÖDÉSE MAJOR DEPRESSZÍV ZAVARBAN

Károsodások ¹:

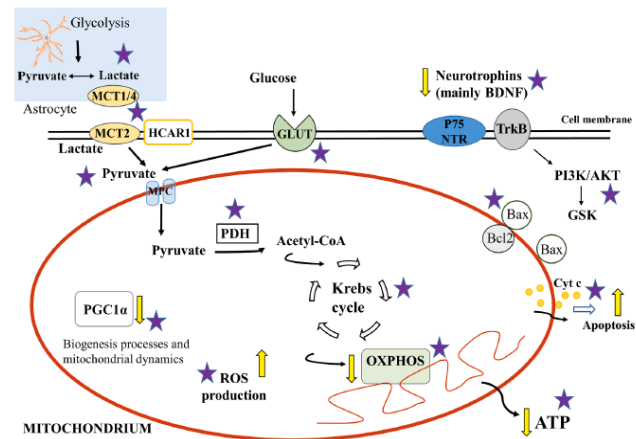
- celluláris glukóz transzport
- glikolízis
- oxidatív foszforiláció
- mitokondriális biogenezis
- ATP termelés ↓
- ROS ↑ és apoptózis ↑
- neurotrofin szignalizációs út károsodása

BDNF (brain-derived neurotrophic factor):

- DA, 5HT, GLU, GABA neurotranszmitter felszabadulás ↑
- neuroplaszticitás szabályozás
- memória konszolidáció, hippocampális LTP és tartós emlényomok kialakítása ²
- sejtm metabolizmus ↑ és oxigén-hasznosítás ↑ ¹
- MIT légzési hatékonyság ↑ (1-es komplex) ³

Neurotrofinok csökkent támogatása → neuronális atrófia, hippocampalis neurogenézis zavara, glia-veszteség

↔ Antidepresszánsok → agyi neurotróf faktor hiányosságából fakadó változások feltartóztatása ^{4,5}



Glombik et al., *Mitochondrion* 2021

Jelenleg alulkutatott terület

Szorongás $\leftrightarrow$ Mitokondriális működés ¹

- erős szorongás $\rightarrow$ MIT működések, energia-metabolizmus és oxidatív stressz zavara
- MIT diszfunkció $\rightarrow$ szorongás-fokozódás

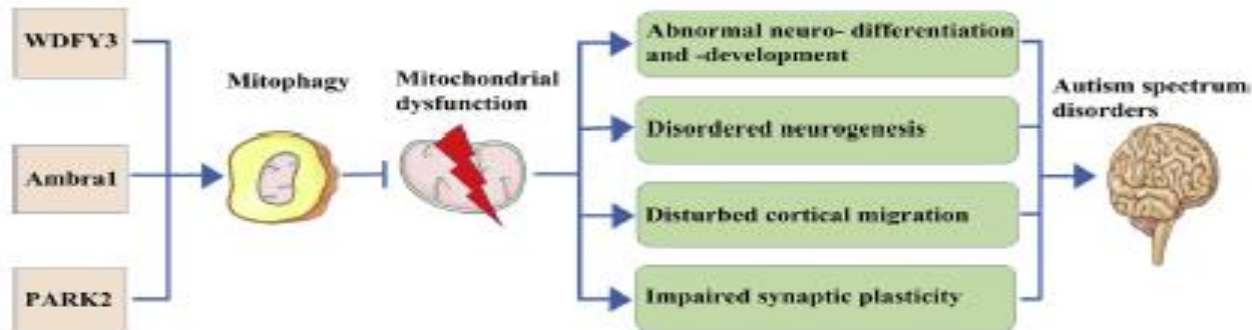
Oxidatív stressz, oxidizált fehérjék citoplazmatikus és MIT proteolízisének zavara $\sim$ szorongásos / affektív zavarok progressziója ²

MITOKONDRIUMOK KÓROS MŰKÖDÉSE AUTIZMUS SPEKTRUM-ZAVARBAN

Autizmus spektrum-zavarban meghatározó a MIT működészavar ¹ – szekunder (80% nem genetikus) ¹

Következmények (fejlődési regresszió, motoros fejlődés késése, görcsrohamok, emésztési zavarok, laktát- és piruvát-szint emelkedés) ~ elsődleges mitokondriális zavar → együttes autizmus + mitokondriális zavar = MIT-zavar alcsoport

ASD kialakulása ~ mitofágia szabályozási zavara + MIT diszfunkció ²



Wang et al., *Brain Res Bull* 2021

MITOKONDRIUMOK KÓROS MŰKÖDÉSE ÉS ALZHEIMER-KÓR

Az Alzheimer-kór patogenezisében a **mitokondriális károsodás meghatározó** ¹

MIT diszfunkció elsődleges szerepe? ²

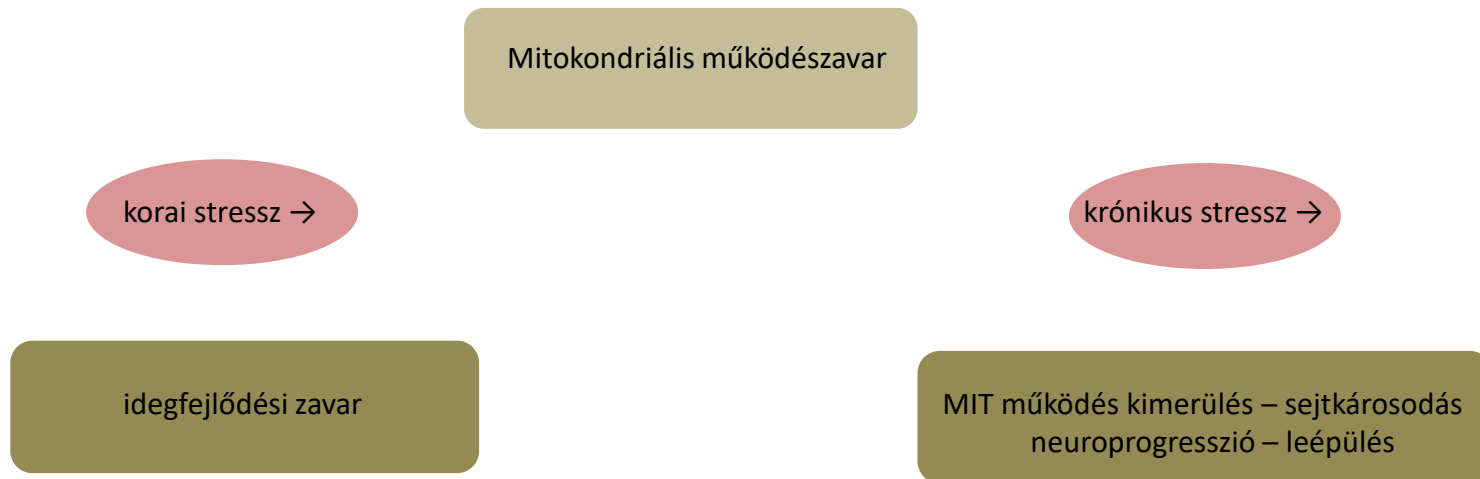
Agyi glukóz metabolizmus kórossága ~ amiloid-béta és a foszforilált tau felhalmozódás ³

Kórfolyamat progressziója ³ :

- **inzulin-szignalizáció zavara**
- glikációs végtermékek felhalmozódása
- poliol aktiváció
- MIT membrán-permeabilitás növekedése
- ROS-termelés fokozódása
- PINK1/parkin károsodás
- autofágia/mitofágia működési zavara

MITOKONDRIUMOK KÓROS MŰKÖDÉSE ÉS A NEUROPROGRESSZIÓ

Tartós stressz → MIT diszfunkció → circulus vitiosus → sejtműködés összeomlás → **neuroprogresszió** (változó összetett kölcsönhatások) ¹



A PSZICHOFARMAKOTERÁPIA KEDVEZŐ HATÁSAI A SEJTANYAGCSERÉRE

Lítium és valproát: neuropotektív (pl. GSK-3 gátló) hatások + BDNF szint $\uparrow$ $\rightarrow$ szinaptikus plaszticitás $\uparrow$ ^{1,2}

Antidepresszánsok: neurotróf hatások + laktát-dehidrogenáz szint $\uparrow$ $\rightarrow$

asztrocita: glikogén $\rightarrow$ laktát $\rightarrow$ neuronális piruvát (alternatív energia-aktiváció) ³

(asztrocita-neuron-laktát inga-mechanizmus) ⁴

TCA – nincs hatás a laktát felszabadulásra

SSRI (FLUO, PAR) – kérgi asztrocitákban laktát felszabadulás $\uparrow$, glikogén-szint csökken, glukóz hasznosulás javul ⁵

A PSZICHOFARMAKOTERÁPIA KÁROS HATÁSAI A SEJTANYAGCSERÉRE

- Mitokondriális adverz hatások: ROS termelés ↑, MIT membrán-permeabilitás ↑, légzési lánc akadályozása, mDNS károsítás ¹
- Klinikai következmények: hepatotoxicitás, enteropátia, mieloszupresszió, lipodisztrófia, neuropszichiátriai diszfunkció ¹

Általános gyógyszerek:

- májkárosodás: egyes antidiabetikumok (pl. rosiglitazon, pioglitazon)², antilipémiás szerek (pl. gemfibrozil, ciprofibrát, fenofibrát) ², antibiotikumok (levafloxacin, ciprofloxacin) ³
- máj- és bélkárosodás: NSAID fájdalomcsillapítók (diklofenák, acetilszalicilsav, meloxicám, piroxicám) ⁴
- szívkárosodás: rákellenes doxorubicin ^{5,6}
- izomkárosodás egyes sztatínok (simvastatin, atorvastatin, fluvastatin) ²
- laktát-acidózist egyes biguanid antidiabetikumok és metformin ⁷

Antipszichotikumok:

- FGA (típusos) → légzési lánc I-es komplex (NADH-dehidrogenáz) gátlása ~ EPS ^{8,9}
- minden neuroleptikum gátolja az I-es + III-as komplex működését is ¹⁰
- fenotiazinok (pl. klórpromazin, levomeprazin) → MIT permeabilitás ↑ + citokróm-c citoszólba kiáramlása → apoptózis ¹¹
- haloperidol → degeneratív MIT szerkezeti változások ¹²
- klozapin → pro-inflammátoros citokin termelődése ↑ + MIT morfológia megváltoztatása + MIT membrán-potenciál ↓ + ATP-kimerülés ¹³
→ metabolikus szindróma indukció

A PSZICHOFARMAKOTERÁPIA KÁROS HATÁSAI A SEJTANYAGCSERÉRE

Antidepresszánsok:

- **amitriptilin** → MIT toxicitás: koenzim-Q (ubikinon, Q10)↓ + MIT membrán-permeabilitás↑ + ROS ↑ + fehérje-termelés ↓, ATP-szint ↓ ¹⁻³
- **klomipramin** → MIT membrán-permeabilitás↑ + légzési komplexek gátlása → apoptózis ^{4,5}
- **fluoxetin és tianeptin** → MIT légzés erőteljes gátlása (norfluoxetin apoptotikus is) ^{4,5}
- szertralin és trazodon → ritkán hepatotoxikus (MIT diszfunkció révén) ^{6,7}
 szertralin → MIT membrán-permeabilitás↑ + légzési komplexek gátlása → ATP tartalékok kimerülése ⁶

Hangulat-stabilizátor antiepileptikumok:

- **valproinsav** → MIT működést károsítás → hepatotoxicitás ^{8,9}
 VP → DNS-polimeráz gamma mutációi + valproil-CoA ↑ → nukleotid egyensúly-hiány → DNS kimerülés ¹⁰
- **(ox)karbamazepin** → MIT működést károsítás ¹¹

Benzodiazepinek

midazolam → MIT-receptor → membrán permeabilitási pórusok nyitása → apoptózis ¹² + elektron-transzport gátlás + légzési lánc I., II. és III komplexeinek gátlása ¹³

alprazolam → MIT membránpotenciál↓ + MIT energia-metabolizmus + hippocampalis neuronok morfológiája ¹⁴

diazepam → **neuroprotektív** excitotoxikus és oxidatív stressz esetén (hipotermikus + GABA-A receptor-komplexen található centrális receptor + perifériás receptorán, a külső mitokondrium-membránon elhelyezkedő TSPO (transzlokátor protein) fehérjén keresztül is) ¹⁵

A SZISZTÉMÁS GYULLADÁS SZEREPE

Pszichiátriai és neurológiai betegségek: 1) agyi glukóz hipometabolizmus, 2) neurotranszmitter eltérések, 3) oxidatív stressz, 4) gyulladás ¹

- kisintenzitású szisztémás gyulladás: MDD², SZ², BD³⁻⁵
- eutím affektív betegek + INF-alfa immunterápia → tartós citokin emelkedés → depresszív epizód ^{6,7}
- egészséges személyek + pro-inflammátoros citokinek → depressziós tünetek ^{8,9}
- affektív betegségek: IL-1b ↑, IL-6 ↑, TNF-a ↑, CRP ↑ ¹⁰
- BD : mánia, depresszió, interepizodikus eutímia → egészségesekétől és egymástól is különböző citokin-emelkedés mintázatok ^{11,12}
- BD: szisztémás gyulladás * neurobiológiai sajátosságok kifejeződése, fehér- és szürkeállományi eltérések ^{13,14}

Kisintenzitású szisztémás gyulladás → neuroinflammáció

→ **szedett antidepresszánsok hatása ↓**¹⁵

→ **terápiarezisztencia**

→ **következő betegség-stádiumba való neuroprogresszív átfordulás**¹⁶

INZULIN-REZISZTENCIA ÉS VÉR-AGY-GÁT KÁROSODÁS

Hiperglikémiával kapcsolatos állatkísérletes kutatások : hiperglikémia → gyulladás → BBB károsodás ¹

T2DM: oxidatív stressz + krónikus gyulladás → BBB szerkezeti/működési sérülés ² → neurális működészavar ³ + kognitív károsodás ²

Diabetikus encephalopathia ← BBB károsodás kulcs-szerepe ²

Inzulin agyi szerepe ⁴:

- neuroregulátoros hatás
- szinaptikus integráció, dendrit-tüske képzés
- agyi bioenergetika folyamatai

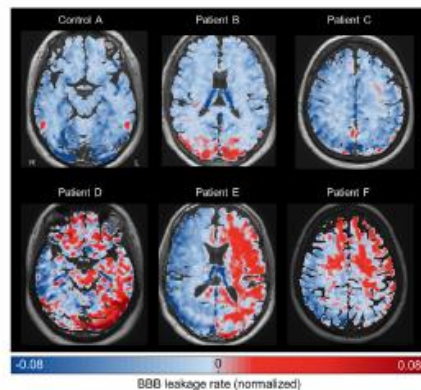
IR: inzulin szabályozó szerepe ↓ + BBB szivárgás

IR: hiperglikémia + hiperinzulinémia → renin-angiotenzin rendszer (**RAS**)↑ → hipertenzió → endotél diszfunkció ↑ → mikro- és makrovaszkuláris változások → BBB működés további károsodása

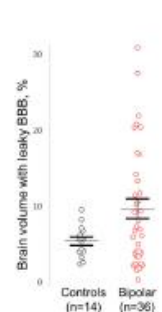
Már enyhe hiperglikémia is képes a BBB működésének mélyreható zavarát előidézni ! ¹

Blood-brain barrier imaging as a potential biomarker for bipolar disorder progression

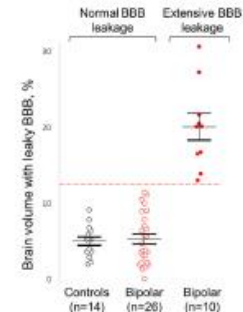
A. Representative maps of BBB leakage



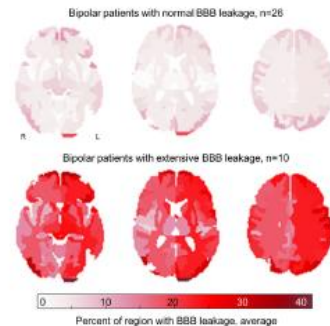
B. Extent of BBB leakage



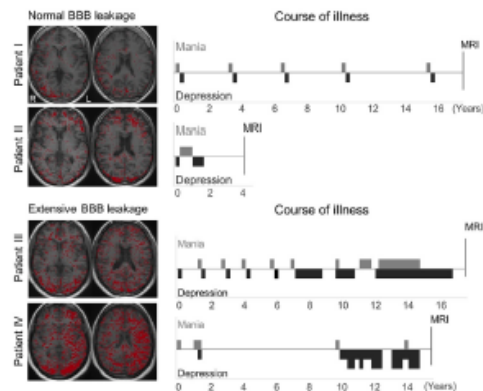
C. Outlier identification



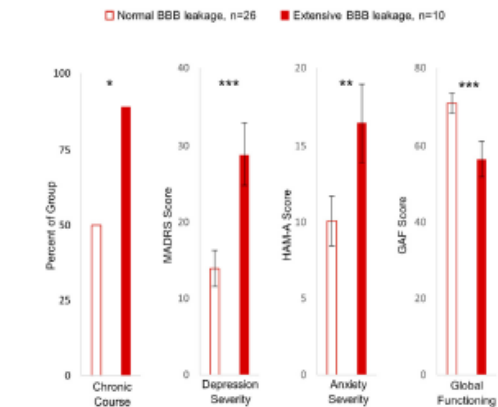
D. Statistically significant regional differences



A. Course of illness and BBB leakage



B. Neuropsychiatric correlates of extensive BBB leakage



Treating Insulin Resistance With Metformin as a Strategy to Improve Clinical Outcomes in Treatment-Resistant Bipolar Depression (the TRIO-BD Study): A Randomized, Quadruple-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial

Table 1. Demographic and Illness Characteristics in the TRIO-BD Study^a

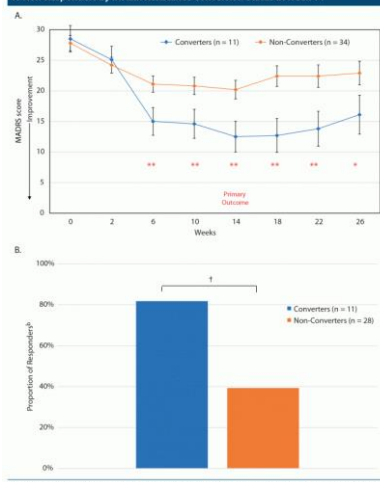
Variable	All (N=45)	Metformin (n=20)	Placebo (n=25)
Men/women, n	11/34	6/14	5/20
Race, n			
White	41	19	22
Black	3	1	2
Other	1	0	1
Age, mean (SD), y	47.53 (11.53)	48.75 (10.65)	46.56 (12.31)
Age at onset, mean (SD), y	21.89 (9.36)	22.85 (10.31)	21.12 (8.68)
Duration of illness, mean (SD), y	25.6 (11.6)	25.9 (10.9)	25.4 (12.2)
No. of failed medication trials (lifetime), mean (SD)	8.6 (3.6)	9.2 (4.0)	8.2 (3.3)
Weight, mean (SD), kg	101.55 (22.89)	105.24 (24.81)	98.63 (21.31)
BMI, mean (SD), kg/m ²	35.93 (7.50)	36.79 (8.36)	35.24 (6.83)
Fasting glucose level, mean (SD), mmol/L	5.21 (0.55)	5.39 (0.54)	5.11 (0.53)
Fasting insulin level, mean (SD), µU/mL	15.13 (7.12)	16.34 (9.29)	14.42 (5.59)
Diagnosis			
Bipolar I	29 (64.4)	15 (75.0)	14 (56.0)
Bipolar II	16 (35.6)	5 (25.0)	11 (44.0)
Work full- or part-time	18 (40.0)	10 (50.0)	8 (32.0)
Disability ever	29 (64.4)	11 (55.0)	18 (72.0)
Course of illness			
Chronic	22 (48.9)	9 (45.0)	13 (52.0)
Interepisode subyndromal symptoms	18 (40.0)	9 (45.0)	9 (36.0)
Episodic, with remissions	5 (11.1)	2 (10.0)	3 (12.0)
Current medications ^b			
Lithium	16 (35.6)	6 (30.0)	10 (40.0)
Lamotrigine	19 (42.2)	7 (35.0)	12 (48.0)
Oxcarbazepine	1 (2.2)	1 (5.0)	0 (0)
Valproate	5 (11.1)	3 (15.0)	2 (8.0)
Aripiprazole	12 (26.7)	7 (35.0)	5 (20.0)
Clozapine	1 (2.2)	0 (0)	1 (4.0)
Haloperidol	1 (2.2)	0 (0)	1 (4.0)
Lurasidone	4 (8.9)	2 (10.0)	2 (8.0)
Quetiapine	16 (35.6)	6 (30.0)	10 (40.0)
Risperidone	2 (4.4)	1 (5.0)	1 (4.0)

^aValues are shown as n (%) unless otherwise noted.

^bThere were no significant differences in medications received between randomized treatment groups ($P > .05$).

Abbreviations: BMI = body mass index, TRIO-BD = Treating Insulin Resistance With Metformin as a Strategy to Improve Clinical Outcomes in Treatment-Resistant Bipolar Depression.

Figure 1. (A) Estimated Marginal Mean Changes From Baseline MADRS Scores Between Converters and Non-Converters and (B) Comparison of MADRS Responders^a vs Non-Responders by Insulin Resistance Conversion Status at Week 14



^aMixed-model analyses adjusted for treatment, site, age, age at onset, marital status, baseline body mass index (BMI), baseline Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) scores, conversion status at week 14, and conversion status × weeks of treatment. Bars at time points represent standard error at each time point.

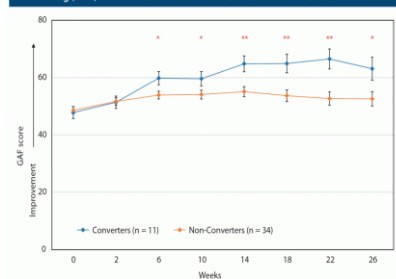
Nonresponder = 30% reduction from baseline in MADRS total score by week 14.

* $P < .031$.

** $P = .002$ to $.008$.

†Fisher exact test $P = .031$.

Figure 2. Estimated Marginal Mean Changes From Baseline in Global Assessment of Functioning (GAF) Scores Between Converters and Non-Converters^a

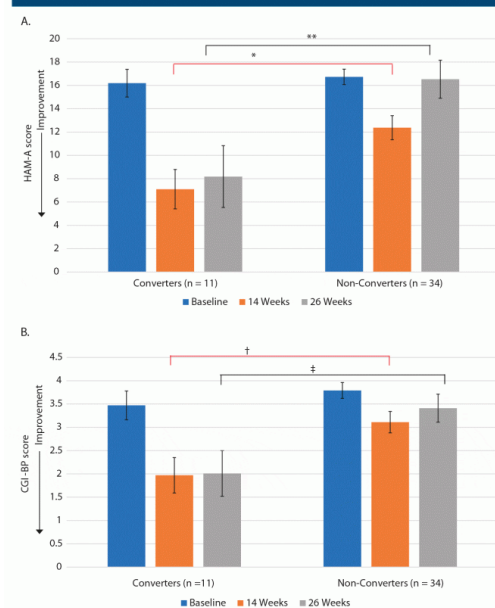


^aMixed-model analyses adjusted for treatment, site, age, age at onset, marital status, baseline Global Assessment of Functioning (GAF) scores, conversion status at week 14, and conversion status × weeks of treatment. Bars represent standard error at each time point.

* $P = .045$ to $.018$.

** $P = .002$ to $.008$.

Figure 3. Change in (A) HAM-A Scores^a and (B) CGI-BP Scores^a Between Converters and Non-Converters at Baseline and Weeks 14 and 26^a



^aScores are the estimated marginal means from a mixed-effects model controlled for treatment group, site, age, age at onset, marital status, and baseline HAM-A or CGI-BP score.

*14 weeks: $P = .022$.

**26 weeks: $P = .019$.

†14 weeks: $P = .06$.

‡26 weeks: $P = .046$.

Abbreviations: CGI-BP = Clinical Global Impressions Scale, Bipolar Disorders version; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale.

Clinical Points

- Insulin resistance (IR) may be a previously unrecognized mechanism underlying treatment-resistant bipolar depression (TRBD).
- Reversal of IR may improve depression and other clinical outcomes in TRBD.
- Treatment of modifiable clinical risk factors for IR in TRBD—for example, obesity or long-term antipsychotic use—should be considered.

SZISZTÉMÁS GYULLADÁS, STRESSZ, INZULINREZISZTENCIA (IR) ÉS VÉR-AGY GÁT (BBB) KÁROSODÁS

Szisztémás gyulladás → agyi mikrovaskulátúra károsítása → BBB működészavar → makromolekulák bejutása az agyba → glia-aktiváció →
→ neuroinflammáció → neurális hálózatszerveződési zavar → neurodegeneráció ¹⁻³

Stressz → hiperinzulinémia + hiperglikémia → endoteliális károsodás → BBB működészavar → szisztémás citokinek agyi infiltrációja ⁴⁻⁶
→ mikroglia + asztrocita (TGF- β mechanizmus) neuroinflammátoros átalakulás → agyi citokin szekréció
→ asztrociták extracelluláris glutamát pufferező képessége ↓ ⁷ + új excitátoros szinapszisok képződése ⁸ → neurális hálózatokban
hiperexcitációra és glutamát mediálta neuronális károsodásra hajlamosító átszerveződés ⁹

Stressz → claudin-5 tight junction fehérje ↓ → BBB-szivárgás ↑ ⁸

IR: Hiperglikémia → gyulladás → BBB károsodás ¹⁰

T2DM: oxidatív stressz + krónikus gyulladás → BBB szerkezeti/működési sérülés ¹¹ → neurális működészavar ¹² + kognitív károsodás ¹¹

IR → renin-angiotenzin rendszer (RAS) ↑ → hipertenzió → endotél diszfunkció ↑ → BBB működés további károsodása

IR inzulin-rezisztencia: inzulin szabályozó szerepe ↓ + BBB szivárgás

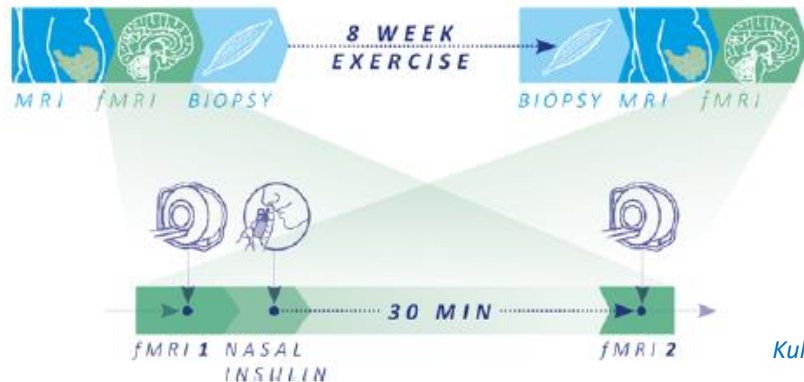
INZULIN-ÉRZÉKENYSÉG HELYREÁLLÍTÁSÁNAK KÍSÉRLETE TÚLSÚLYOS EMBEREKNÉL

N=26 egészséges, mozgásszegény életmódú, magas T2D kockázatú felnőtt

8 hét felügyelt állóképességi tréning program: 3x1 ó/hét (kerékpár+gyaloglás) (Hoffmann et al 2020)

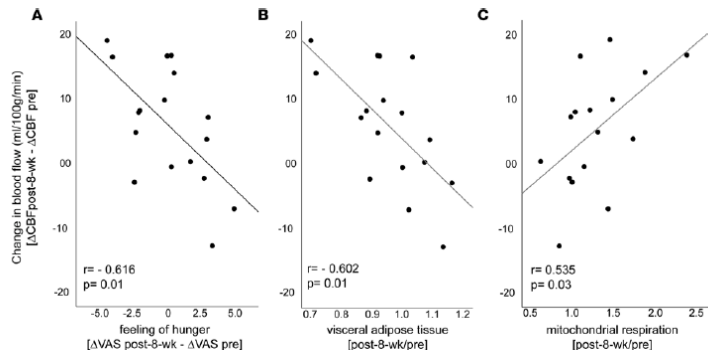
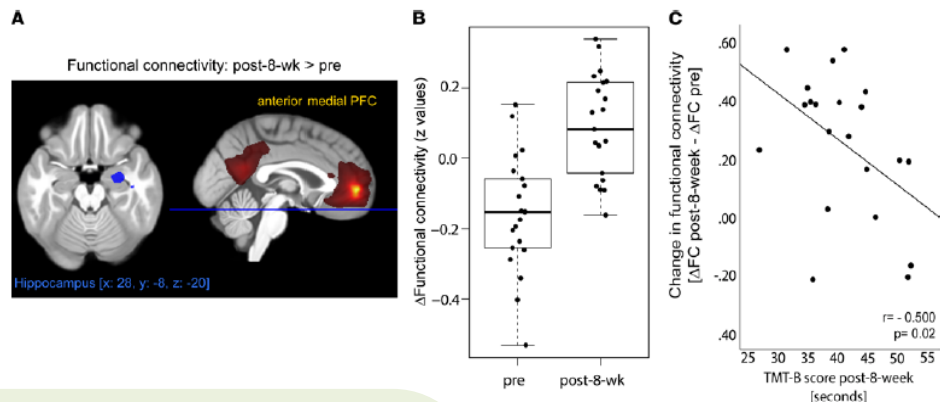
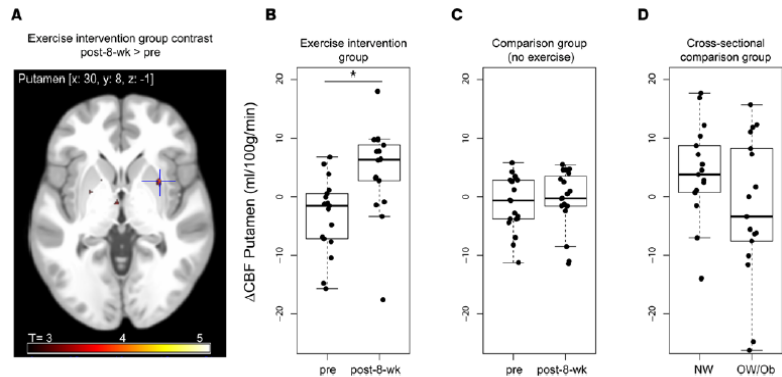
80% VO2 csúcshoz megfelelő HR ~ edzés intenzitás + kapilláris laktát koncentráció → fizikai fitness + egyéni anaerob küszöb (IAT)

- Perifériás inzulin-érzékenység: 5-pontos 75 g OGTT
- Test-zsír megoszlás: teljes test MRI
- Vázizom biopszia (vastus lateralis) 60 min tréning után + magas-felbontású respirometria a mitokondriális légzés elemzésére
- Teljes agyi inzulin aktivitás: fMRI (N=21 fMRI (14 nő, 21–59 év; BMI 27.5–45.5 kg/m²):
egyéjszakás (min. 10 órás) böjt - éhomi alap fMRI-1 + 160 U intranazális inzulin (Actrapid) adás után 30 perccel fMRI-2
- Éhség-érzet meghatározás (VAS) inzulin spray előtt és után 60 perccel + TMT A/B (kognitív rugalmasság) fMRI-2 után



Kullmann et al, 2022

INZULIN-ÉRZÉKENYSÉG HELYREÁLLÍTÁSA TESTEDZÉSEL ELHÍZOTTAKNÁL

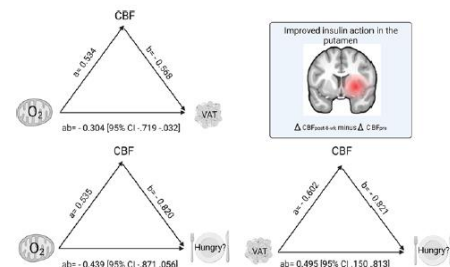


8 hetes testedzés program mozgásszegény életmódú egyéneknek az agyi inzulin aktivitást helyreállította

- agyi inzulin aktivitás ↑ (egészséges szintre)
 - inzulin-indukált striatális aktivitás ↑
- hippocampus funkcionális konnektivitás ↑

Agyi inzulin aktivitás ↑ korrelációi:

- mitokondriális respiráció vázizomban ↑
 - viscerális zsír ↓
 - éhségérzet ↓
 - kognitív működés ↑



Kullmann et al, 2022

METFORMIN

Szívműtét utáni prednizon kezelés nem csökkentette a posztoperatív BBB-szivárgást ¹

METFORMIN (MET) (legbiztonságosabb és leghatásosabb inzulin-érzékenyítő szer)

- stroke egérmodellben MET → BBB károsodás mértéke ↓ ²
- szisztémás gyulladás egérmodell: bakteriális lipopoliszacharidok (LPS) injektálás → BBB károsodás + agyi TNFα ↑ + IL-6 ↑ ³
+ MET → neuroinflammáció ↓ + felderítő magatartás ↑ ³
- **humán vizsgálatokban MET ^{4,5} :**
 - antioxidáns és antiinflammátoros
 - csökkenti a CV, stroke, egyes rákbetegségek, pajzsmirigybetegek, PCOS kockázatát

MET szisztémás hatása: máj glukóz kiválasztás ↓ + szöveti glukóz felhasználás ↑

MET → adenosin-monofoszfát aktiválta protein-kináz (AMPK) ↑ → sejtszintű energia-felhasználás ↓ ⁴

MET → mátrix-metalloproteináz-9 (MMP-9) ↓ ⁶

(MMP-9: szinaptikus plaszticitás + neuroinflammáció ⁷ (extracelluláris mátrixok , pl. BBB, roncsolása) + célfehérje-hasítások

MMP-9 → rákbetegségek, SM, migrén, neuropszichiátriai zavarok ^{8,9} : SZ ^{10,11}, BD ¹², MDD ¹³

koronáriabetegség ⁹, ateroszklerózis ¹⁴, hipertenzió ¹⁵ szövődményei + metabolikus zavarok ¹⁶

MET → perioxozóma proliferátor-aktivált receptor (PPAR) ↑ → inzulin-szerű növekedési faktor (IGF) moduláció → **inzulin-érzékenyítés** ¹⁷

→ neuroprotekción + BBB védelem + neuroinflammáció ↓ + oxidatív stressz ↓ + neuronális sérülés ↓ ^{18,19}

Terápiarezisztencia:

- pszichofarmakonok jelentős kimerítettsége
- ECT lehetőség szerinti kerülése
- egyéb szomatikus intervenciók itt nem elég hatékonyak
- neuromodulációs eljárások csak szűk körben hozzáférhetők

Nem minden terápiarezisztens (TR) súlyos pszichiátriai betegnél áll fenn IR ↔ de valószínűleg jelentős részüknél (50%?)

Nem minden IR+TR betegnél van BBB szivárgás ↔ de valószínűleg jelentős részüknél (33%?) ¹

Nem minden TR+IR beteg reagál METformin kezelésre ↔ de valószínűleg jelentős részük (50%?) ²

Aki reagál, annál jelentős lehet javulás, súlyos állapotból !!!

Talán a TR betegeink 25%-nál jelenthet a METformin gyógyírt ?!

További lehetőség TR+IR kezelésére az edzés és a ketogén-diéta terápia (KDT) ³

INZULIN-REZISZTENCIA IDŐBEN TÖRTÉNŐ NUTRICIONÁLIS KEZELÉSE A KOGNITÍV KÁROSODÁS MEGELŐZÉSÉRE ÉS ENYHÍTÉSÉRE?

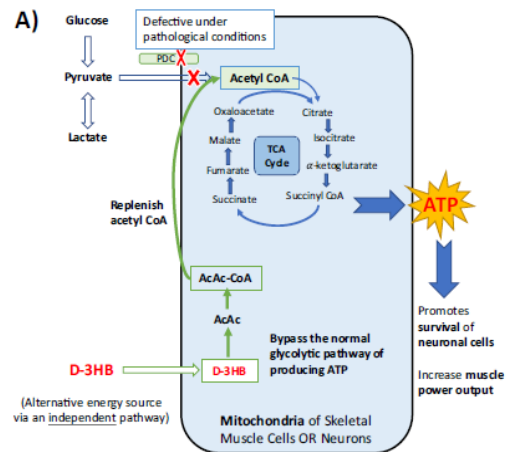
Klinikai vizsgálatok : IR → neuronok hozzáférése a glukózhhoz fokozatosan elvész →

→ metabolikus stressz → kognitív károsodás

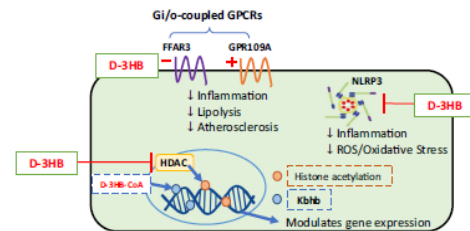
Keton-testek:

- glukózzal kapcsolatban hipometabolikus idősb agyban is érintetlen marad a ketontestek neurális felvétele - még endémiás Alzheimer-betegségek legsúlyosabb glukóz hipometabolizmusában is ^{1,2}
- celluláris input a glukózhhoz képest **+27%**-kal fokozza a Gibbs szabad energia ATP-vé alakulását ³
- **AMPK ↑, MMP-9 ↓**
- **neurotranszmitter termelés ↑, gyulladás ↓, oxidatív stressz ↓**
- IF-indukálta ketózis: fokozott szinaptikus hatékonyság (NMDA-receptorok fokozott expressziója), alacsony theta-oszcilláció, fokozott tanulási konszolidáció ⁴

Hipotézis: IR megszőntölése ketontestekkel, mint alternatív üzemanyagforrással

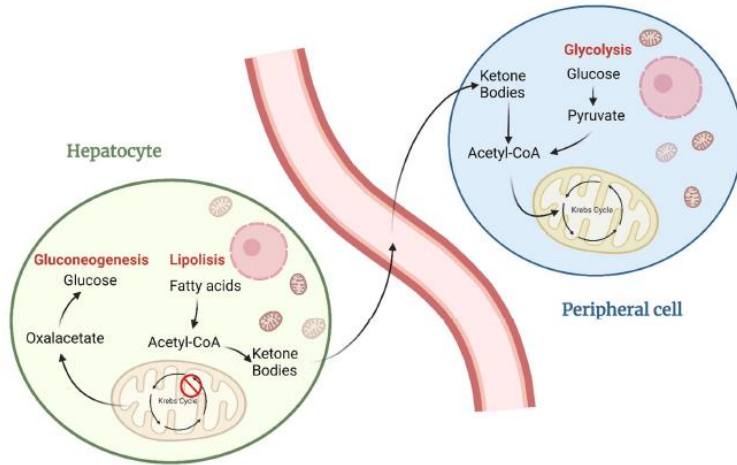


B) Intracellular Actions of D-3HB at the Molecular Level



KETONTESTEK TERMELŐDÉSE

glukóz↓ + inzulin/glukagon ↓ → ketontest-termelés → vércukor szint állandó szinten tartása



májsejtek elhasználják az összes oxalátot (PYR-OXA-PEP) → **glukoneogenezis**

↓

Szent-Györgyi-Krebs ciklus 1. lépés blokkolása

+ (oxaloacetát hiányában is) **acetyl-CoA** termelődés folytatódik ← béta-oxidáció ← zsírsavak
→ **acetyl-CoA citoplazmában** ↑↑ → acetoacetát → aceton + beta-hidroxi-vajsav (BHB)

↓

ketontestek (70% BHB: energia-forrás)

→ **véráram**

ketontestek

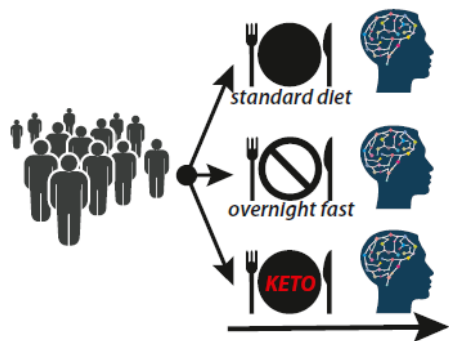
→ perifériás sejt → citoszol → **acetyl-CoA** → + oxaloacetát → Szent-Györgyi-Krebs ciklus

Ketontest-termelés:

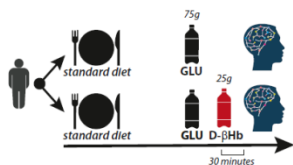
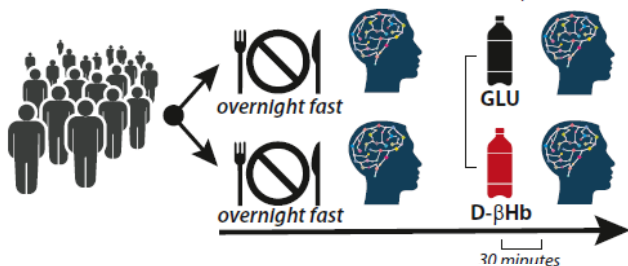
1: májsejtek (fő forrás)

2: másodlagos: asztrociták, T-sejtek, LGR5+ intesztinális őssejtek, vese-epitélium sejtjei ^{1,2}

AGYI HÁLÓZATOK STABILITÁSÁNAK BEFOLYÁSOLÁSA KETOÉN DIÉTÁVAL VS. EXOGÉN KETONNAL



Ketone ester (D- β Hb) individually weight-dosed at 395 mg/kg.
Glucose dose calorie matched to D- β Hb dose.



Fűtőanyag típus hatás tesztelése:

detekciós érzékenység individuális szinten optimalizálva

Fókuszban a gyors hatások (1 hét KD vs. ½ óra D-BHB ketonészter esetén):

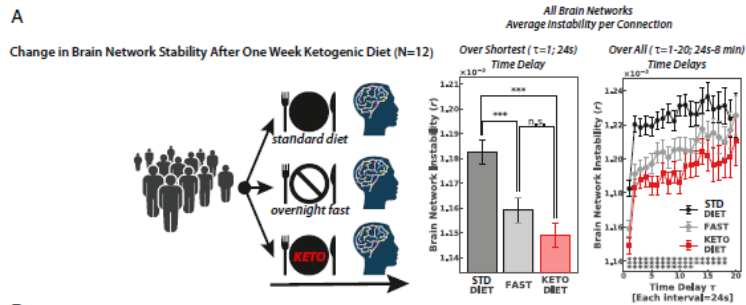
- ✓ within-subject design
- ✓ potenciális biológiai mechanizmusok korlátozása
- ✓ klinikai relevancia maximalizálása

N=42 <50 év alatti felnőtt, ultra-high-field (7T) ultragyors (802 ms) fMRI

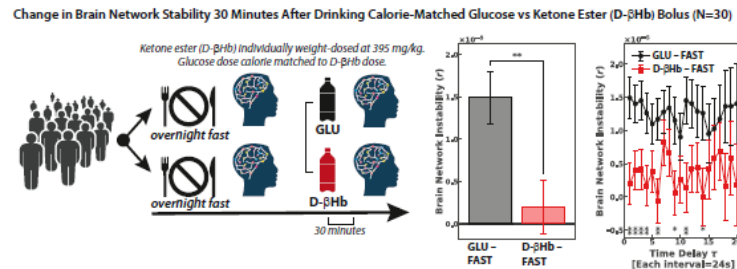
- Kohort A: standard diéta $\leftrightarrow$ egyéjszakás böjt $\leftrightarrow$ egyhetes KD
- Kohort B: egyéjszakás böjt + bolus: glukóz $\leftrightarrow$ keton-észter (D-BHB) (IR: HOMA-IR: > 2.0 és HbA1c > 5.6%)
- Individuális vizsgálat: magas glikémiás terhelés esetén stabilizál-e a keton: standard diéta + glukóz bólus $\pm$ keton-bólus

AGYI HÁLÓZATOK STABILITÁSÁNAK JAVULÁSA DIÉTÁS ÉS EXOGEN KETÓZISSAL

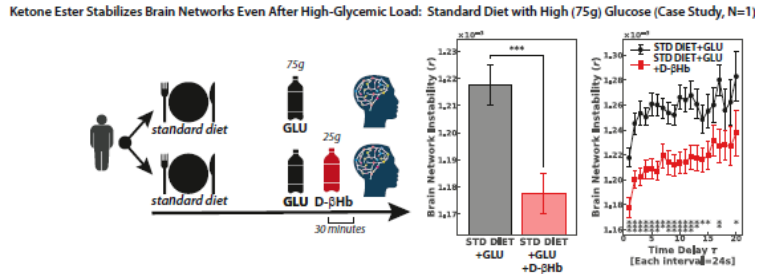
A



B



C

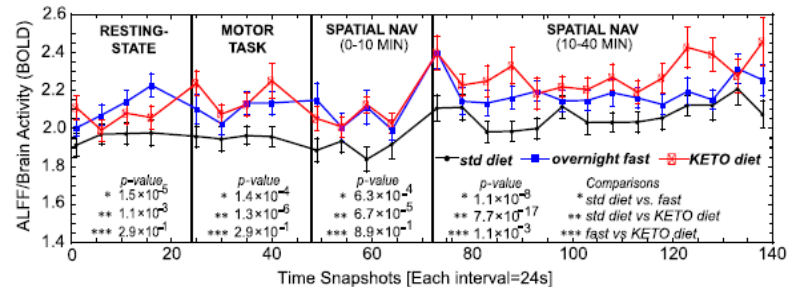


Kohort-A: **diétás ketózis még fiatalabb (<50 év) felnőtteknél is fokozza a teljes agyi aktivitást és stabilizálta a funkcionális hálózatokat**

Kohort B: **hálózat stabilizáló hatás megvalósult exogén keton adása mellett is** → a diéta hatása a glukóz vs. keton metabolizmusnak volt specifikusan köszönhető (nem a diéták közötti holisztikusabb különbségeknek)

C: Individuális teszt: a **keton stabilizál még magas glikémiás terhelés esetén is**

Kognitív hatások: agyi aktivitás ketogén diéta mellett fokozott a standard diétához képest nyugalomban, motoros és téri tájékozódási feladatok végzésekor is



METABOLIKUS INTERVENCIÓK

„When a flower doesn't bloom, you fix the environment in which it grows, not the flower” (Alexander den Heijer)

A metabolizmus képlékeny, számos lehetőség van a javítására

Minden hozzájáruló ok és intervenciója egymással kölcsönös kapcsolatban van

Ha nem is sikerül egyértelműen feltárni, mi okozza a metabolikus zavart, az alkalmazott beavatkozás segíthet

Olyan beavatkozásokra van szükség, melyek ismertén javítják a mitokondriumok működését és/vagy növelik számukat

- **Ketogén Diéta (KD), Időszakos Böjt (IF: min. 16:8), Testedzés, Keton-észterek, Keton-sók, MCT-olaj, ...**
- **Testedzés** (megfelelő dózis és intenzitás)
- **Inzulin-rezisztencia: metformin**

Személyes kezelési terv kialakítása: életmódbeli változtatások - SMART : Specific / Measurable / Achievable / Realistic / Timely
többoldalú megközelítés megfelelő időtartamok biztosításával, prioritások és körülmények figyelembevételével

- **Iniciáció:** az első változások hirtelen megváltoztathatják a metabolizmust, ez néha kedvező, máskor rosszabb lehet
- **Adaptáció:** a szervezet az alkalmazkodásért dolgozik, az intervenció hatásai ellen, a kezdethez képest gyengítik a hatásosságot
- **Fenntartás:** egy ponton túl a metabolizmus teljesen adaptálódik az intervencióhoz, testi és agyi működések stabilabbak. Mindig emelhetünk a beavatkozás intenzitásán vagy dózisán, ami visszavisz minket újra a kezdet és az adaptáció fázisaihoz
- **Megvonás:** beavatkozás gyors befejezése megvonásos reakciót okozhat, a metabolizmus visszapattan

Kórházi alkalmazás: kórházi program kialakításánál **a betegek specifikus igényeihez kell szabni a kezelési terveket.**

Dietetikusok és tapasztalati szakértők bevonása. Specifikus kezelési környezet kifejlesztése

A metabolikus pszichiátria alapjai

Szendí István

Kiskunhalasi Semmelweis Kórház, a SZTE SZAK Oktatókórháza, Pszichiátriai Osztály, Kiskunhalas;
SZTE BTK Pszichológiai Intézet, Személyiség-, Klinikai és Egészségpszichológiai Tanszék, Szeged;
SZTE IKIKH (TKP2021 – Smart)

Összefoglalás: Az agyi működések stabilitását döntően meghatározza a sejtek energiagazdálkodása, a mentális egészséget ezért mélyrehatóan befolyásolják a metabolikus diszfunkciók, az immun- és gyulladásos folyamatok. A tudomány egyre több részletet és összefüggést világít meg az étrend és a testgyakorlás hatásai kapcsolatban, melyekre alapozva hatékony metabolikus intervenciókat alakíthatunk ki. Ennek a napjainkban szárbá szökkenő diszciplínának a gyökerei évezredek hagyományokra és több száz éves dokumentált megfigyelésekre nyúlnak vissza. Az összefoglaló áttekinti a mitokondriumok egészséges sejtműködésben, distressz-kaszádában és mentális betegségek neurobiológiájában betöltött szerepével, továbbá a mitokondriális működést támogató metabolikus intervenciók, a terápiás böjt, a ketogén diétaterápia, a rendszeres testedzés és a táplálékkiegészítők alkalmazásával kapcsolatos korszerű ismereteket. Végül tárgyalja a metabolikus intervenciók szerepét a pszichiátriai betegségek gyógyításában és a mentális egészség javításában. A metabolikus pszichiátriai beavatkozások célja a tág értelemben vett neuroprogresszió megelőzése, ha pedig már kialakulóban van, annak megfékezése, megtörése, a leromlott működések helyrehozása, a szokásos pszichoszociális, farmakológiai, szomatikus és neuromodulációs kezelések kiegészítéseként.

Kulcsszavak: metabolikus intervenciók; táplálkozási pszichiátria; mitokondrium; ketogén diéta; testedzés

161

A mentális egészség és gyógyítás kapcsolata az agyi metabolizmussal

DR. SZENDI ISTVÁN

Napjainkban egyre több figyelem irányul a mentális zavarok kibontakozásának, zajlásának és kezelési vonatkozásainak immun-metabolikus összefüggéseire. A mentális működéseket mélyrehatóan befolyásolják a metabolikus diszfunkciók, az inzulinrezisztencia, az immun- és gyulladásos folyamatok. A tudomány által feltárt összefüggésekre alapozva hatékony metabolikus intervenciókat alakíthatunk ki. Ezekkel a területekkel foglalkozik a metabolikus pszichiátria, amely évszázados orvosi megfigyelések csíráiból napjainkban kivirágzó diszciplína.

PSZICHIÁTRIA

HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 2024. 29. 558. o.

AZ INZULINREZISZTENCIA KEZELÉSÉNEK KÖZVETLEN JELENTŐSÉGE A PSZICHIÁTRIÁBAN

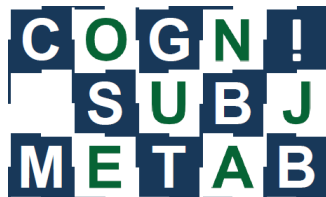
Szendí István dr.

Kiskunhalasi Semmelweis Kórház,
Kiskunhalas



A cikk online változata
megtekinthető a
www.ozh.hu weboldalon.

A súlyos pszichiátriai megbetegedések gyakran járnak együtt krónikus testi betegségekkel, leginkább kardiovaszkuláris betegségekkel, elhízással és 2-es típusú diabéttel. E mentális zavarok esetén a kardiovaszkuláris betegség a vezető halál, a társuló metabolikus zavarok pedig a betegségek progressziójához járulnak hozzá. Az inzulinrezisztencia a vér-agy gát szivárgásának egyik jelentős tényezője, valamint az inzulin neuroregulációs szerepének elégtelenségéhez vezet. A perifériás inzulinrezisztencia összefüggésben van az agyi inzulinrezisztenciával, az inzulinérzékenyítő kezelések pedig nem csupán a 2-es típusú diabétesz megelőzésében játszanak szerepet, de a vér-agy gát integrálásának és az agyi inzulinaktivitás regenerálásán keresztül a progresszív és terápiarezisztens mentális kórállapotok potenciális javulását eredményezhetik.



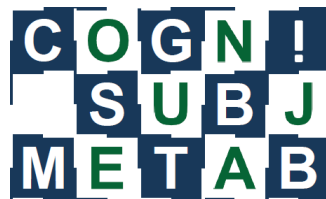
iszendi@halasi-korhaz.hu
szendi@inf.u-szeged.hu



38.

Az ételre orvosságként tekints,
S vágytól, haragtól függetlenül,
Ne büszkeségből, vagy az evés kedvéért **egyél**,
Vagy táplálkozás miatt, hanem **azért, hogy tested fenntartsd!**

Nágárdzsuna (i.sz. 150-250 (vitatott)): „Barátí levél”



iszendi@halasi-korhaz.hu
szendi@inf.u-szeged.hu