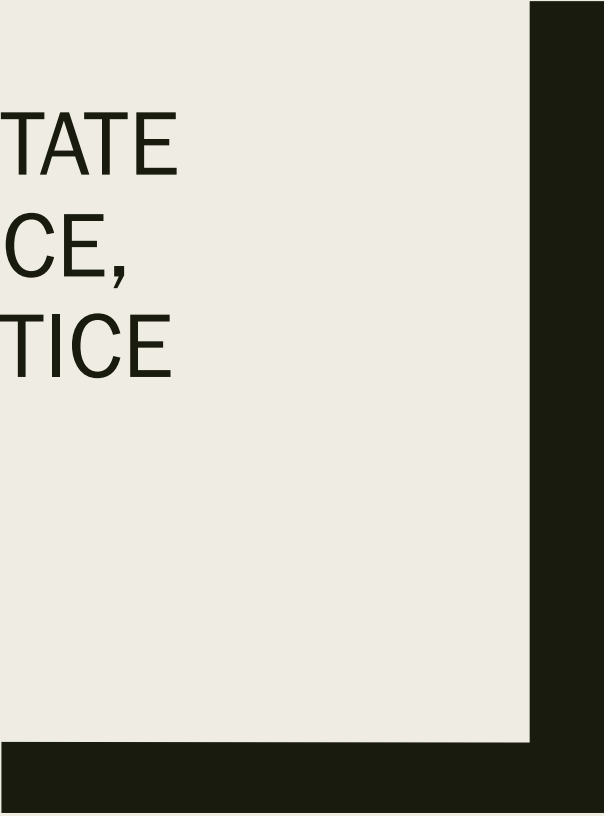




OBEZITATE ȘI IMPULSIVITATE ÎN TULBURĂRILE PSIHICE, PERSPECTIVE TERAPEUTICE

Lupșa Livia Andreea,
Medic rezident, Anul II,
Institutul de Psihiatrie „Socola” Iași



Introducere

- Impulsivitatea este întâlnită într-o gamă largă de tulburări psihice și este caracterizată de incapacitatea de a rezista imboldului de a se angaja în comportamente nocive pentru sine și/sau față de ceilalți.
- În plus, rezultatele celor mai recente studii implicând pacienți suferinzi de afecțiuni psihice arată nu doar o prevalență crescută a obezității în cazul acestora, ci și o corelație neurobiologică între tulburările metabolice, creșterea în greutate și comportamentul impulsiv (1-9).

Introducere

- Monoaminele și acetilcolina joacă un rol fundamental în dezvoltarea tulburărilor psihice, dar modulează și activitatea centrilor foamei și ai sațietății din hipotalamus. Pe lângă aceasta, este demonstrat cum dezechilibrul hormonilor de tipul grelinei, leptinei și adiponectinei este asociat cu impulsivitatea patologică și cu afecțiuni precum ADHD, tulburări de personalitate și ale dispoziției.
- Dacă tratamentele psihotrope reglează activitatea neurotransmițătorilor la nivelul sistemului nervos central, îmbunătățind statusul mental, pot induce și creștere în greutate și dezechilibre metabolice, acestora din urmă fiindu-le adesea subminată importanța până în stadii tardive, atunci când și șansele de reușită a unui tratament sunt mai scăzute (1-9).

Introducere

- Având în vedere că obezitatea și tulburările metabolice sunt asociate cu o creștere a morbidității și a mortalității în cazul pacienților cu tulburări psihice, ne confruntăm cu o nevoie sporită de a le preveni și/sau de a le trata din stadii precoce (15-19).
- În plus, studiile arată că abordarea concomitentă a disfuncțiilor metabolice și a celor psihice, atât prin tratament medicamentos cât și prin regim igienico-dietetic are rezultate superioare față de intervențiile care se adresează acestor afecțiuni în mod separat (10-13).

Introducere

- Există un număr tot mai mare de studii vizând persoanele tinere care indică faptul că adolescenții obezi și supraponderali au o probabilitate mai mare de a se angaja în comportamente riscante (17, 20).
- Studii nutriționale arată că expunerea perinatală la diete bogate în grăsimi contribuie la dezvoltarea impulsivității patologice și a agresivității pe parcursul dezvoltării (21, 22, 23).
- Anumite studii sociologice au relevat o corelație între obezitate și comportamente antisociale (19, 24).

Introducere

- Studiile neuroimagistice în dinamică prin rezonanță magnetică au demonstrat o rată de perfuzie mai mică în cortexul orbitofrontal și prefrontal și în girusul frontal la indivizii impulsivi și obezi (25–28).
- Cele mai noi studii endocrinologice demonstrează implicarea dereglărilor în metabolismul grelinei, leptinei și adiponectinei în dezvoltarea anumitor condiții asociate cu impulsivitatea patologică, incluzând ADHD și tulburarea de personalitate de tip antisocial (29–34).

Introducere

- Pe de altă parte, clozapina pare a altera direct expresia genică pentru leptină și adiponectină (35–37).
- Litiul pare a fi benefic în corectarea parametrilor glicemici la pacienții suferinzi de diabet zaharat de tip 2 (T2DM), prin inhibarea glicogen-sintaz-kinazei 3 (GSK-3), o enzimă cu proprietăți inhibitorii asupra activității leptinei (38–40).
- Nivelele scăzute de leptină sunt asociate atât cu impulsivitatea marcată cât și cu dislipidemiile (41).

Introducere

- Studiile în psihiatrie din ultimul deceniu au stabilit că acetilcolina (ACh) și monoaminele (MA) - noradrenalina, dopamina, histamina și serotonina, sunt implicate într-o gamă largă de tulburări psihice, inclusiv cele marcate de impulsivitate (14, 42-44) .
- Având în vedere că acești neurotransmițători modulează activitatea centrilor foamei din hipotalamus, legătura dintre impulsivitate și obezitate nu ar trebui să ne surprindă (45, 46). Cele mai multe preparate farmaceutice anti-obeziitate prezintă activitate agonistă asupra receptorilor antagonizați de medicația psihiatrică, astfel sugerându-se existența unui continuum psiho-metabolic (46).
- În prezent, dezvoltarea unor tratamente psihotrope cu mai puține efecte adverse la nivel metabolic reprezintă încă o provocare. Ținând cont că obezitatea și disfuncțiile la nivel de metabolism sunt factori de morbiditate și mortalitate crescută în rândul pacienților psihiatrici, mai mult decât în cazul populației generale, importanța prevenției și a intervenției precoce este cu atât mai clară.

Nucleul arcuat (ARC): locul în care substanțele psihotrope și medicația anti-obezitate intră în competiție

- Nucleul arcuat din hipotalamus conține neuronii primari implicați în reglarea senzațiilor de foame și de sațietate, în vederea menținerii unei greutate corporale stabile (49). Menținerea acestui echilibru presupune o comunicare constantă între ARC și organele periferice, realizată prin hormonii cu efect metabolic, input neuronal și neurotransmițători, inclusiv Mas și Ach (50).
- Sistemul anorexigen, care scade apetitul alimentar, este compus din proopiomelanocortină (POMC) și neuronii CART (cocaine/amphetamine-regulated transcript). Acestea produc hormonul stimulator al alpha-melanocitelor (alpha-MSH), care se leagă de receptorii pentru melanocortină MC3Rs și MC4Rs, exprimați la nivelul nucleului periventricular și în aria hipotalamică laterală (LHA) (51) (Figura 1).

Nucleul arcuat (ARC): locul în care substanțele psihotrope și medicația anti-obezitate intră în competiție

- Sistemul orexigen, care determină creșterea apetitului alimentar, este compus din neuropeptidul Y (NPY), GABA și proteina Agouti (AgRP). AgRP este un antagonist al alpha-MSH, prin inhibiția activității receptorilor MC3Rs și MC4Rs. GABA inhibă activitatea neuronilor POMC/CART. Pe lângă aceste grupări, ARC mai conține și neuroni secretori de dopamină, care se proiectează în glanda pituitară anterioară, unde inhibă secreția de prolactină (Figura 1). Un efect advers notabil în cazul administrării substanțelor antipsihotice care blochează receptorii pentru dopamină D-2 este hiperprolactinemia (52).

Nucleul arcuat (ARC): locul în care substanțele psihotrope și medicația anti-obezitate intră în competiție

- Patru studii randomizate dublu-orb, controlate placebo, au arătat că anumite combinații de substanțe psihotrope, cum ar fi fentermină-topiramat (Qsymia) și naltrexonă-bupropionă (Contrave), prescrise în general în cazul tulburărilor afective asociate cu adicții, ar putea fi indicate „off label” în anumite cazuri atent selecționate, ca tratament preventiv pentru obezitatea indusă medicamentos pentru afecțiunea lor de bază (53) (Tabel 1).

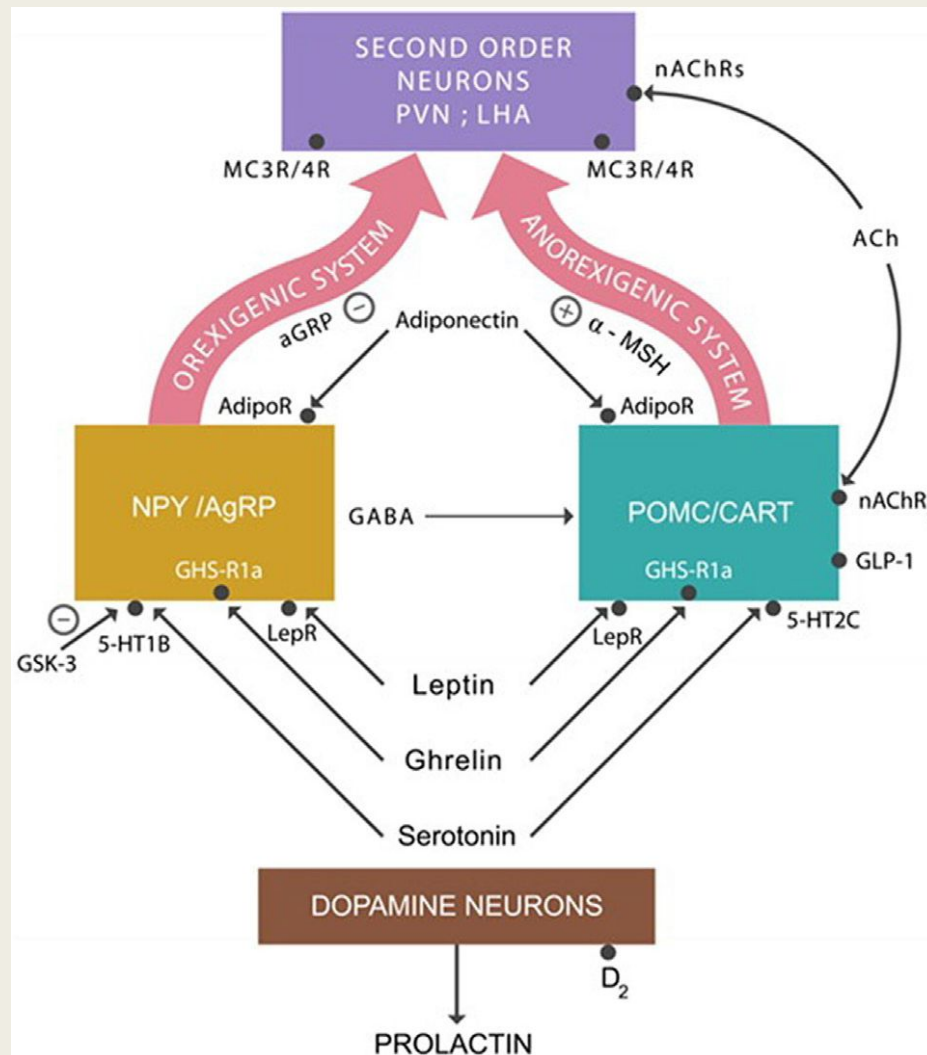


Figura 1 | Sistemul anorexigen: alpha-MSH activează MC3/4Rs, inhibând apetitul alimentar.

Sistemul orexigen: AgRP) intră în competiție cu alpha-MSH pe MC3/4Rs, crescând apetitul.

Adiponectina, leptina, grelina, și serotonina activează sistemul anorexigen.

Ațiunea acestor hormoni asupra sistemului orexigen determină eliberarea de GABA, care inhibă sistemul anorexigen, astfel crescând senzația de foame.

TABLE 1 | Antiobesity and anti-diabetes mellitus type 2 (T2DM) drugs for potential use in psychiatry.

Combination drugs	FDA approved for
Phentermine/topiramate extended release (QSYMIA)	Obesity long term
Bupropion/naltrexone extended release (CONTRAVE)	Obesity long term
Glucagon-like peptide-1 agonists	
Liraglutide (Victoza)	T2DM + obesity long term
Exenatide (Byetta)	T2DM (possible antiobesity action)
Albiglutide (Tanzeum)	T2DM (possible antiobesity action)
Monoamine agonists	
Phentermine, diethylpropion, benzphetamine	Obesity (short term)
Bromocriptine (Cycloset)	T2DM (possible antiobesity action)
Amantadine (Symmetrel)	Influenza A, Parkinson's disease (possible antiobesity action)
Locaserin	Antiobesity long term
Cholinergic agonists and enhancers	
Sofinicline	(Developmental stage-antiobesity)
Donepezil, rivastigmine, galantamine	Alzheimer's diseases (possible antiobesity and anti T2DM action)
Histamine agonists	
Betahistine	Meniere's disease (possible antiobesity and anti T2DM action)
Melanin-concentrating hormone antagonists	(Developmental stage-antiobesity)

In parenthesis: non-FDA approved.

Metformin

- Metformin este o substanță prescrisă în mod uzual la pacienții psihiatrici diagnosticați cu T2DM, dar rareori ca măsură preventivă pentru obezitate și tulburări metabolice, deși efectele adverse sunt în general rare și benigne (54–56).
- S-a demonstrat ca administrarea de Metformin timp de 6 luni la pacienți diagnosticați cu sindrom metabolic a determinat scăderi în greutate de la 2.93kg la 5kg (55). Este nevoie de mai multe studii pentru a stabili beneficiile acestui preparat utilizat în monoterapie sau în combinație cu alte produse anti-obeziitate în cazul pacienților psihiatrici.

Peptidul glucagon-like 1 (GLP-1)

- Agoniști ai receptorilor GLP-1 exprimați pe neuronii POMC/CART, liraglutide (Victoza), exenatide (Byetta), și albiglutide (Tanzeum) au stârnit interesul specialiștilor în ultimii ani, datorită proprietății acestora de a stopa creșterea în greutate în cazul pacienților diabetici (57) (Figura 1).
- Alte studii au demonstrat că inhibiția GLP-1 mediază creșterea în greutate și sindromul metabolic indus de clozapină, sugerând că agoniștii de GLP-1 ar putea inversa ambele efecte (58).
- Agoniștii GLP-1 ar putea avea efecte sinergice cu medicația psihiatrică asupra impulsivității, conform ultimelor studii, sugerând că o astfel de combinație ar putea duce la scăderea dozelor de psihotrope necesare managementului cazului (63–67).
- Mai mult decât atât, tulburările apărute în calea de semnalizare GLP-1 s-au demonstrat a fi un mecanism fiziopatologic comun atât în T2DM cât și în boala Alzheimer, agoniștii GLP-1 putând avea un rol protectiv față de deteriorarea psihocognitivă (68).

Locaserina

- Locaserina, un preparat anti-obezitate nou apărut pe piață, este un agonist ai receptorilor pentru serotonină 5-HT_{2C}, care determină creștere în greutate atunci când sunt antagonizați de medicația psihiatrică. Studii preclinice au demonstrat eficacitatea agoniștilor 5-HT_{2C} în tratamentul impulsivității (46, 69–71).
- Alte studii au arătat o conexiune între căile de semnalizare ale serotoninei și hormonii grelină, leptină și adiponectină, implicați de altfel și în dezvoltarea impulsivității patologice (29–34, 41).
- Leptina, de exemplu, modulează sinteza și eliberarea de serotonină din nucleii raphe (72–74). Receptorii pentru leptină (LepRs) acționează sinergic cu cei 5-HT_{2C} exprimați pe neuronii POMC/CART și cu cei 5-HT_{1B} de la nivelul neuronilor NPY/AgRP (75) (Figura 1).

Agenții dopaminergici pe axa obezitate-impulsivitate

- Anumite substanțe anti-obeziitate (fentermina, dietilpropiona, benzphetamine, bupropiona) sunt agoniști ai receptorilor pentru dopamină D-2, antagonizați de preparatele antipsihotice (90). Bromocriptina și amantadina stimulează D-2R și sunt asociate cu scăderea în greutate, eficacitatea acestora fiind demonstrată în cazul pacienților tratați cu olanzapină (91, 92).
- În SUA, FDA a aprobat utilizarea bromocriptinei pentru tratamentul T2DM, ceea ce ar putea aduce un beneficiu și pacienților diabetici aflați sub tratament cu risperidonă, paliperidonă sau antidepresive asociate cu hiperprolactinemia (91).

Agenții dopaminergici pe axa obezitate-impulsivitate

- Un nivel crescut de prolactină în circulație determină celulele beta pancreatice să secrete insulină. Hiperprolactinemia cronică induce hiperinsulinemie, rezultând din acest proces epuizarea celulelor beta și dezvoltarea T2DM (Figura 2). Prolactina este secretată nu doar de glanda pituitară anterioară, ci și de țesutul adipos, drept citokină pro-inflamatorie asociată cu obezitatea (93, 94). Acesta este unul din motivele principale pentru care clinicienii ar trebui să acorde importanță hiperprolactinemiei, după excluderea prezenței de formațiuni tumorale secretante (94).
- Cele mai noi studii infirmă conceptul mai vechi, conform căruia bromocriptina și alți stimulanți de D-2R ar precipita invariabil episoadele psihotice. Hiperprolactinemia, pe de altă parte, este un factor asociat în multe studii cu mortalitatea crescută, astfel subliniindu-se importanța corectării acestui parametru (95, 96). În plus, stimularea receptorilor D-2 induce ameliorarea simptomelor negative din schizofrenie (97, 98). Unii autori au lansat ipoteza conform căreia hiperprolactinemia ar exacerba atât T2DM cât și schizofrenia (99).

Agenții dopaminergici pe axa obezitate-impulsivitate

- Apetitul alimentar are în spate și o componentă hedonistică importantă, modulată de sistemul central de recompensă. Un status hipodopaminergic la nivel striatal poate fi trigger pentru supraalimentație, ceea ce în schimb stimulează transmisia dopaminergică. Conform acestui model, stimularea receptorilor D-2 corectează statusul hipodopaminergic, scăzând satisfacția asociată cu supraalimentația (100–102).
- S-a demonstrat o densitate scăzută a receptorilor D-2 în cazul indivizilor obezi, sugerându-se rolul important al acestora în dezvoltarea sindromului metabolic (103). Pacienții psihiatrici aflați sub tratament cu antipsihotice (Blocanți D-2) pot prezenta status hipodopaminergic cronic iatrogen, ceea ce poate determina supraalimentația pentru a corecta nivelele de dopamină.

Agenții dopaminergici pe axa obezitate-impulsivitate

- Administrarea de amantadina, bromocriptina, sau combinația fentermina-topiramata ar putea fi încurajată în cazul pacienților psihiatrici, mai ales dacă prezintă simptome extrapiramidale sau prolactinemie crescută.
- Lisdexamfetamina, un agent dopaminergic metabolizat în dexamfetamină, se utilizează în tratamentul ADHD; activitatea inhibitorie pe care o exercită asupra apetitului alimentar și riscul scăzut de abuz ar putea sugera posibile indicații în tratamentul obezității induse de substanțe psihotrope. S-a demonstrat recent eficacitatea acestui produs în tulburările de alimentație (binge eating) (104). De asemenea, este asociată cu o îmbunătățire semnificativă a simptomelor negative în schizofrenie, fără a determina agravarea celor pozitive (105).

Acetilcolina

- Noile direcții de cercetare demonstrează că acetilcolina acționează ca neurotransmițător și are efecte metabolice atât la nivelul hipotalamusului cât și al pancreasului (106, 107). La nivel central, nicotina activează receptorii colinergici (nAChRs) exprimați pe neuronii POMC/CART, activând sistemul anorexigen. (Figura 1). Acest fenomen s-a relevat în cazul fumătorilor, după întreruperea consumului constantându-se creșterea în greutate. Receptorii nACh se regăsesc și la nivelul LHA, întreruperea fumatului afectând și aceste arii. (108).
- La nivel periferic, Ach permite eliberarea de insulină (ca răspuns la prezența glucozei) din celulele beta-pancreatice, prin intermediul receptorilor muscarinici-3 (M-3). Celulele alpha pancreatice secretă Ach, facilitând eliberarea de insulină din celulele beta (109, 110) (Figura 2).

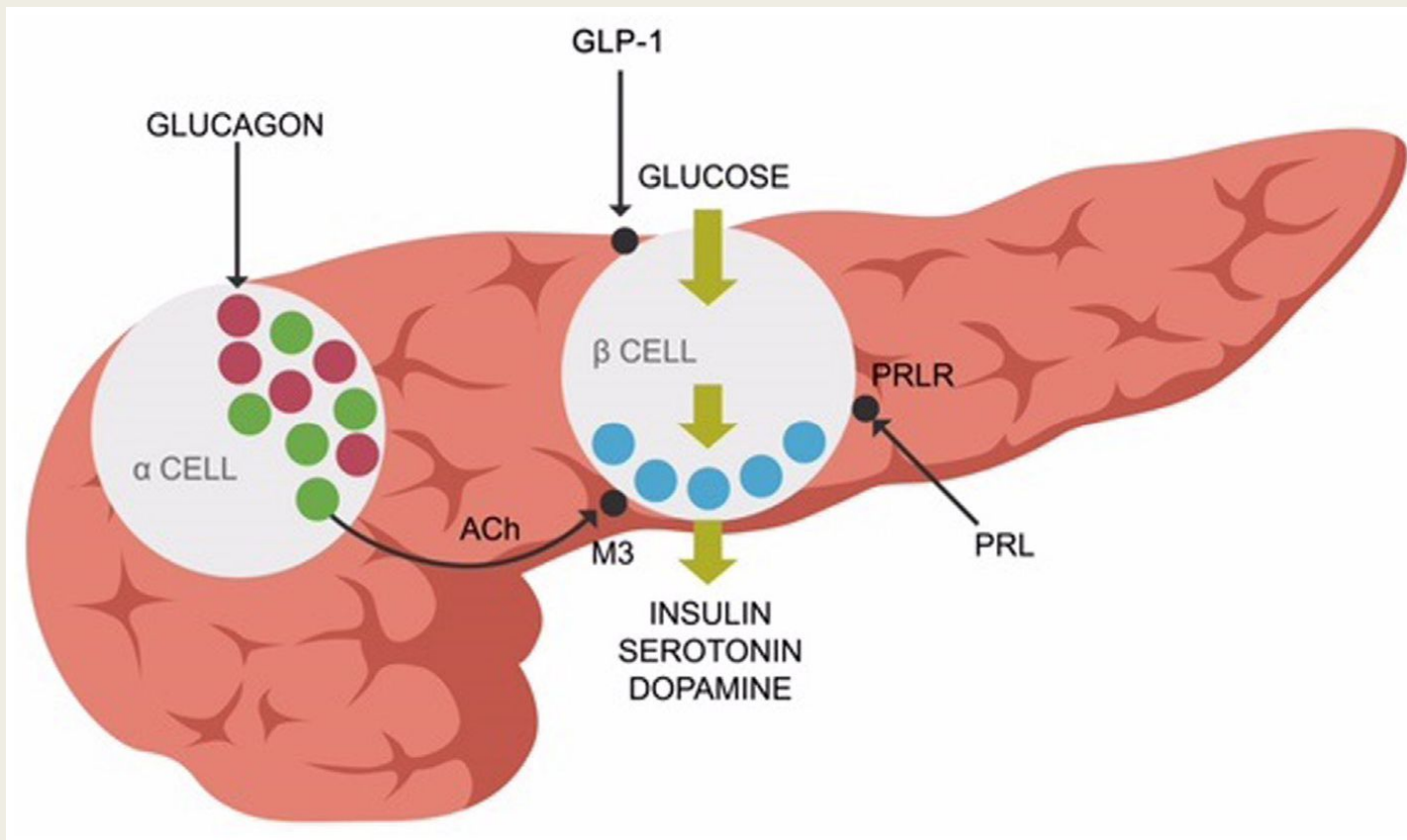


Figura 2 | Receptori pentru prolactină (PRLR), receptori colinergici M-3 și pentru GLP-1, exprimați pe celulele beta, facilitând eliberarea de insulină, dopamină și serotonină.

Acetilcolina

- Substanțele psihotrope cu acțiune pe M-3R au ca efect advers modificări ale glicemiei (111). Din celulele beta pancreatice, insulina este sintetizată și eliberată împreună cu serotonina și dopamina, demonstrând încă o dată conexiunea dintre metabolismul energetic și Ach/Mas. Această descoperire rezonază cu rezultatele studiilor epidemiologice care asociază întreruperea fumatului cu un risc crescut de a dezvolta T2DM de până la 12 ani (112).
- T2DM și obezitatea au fost asociate cu supraexprimarea de enzime care degradează acetilcolina, respectiv butirilcolinesteraza (BChE) și acetilcolinesteraza (AChE). Inhibitorii de colinesterază – donepezil, rivastigmina și galantamina, au aport benefic în cazul sindromului metabolic, conform unor cercetători (113–115). Aceleași substanțe ameliorează agresivitatea în cazul pacienților cu boala Alzheimer, sugerându-se astfel rolul psihometabolic pe care îl dețin și potențialul uz preemptiv (116).

Acetilcolina

- Rivastigmina inhibă atât AChE cât și BChE, fiind considerată de elecție pentru tratamentul impulsivității în demențe (117). S-a demonstrat că butirilcolinesteraza, BChE, hidrolizează atât acetilcolina cât și grelina, astfel că reprezintă o țintă atât în tratamentul obezității cât și în cel al impulsivității (114, 118, 119).
- Receptorii pentru leptină acționează sinergic cu cei pentru serotonină și acetilcolină la nivelul neuronilor POMC/CART, indicând o corelație între nivelele neurotransmițătorilor și ale hormonilor metabolici (75).
- S-a descoperit și o axă leptină-dopamină în studii preclinice care au identificat o cale mezolimbică prin care leptina modulează sistemul de recompensă central (120).
- Receptorii pentru melatonină și pentru serotonină de tip 5-HT_{2C} sunt coexprimați în multe arii din SNC, explicându-se astfel efectul anti-obezitate al melatoninei (121).

Acetilcolina

- Exprimarea defectuoasă a genei care codează pentru receptorii nicotinici (CHRNA) a fost asociată cu tulburări marcate de impulsivitate patologică, precum ADHD, adicțiile și tulburarea de personalitate disocială (43, 122, 123).
- Sofiniclina, un agonist nicotinic care augmentează expresia acestei gene, este în trial în prezent pentru ADHD, dar a dat deja rezultate promițătoare pentru sindromul metabolic, T2DM și tulburări de alimentație (124–126). Mecanismul de acțiune a acesteia implică modularea activității grelinei la nivelul neuronilor POMC/CART prin intermediul receptorilor nicotinici coexprimați cu cei serotoninerfici 5-HT_{2C} (33, 127). Descoperirea acestor interacțiuni dintre receptori ar putea duce la noi preparate farmaceutice care să vizeze atât tratamentul impulsivității cât și al sindromului metabolic (33, 128–130).
- În plus, cascada de semnalizare colinergică poate fi îmbunătățită prin stimularea transcutanată a nervului vag (taVNS), o intervenție cu risc scăzut, dovedită eficientă atât pentru ameliorarea sensibilității periferice la insulină cât și pentru simptomele asociate depresiei (132).

Histamina

- Blocarea receptorilor pentru histamină H-1 a fost asociată atât cu obezitatea cât și cu T2DM, sugerându-se implicarea căilor histaminergice în homeostazia energetică a organismului (131, 134–136). Blocarea receptorilor H-1 și H-2 induce sedarea, pe când blocarea receptorilor H-3 induce starea de veghe.
- Anumite studii clinice și preclinice au demonstrat că betahistina, agonist central H-1 și antagonist parțial H-3, este eficientă ca tratament anti-obeziitate, în special la femeile tinere (137). La rozătoare cu obezitate indusă de olanzapină s-a demonstrat scăderea în greutate în urma expunerii la betahistină (138).

Histamina

- Efectul histaminei asupra greutateii corporale este unul indirect, prin intermediul leptinei, hormonului de creștere și al hormonului eliberator de tirotrpină (139–141).
- Noile studii pe subiecți umani arată că antagoniștii H-1 inhibă și receptorii nicotinici alpha-7-nACh, ceea ce determină inactivarea sistemului anorexigen. Deoarece alpha-7nAChRs sunt implicați în procesele cognitive, antihistaminicele ar putea reprezenta un factor de risc metabolic și cognitiv (139).

Histamina

- Celulele umane microgliale exprimă receptori H-3, responsabili de activarea acestora. Ținând cont că numeroase patologii psihiatrice au fost asociate cu activarea microglială, în prezent se evaluează eficacitatea antagoniștilor H-3R în schizofrenie și în boala Alzheimer (147, 148).
- Mai mult decât atât, blocarea H-3 a fost asociată cu scăderea impulsivității, mai ales în cazul pacienților cu demență în boala Parkinson, ADHD și adicției (149–152). Histamina fiind modulată de leptină, iar aceasta fiind asociată cu impulsivitatea, se constată rolul fundamental al ambelor pe axa obezitate-impulsivitate (30–32).

Axa creier-intestin

- Studii pe animale și pe subiecți umani au demonstrat asocierea dintre obezitate și suprapopularea gastro-intestinală cu phylum Firmicutes, concomitent cu scăderea populației de phylum Bacteroidetes (160, 161). Administrarea de antibiotice împreună cu olanzapina au minimizat creșterile în greutate la rozătoare, rezultate de corelat cu efectul antipsihotic al minociclinei la pacienții cu schizofrenie.
- Minociclina este o tetraciclină care restaurează raportul Firmicutes/Bacteroidetes, dar care are efecte benefice și asupra hipertensiunii arteriale și care modulează la nivel central sistemele dopaminergic și glutamatergic (162).
- Aceste studii sugerează implicarea bacteriilor intestinale nu doar în etiologia obezității ci și în cea a schizofreniei, explicându-se poate în acest fel și predispoziția pacienților psihiatrici la apariția tulburărilor metabolice (163, 164).
- Analiza materiilor fecale provenite de la rozătoare tratate cu olanzapină a relevat același pattern Firmicutes/Bacteroidetes phyla întâlnit la pacienții obezi (165, 166).

Axa creier-intestin

- Acizii grași cu lanț scurt pot traversa bariera hemato-encefalică. La nivelul hipotalamusului alterează expresia genică de leptină și adiponectină (170, 171). Activarea receptorilor pentru adiponectină, exprimați atât la nivelul neuronilor POMC/CART cât și NPY/AgRP potențează acțiunea leptinei, diminuând impulsivitatea (172, 173).
- În cazul multor pacienți suferinzi de schizofrenie, tratați cu antipsihotice de a doua generație, s-au constatat valori plasmatiche reduse de adiponectină și leptină (174, 175). Hipoadiponectinemia scade captarea postprandială a glucozei la nivelul mușchilor striati, determinând rezistență crescută la insulină și, mai departe, diabet zaharat de tip 2 (176, 177).
- Suplimentarea regimului alimentar cu fibre duce la creșterea concentrației de adiponectină de până la 115%, sugerând rolul cheie pe care acizii grași cu lanț scurt îl joacă în biosinteza acesteia (178).

Mușchii scheletici și „factorii de exercițiu”

- Pe lângă a ne asigura mobilitatea, cei peste 600 de mușchi scheletici alcătuiesc un organ endocrin, cunoscut pentru secreția de miokine, cu rol atât local cât și la distanță. „Factorii de exercițiu” reprezintă un subgrup de miokine eliberate pe timpul efortului fizic (188, 189). Printre acestea, PGC-1-alpha (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1alpha) este cea mai studiată și s-a demonstrat că stimulează atât captarea glucozei la nivelul mușchilor striati cât și oxidarea acizilor grași (190). Un stil de viață sedentar determină scăderea expresiei acestei miokine și se asociază cu creșterea în greutate, inflamația, secreția scăzută de insulină, modificări patologice care duc în final la obezitate și T2DM (191) (Tabel 3).
- Expresia genică crescută a acestor miokine este corelată cu efecte pozitive asupra patologiilor asociate cu impulsivitatea excesivă (196–199).

Mușchii scheletici și „factorii de exercițiu”

- Triptofanul este un aminoacid esențial și singurul precursor al serotoninei la oameni. Absorbția triptofanului exogen este un proces facilitat de insulină, iar la pacienții cu T2DM s-au constatat nivele cerebrale scăzute ale acestuia. Aceasta este o posibilă explicație a prevalenței crescute a depresiei în rândul pacienților diabetici și a celor cu sindrom metabolic. (201).
- De asemenea, nivelele plasmatiche scăzute de triptofan au fost asociate cu creșterea agresivității în studii pe subiecți umani (202–204).

Mușchii scheletici și „factorii de exercițiu”

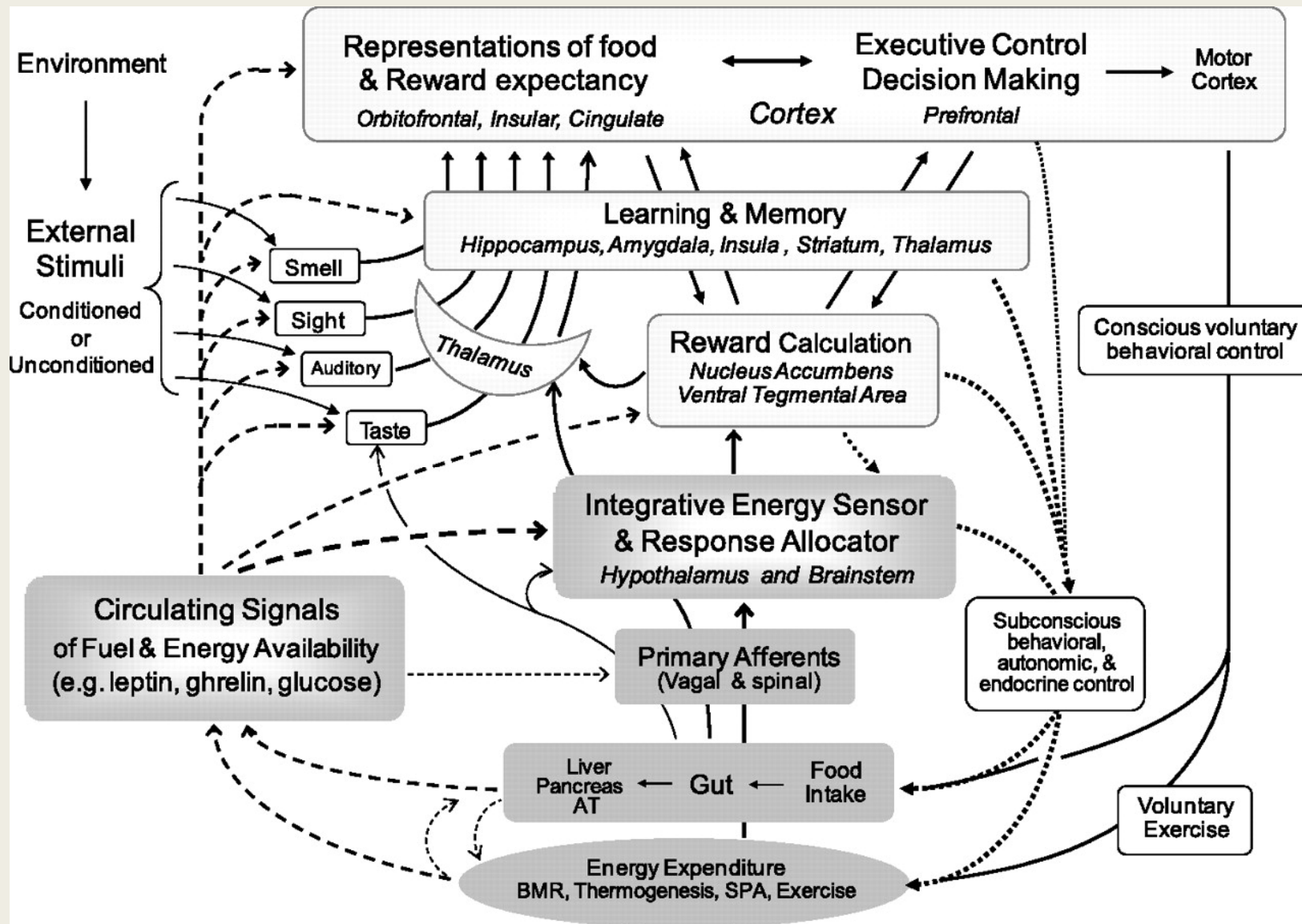
- Triptofanul mai este catabolizat și în alți compuși neurotropi, incluzând kynurenina (KYN), un compus toxic, și acidul kynurenic (KYNA), cu efect neuroprotector.
- Kynurenina traversează bariera hematoencefalică și este implicată în fiziopatologia tulburărilor asociate cu impulsivitatea, incluzând schizofrenia, ADHD, deteriorarea psihocognitivă, adicțiile și episoadele maniacale (205). KYN este antagonist pentru NMDA și alpha-7nAChR, fapt ce sugerează un posibil mecanism fiziopatologic ce stă la baza impulsivității (206).
- A fost demonstrat recent că enzima kynurenin-transferaza (KAT) catalizează transformarea KYN în KYNA, o reacție facilitată de factorul de exercițiu PGC-1-alpha (207). KYNA având rol neuroprotector, acest mecanism ar putea fi la baza beneficiilor binecunoscute ale activității fizice în cazul pacienților psihiatrici (208-210).

Concluzii

- În ultimii ani, se acordă o importanță din ce în ce mai mare axei metabolism energetic – comportament uman, studiile sugerând existența unui continuum psihometabolic, mediat de neurotransmițători, hormoni, dar și de aportul exogen de amine, de statusul florei intestinale și de exercițiul fizic.
- Leptina, adiponectina și grelina comunică cu hipotalamusul prin intermediul unor receptori coexprimați cu modulatori comportamentali de importanță majoră, MAs și Ach. Acești receptori fiind blocați de medicația psihotropă, dezvoltă în timp rezistență, inducând răspunsuri hormonale inadecvate, având ca rezultat obezitatea și tulburările metabolice.

Concluzii

- While PTDs may correct synaptic transmission, they alter the psychometabolic continuum, inducing weight gain in individuals already predisposed to it. Here, we suggest halting the development of metabolic dysregulation and obesity by initiating preventive treatment concurrently with the PTDs.
- Managementul impulsivității și al agresivității în cazul pacienților psihiatrici este incomplet dacă nu se ține cont și de componenta metabolică în procesul de restaurare a homeostaziei.
- Abordarea simultană a psihopatologiei și a componentei metabolice are rezultate net superioare față de intervenții care se axează doar pe câte una dintre aceste disfuncții în parte.
- Corectarea tulburărilor metabolice duce în final la indici de morbiditate și de mortalitate mai mici.



Referințe bibliografice

1. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* (2001) 158(11):1783–93. doi:10.1176/appi.ajp.158.11.1783
2. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A, et al. Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry* (2009) 194(5):434–8. doi:10.1192/bjp.bp.108.052605
3. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S, Parakh P, Ghormode D. Metabolic syndrome in antipsychotic naïve patients diagnosed with schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* (2012) 6(3):326–31. doi:10.1111/j.1751-7893.2011.00321.x
4. Darcin EA, Cavus YS, Dilbaz N, Kaya H, Dogan E. Metabolic syndrome in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings. *Schizophr Res* (2015) 166(1–3):201–6. doi:10.1016/j.schres.2015.05.004
5. Chadda RK, Ramshankar P, Deb KS, Sood M. Metabolic syndrome in schizophrenia: differences between antipsychotic-naïve and treated patients. *J Pharmacol Pharmacother* (2013) 4(3):176–86. doi:10.4103/0976-500X.114596
6. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* (2006) 86(1–3):15–22. doi:10.1016/j.schres.2006.06.026
7. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* (2013) 39(2):295–305. doi:10.1093/schbul/sbs082
8. Guo X, Zhang Z, Wei Q, Lv H, Wu R, Zhao J. The relationship between obesity and neurocognitive function in Chinese patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* (2013) 13:109. doi:10.1186/1471-244X-13-109
9. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult US population, 1999–2010. *J Am Coll Cardiol* (2013) 62(8):697–703. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.064
10. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: WHO (1998).
11. Merikangas KR, Nakamura EF, Kessler RC. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci* (2009) 11(1):7–20.
12. Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the US. *Int J Obes* (2013) 37(6):889–91. doi:10.1038/ijo.2012.159
13. Kirkpatrick B, Miller B, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E. Schizophrenia: a systemic disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses* (2014) 8:73–9. doi:10.3371/CSRP.KIMI.031513
14. Campbell BC, Eisenberg D. Obesity, attention deficit-hyperactivity disorder and the dopaminergic reward system. *Coll Antropol* (2007) 31(1):33–8.
15. Goldstein BI, Liu S-M, Zivkovic N, Schaffer A, Chien L-C, Blanco C. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord* (2011) 13(4):387–95. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00932.x
16. Chouinard VA, Pingali SM, Chouinard G, Henderson DC, Mallya SG, Cypess AM, et al. Factors associated with overweight and obesity in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders. *Psychiatry Res* (2016) 237:304–10. doi:10.1016/j.psychres.2016.01.024
17. Wagner B, Klinitzke G, Brähler E, Kersting A. Extreme obesity is associated with suicidal behavior and suicide attempts in adults: results of a population-based representative sample. *Depress Anxiety* (2013) 30(10):975–81. doi:10.1002/da.22105
18. Kakoschke N, Kemps E, Tiggemann M. External eating mediates the relationship between impulsivity and unhealthy food intake. *Physiol Behav* (2015) 147(1):117–21. doi:10.1016/j.physbeh.2015.04.030
19. Sansone RA, Sansone LA. The relationship between borderline personality and obesity. *Innov Clin Neurosci* (2013) 10(4):36–40.
20. Farhat T, Iannotti RJ, Simons-Morton B. Overweight, obesity, youth, and health-risk behaviors. *Am J Prev Med* (2010) 38(3):258–67. doi:10.1016/j.amepre.2009.10.038
21. Sullivan EL, Nousen L, Chamliou K. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav* (2014) 123:236–42. doi:10.1016/j.physbeh.2012.07.014
22. Fields SA, Sabet M, Reynolds B. Dimensions of impulsive behavior in obese, overweight, and healthy-weight adolescents. *Appetite* (2013) 70:60–6. doi:10.1016/j.appet.2013.06.089
23. Golomb BA, Evans MA, White HL, Dimsdale JE. Trans fat consumption and aggression. *PLoS One* (2012) 7(3):e32175. doi:10.1371/journal.pone.0032175
24. Yu E, Lippert AM. Neighborhood crime rate, weight-related behaviors, and obesity: a systematic review of the literature. *Social Comp* (2016) 10(3):187–207. doi:10.1111/soc4.12356
25. Shott ME, Cornier MA, Mittal VA, Pyor TL, Orr JM, Brown MS, et al. Orbitofrontal cortex volume and brain reward response in obesity. *Int J Obes (Lond)* (2015) 39(2):214–21. doi:10.1038/ijo.2014.121
26. Horn NR, Dolan M, Elliott R, Deakin JF, Woodruff PW. Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia* (2003) 41(14):1959–66. doi:10.1016/S0028-3932(03)00077-0
27. Batterink L, Yokum S, Stice E. Body mass correlates inversely with inhibitory control in response to food among adolescent girls: an fMRI study. *Neuroimage* (2010) 52(4):1696–703. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.059

28. Stoeckel LE, Murdaugh DL, Cox JE, Cook EW, Weller RE. Greater impulsivity taking clozapine for schizophrenia. *J Clin Psychiatry* (2007) 68(12):1834–9. doi:10.1007/jphs.11R06CR

is associated with decreased brain activation in obese women during a delay 43. Polina ER, Rovaris DL, de Azeredo LA, Mota NR, Vitola ES, Silva KL, et al. doi:10.4088/JCP.v68n1202

discounting task. *Brain Imaging Behav* (2013) 7(2):116–28. doi:10.1007/s11682-012-9201-4 36. Lu ML, Wang TN, Lin TY, Shao WC, Chang SH, Chou JY, et al. ADHD diagnosis may influence the association between polymorphisms in effects of olanzapine and clozapine on plasma levels of adipocytokines and nicotinic acetylcholine receptor genes and tobacco smoking. *Neuromolecular*

29. Anderberg RH, Hansson C, Fenander M, Richard JE, Dickson SL, Nissbrandt total ghrelin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2015) 58:47–50. doi:10.1007/s12017-013-8286-2 44. Dalley JW, Roiser JP. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*

H, et al. The stomach-derived hormone ghrelin increases impulsive behavior. *Neuropsychopharmacology* (2016) 41(5):1199–209. doi:10.1038/npp.2015.297 37. Lee AK, Bishop JR. Pharmacogenetics of leptin in antipsychotic-associated (2012) 215:42–58. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.03.065 45. Khorassani FE, Misher A, Garris S. Past and present of antiobesity agents: focus on monoamine modulators. *Am J Health Syst Pharm* (2015) 72(9): 2015.297 weight gain and obesity-related complications. *Pharmacogenomics* (2011) 697–706. doi:10.2146/ajhp140034 46. Donovan MH, Tecott LH. Serotonin and the regulation of mammalian energy balance. *Front Neurosci* (2013) 7:36. doi:10.3389/fnins.2013.00036

30. Sutin AR, Zonderman AB, Uda M, Deiana B, Taub DD, Longo DL, et al. 12(7):999–1016. doi:10.2217/pgs.11.45 38. Freland L, Beaulieu J-M. Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. *Front Mol Neurosci* (2012) 5:14. doi:10.3389/fnmol.2012.00014 47. Shrivastava A, Johnston ME. Weight-gain in psychiatric treatment: risks, implications, and strategies for prevention and management. *Mens Sana Monogr* (2010) 8(1):53–68. doi:10.4103/0973-1229.58819 48. Maayan L, Correll CU. Management of antipsychotic-related weight gain. *Expert Rev Neurother* (2010) 10(7):1175–200. doi:10.1586/ern.10.85

Personality traits and leptin. *Psychosom Med* (2013) 75(5):505–9. doi:10.1097/PSY.0b013e3182919ff4 39. MacAulay K, Woodgett JR. Targeting glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) in the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Opin Ther Targets* (2008) 12(10):1265–74. doi:10.1517/14728222.12.10.1265 49. Minor RK, Chang JW, de Cabo R. Hungry for life: how the arcuate nucleus and neuropeptide Y may play a critical role in mediating the benefits of calorie restriction. *Mol Cell Endocrinol* (2009) 299(1):79–88. doi:10.1016/j.mce.2008.10.044

31. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O, Ustundag B. Serum cholesterol and leptin levels in patients with borderline personality disorder. *Neuropsychobiology* (2002) 45(4):167–71. doi:10.1159/000063665 40. Gao C, Hölscher C, Liu Y, Li L. GSK3: a key target for the development of novel treatments for type 2 diabetes mellitus and Alzheimer disease. *Rev Neurosci* (2011) 23(1):1–11. doi:10.1515/rns.2011.061 50. Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior.

32. Tutuncu R, Gunay H, Balibey H, Abasli D. Decreased leptin levels in antisocial personality disorder patients. *Bull Clin Psychopharmacol* (2016) 26(3):215–302. doi:10.5455/bcp.20130127022613 41. Tutuncu R, Gunay H, Balibey H, Abasli D. Decreased leptin levels in antisocial personality disorder patients. *Bull Clin Psychopharmacol* (2013) 23(1):72–6. doi:10.5455/bcp.20130127022613

33. Ferrini F, Salio C, Lossi L, Merighi A. Ghrelin in central neurons. *Curr Neuropharmacol* (2009) 7(1):37–49. doi:10.2174/157015909787602779 42. Ohmura Y, Tsutsui-Kimura I, Yoshioka M. Impulsive behavior and nicotine

34. Mavroconstanti T, Halmøy A, Haavik J. Decreased serum levels of adiponec- tin in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* (2014) 216(1):123–30. doi:10.1016/j.psychres.2014.01.025

35. Bai YM, Chen JY, Yang WS, Chi YC, Liou YJ, Lin CC, et al. Adiponectin

51. Adan RAH, Tiesjema B, Hillebrand JGG, la Fleur SE, Kas MJH, de Krom M. The MC4 receptor and control of appetite. *Br J Pharmacol* (2006) 149(7):815–27. doi:10.1038/sj.bjp.0706929
52. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* (2011) 63(1):182–217. doi:10.1124/pr.110.002642
53. Generali JA, Cada DJ. Topiramate: antipsychotic-induced weight gain. *Hosp Pharm* (2014) 49(4):345–7. doi:10.1310/hpj4904-354
54. Wu RR, Zhang FY, Gao KM, Ou JJ, Shao P, Jin H, et al. Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: an analysis of two randomized, placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* (2016) 21(11):1537–44. doi:10.1038/mp.2015.221
55. De Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wanniarachchi N, Hanwella R. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* (2016) 16:341. doi:10.1186/s12888-016-1049-5
56. Anagnostou E, Aman MG, Handen BL, Sanders KB, Shui A, Hollway JA, et al. Metformin for treatment of overweight induced by atypical antipsychotic medication in young people with autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* (2016) 73(9):928–37. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.1232
57. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J, Cowley MA, Dalbøge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* (2014) 124(10):4473–88. doi:10.1172/JCI75276
58. Mayfield K, Siskind D, Winckel K, Russell AW, Kisely S, Smith G, et al. Glucagon-like peptide-1 agonists combating clozapine-associated obesity and diabetes. *J Psychopharmacol* (2016) 30(3):227–36. doi:10.1177/0269881115625496
59. Larsen JR, Vedtofte L, Holst JJ, Oturai P, Kjaer A, Correll CU, et al. Does a GLP-1 receptor agonist change glucose tolerance in patients treated with antipsychotic medications? Design of a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *BMJ Open* (2014) 4(3):e004227. doi:10.1136/bmjopen-2013-004227
60. Ishøy PL, Knop FK, Broberg BV, Bak N, Andersen UB, Jørgensen NR, et al. Effect of GLP-1 receptor agonist treatment on body weight in obese antipsychotic-treated patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* (2017) 19(2):162–71. doi:10.1111/dom.12795
61. Ebdrup BH, Knop FK, Madsen A, Mortensen HB, Søgaard B, Holst JJ, et al. Glucometabolic hormones and cardiovascular risk markers in antipsychotic-treated patients. *J Clin Psychiatry* (2014) 75(9):e899–905. doi:10.4088/JCP.13m08820
62. Kang JG, Park C-Y. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes Metab J* (2012) 36(1):13–25. doi:10.4093/dmj.2012.36.1.13
63. Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care* (2014) 37(8):2141–8. doi:10.2337/dc14-0024
64. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. *Diabetes Obes Metab* (2015) 17(11):1021–32. doi:10.1111/dom.12502
65. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* (2012) 344:d7771. doi:10.1136/bmj.d7771
66. Skibicka KP. The central GLP-1: implications for food and drug reward. *Front Neurosci* (2013) 7:181. doi:10.3389/fnins.2013.00181
67. McIntyre RS, Powell AM, Kaidanovich-Beilin O, Soczynska JK, Alsuwaidan M, Woldeyohannes HO, et al. The neuroprotective effects of GLP-1: possible treatments for cognitive deficits in individuals with mood disorders. *Behav Brain Res* (2013) 237:164–71. doi:10.1016/j.bbr.2012.09.021
68. Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, Møller A, Hansen SB, Vang K, et al. In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Front Aging Neurosci* (2016) 8:108. doi:10.3389/fnagi.2016.00108
69. Schellekens H, De Francesco PN, Kandil D, Theeuwes WF, McCarthy T, van Oeffelen WE, et al. Ghrelin's orexigenic effect is modulated via a serotonin 2C receptor interaction. *ACS Chem Neurosci* (2015) 6(7):1186–97. doi:10.1021/cn500318q

70. Palik E, Birkás KD, Faludi G, Karádi I, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Res Clin Pract* (2005) 68(Suppl 1):S60–4. doi:10.1016/j.diabres.2005.03.008
71. Agnoli L, Carli M. Dorsal-striatal 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors control impulsivity and perseverative responding in the 5-choice serial reaction time task. *Psychopharmacology (Berl)* (2012) 219(2):633–45. doi:10.1007/s00213-011-2581-0
72. Nonogaki K, Ohashi-Nozue K, Oka Y. A negative feedback system between brain serotonin systems and plasma active ghrelin levels in mice. *Biochem Biophys Res Commun* (2006) 341(3):703–7. doi:10.1016/j.bbrc.2006.01.021
73. Fletcher PJ, Soko AD, Higgins GA. Impulsive action in the 5-choice serial reaction time test in 5-HT_{2C} receptor null mutant mice. *Psychopharmacology* (2013) 226(Issue 3):561–70. doi:10.1007/s00213-012-2929-0
74. Navarra R, Comery TA, Graf R, Rosenzweig-Lipson S, Day M. The 5-HT_{2C} receptor agonist WAY-163909 decreases impulsivity in the 5-choice serial reaction time test. *Behav Brain Res* (2008) 188(2):412–5. doi:10.1016/j.bbr.2007.11.016
75. Doslikova B, Garfield AS, Shaw J, Evans ML, Burdakov D, Billups B, et al. 5-HT_{2C} receptor agonist anorectic efficacy potentiated by 5-HT_{1B} receptor agonist coapplication: an effect mediated via increased proportion of pro-opiomelanocortin neurons activated. *J Neurosci* (2013) 33(23):9800–4. doi:10.1523/JNEUROSCI.4326-12.2013
76. Clark MS, Neumaier JF. The 5-HT_{1B} receptor: behavioral implications. *Psychopharmacol Bull* (2001) 35(4):170–85.
77. Anastasio NC, Stutz SJ, Fox RG, Sears RM, Emeson RB, DiLeone RJ, et al. Functional status of the serotonin 5-HT_{2C} receptor (5-HT_{2CR}) drives interlocked phenotypes that precipitate relapse-like behaviors in cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* (2014) 39(2):370–82. doi:10.1038/npp.2013.199
78. Nautiyal KM, Tanaka KF, Barr MM, Tritschler L, Le Dantec Y, David DJ, et al. Distinct circuits underlie the effects of 5-HT_{1B} receptors on aggression and impulsivity. *Neuron* (2015) 86(3):813–26. doi:10.1016/j.neuron.2015.03.041
79. Olivier B, van Oorschot R. 5-HT_{1B} receptors and aggression: a review. *Eur J Pharmacol* (2005) 526(1–3):207–17. doi:10.1016/j.ejphar.2005.09.066
80. Jiménez E, Arias B, Mitjans M, Goikolea JM, Roda E, Ruíz V, et al. Association between GSK3 β gene and increased impulsivity in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* (2014) 24(4):510–8. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.01.005
81. Koros E, Dorner-Ciossek C. The role of glycogen synthase kinase-3 β in schizophrenia. *Drug News Perspect* (2007) 20(7):437–45. doi:10.1358/dnp.2007.20.7.1149632
82. Ren X, Rizavi HS, Khan MA, Dwivedi Y, Pandey GN. Altered Wnt signalling in the teenage suicide brain: focus on glycogen synthase kinase-3 β and β -catenin. *Int J Neuropsychopharmacol* (2013) 16(5):945–55. doi:10.1017/S1461145712001010
83. Polter AM, Li X. Glycogen synthase kinase-3 is an intermediate modulator of serotonin neurotransmission. *Front Mol Neurosci* (2011) 4:31. doi:10.3389/fnmol.2011.00031
84. Oreña SJ, Torchia AJ, Robert S, Garofalo RS. Inhibition of glycogen-synthase kinase 3 stimulates glycogen synthase and glucose transport by distinct mechanisms in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* (2000) 275:15765–72. doi:10.1074/jbc.M910002199
85. Patel S, Doble B, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase-3 in insulin and Wnt signalling: a double-edged sword? *Biochem Soc Trans* (2004) 32(5):803–8. doi:10.1042/BST0320803
86. Henriksen EJ, Dokken BB. Role of glycogen synthase kinase-3 in insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Drug Targets* (2006) 7(11):1435–41. doi:10.2174/1389450110607011435
87. Hu M, Wu H, Chao C. Assisting effects of lithium on hypoglycemic treatment in patients with diabetes. *Biol Trace Elem Res* (1997) 60(1–2):131–7. doi:10.1007/BF02783316
88. Hunt NT. Hypoglycemic effect of lithium. *Biol Psychiatry* (1987) 22:798–9. doi:10.1016/0006-3223(87)90219-8
89. Saran AS. Antidiabetic effects of lithium. *J Clin Psychiatry* (1982) 43:388–384.
90. Piji H, Ohashi S, Matsuda M, Miyazaki Y, Mahankali A, Kumar V, et al. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2000) 23(8):1154–61. doi:10.2337/diacare.23.8.1154

91. Graham KA, Gu H, Lieberman JA, Harp JB, Perkins DO. Double-blind, placebo-controlled investigation of amantadine for weight loss in subjects who gained weight with olanzapine. *Am J Psychiatry* (2005) 162(9):1744–6. doi:10.1176/appi.ajp.162.9.1744
92. PraharaJ SK, Sharma PSVN. Amantadine for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ther Adv Psychopharmacol* (2012) 2(4):151–6. doi:10.1177/2045125312440441
93. Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N. Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions. *Diabetes Obes Metab* (2007) 9(4):464–76. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00671.x
94. Lee MS, Song HC, An H, Yang J, Ko YH, Jung IK, et al. Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci* (2010) 64(1):19–27. doi:10.1111/j.1440-1819.2009.02032.x
95. Friedrich N, Schneider HJ, Spielhagen C, Markus MR, Haring R, Grabe HJ, et al. The association of serum prolactin concentration with inflammatory biomarkers – cross-sectional findings from the population-based Study of Health in Pomerania. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2011) 75(4):561–6. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04075.x
96. Haring R, Friedrich N, Völzke H, Vasan RS, Felix SB, Dörr M, et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* (2014) 35(18):1215–21. doi:10.1093/eurheartj/ehs23
97. Lindenmayer JP, Nasrallah H, Pucci M, James S, Crome L. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophr Res* (2013) 147(2–3):241–52. doi:10.1016/j.schres.2013.03.01
98. Levi-Minzi S, Bermanzohn PC, Siris SG. Bromocriptine for “negative” schizophrenia. *Compr Psychiatry* (1991) 32(3):210–6. doi:10.1016/0010-440X(91)90041-A
99. Gragnoli C, Reeves GM, Reazer J, Postolache TT. Dopamine–prolactin pathway potentially contributes to the schizophrenia and type 2 diabetes comorbidity. *Transl Psychiatry* (2016) 6(4):e785. doi:10.1038/tp.2016.50
100. Poulton AS, Hibbert EJ, Champion BL, Nanan RKH. Stimulants for the control of hedonic appetite. *Front Pharmacol* (2016) 7:105. doi:10.3389/fphar.2016.00105
101. Volkow ND, Wang G-J, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci* (2011) 15(1):37–46. doi:10.1016/j.tics.2010.11.001
102. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* (2001) 357:354–7. doi:10.1016/S0140-6736(00)03643-6
103. Baik J-H. Dopamine signaling in food addiction: role of dopamine D2 receptors. *BMB Rep* (2013) 46(11):519–26. doi:10.5483/BMBRep.2013.46.11.207
104. Fornaro M, Solmi M, Perna G, De Berardis D, Veronese N, Orsolini L, et al. Lisdexamfetamine in the treatment of moderate-to-severe binge eating disorder in adults: systematic review and exploratory meta-analysis of publicly available placebo-controlled, randomized clinical trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* (2016) 12:1827–36. doi:10.2147/NDT.S109637
105. Lasser RA, Dirks B, Nasrallah H, Kirsch C, Gao J, Pucci ML, et al. Adjunctive lisdexamfetamine dimesylate therapy in adult outpatients with predominant negative symptoms of schizophrenia: open-label and randomized-withdrawal phases. *Neuropsychopharmacology* (2013) 38(11):2140–9. doi:10.1038/npp.2013.111
106. Meister B, Gömüç B, Suarez E, Ishii Y, Dürr K, Gillberg L. Hypothalamic proopiomelanocortin (POMC) neurons have a cholinergic phenotype. *Eur J Neurosci* (2006) 24(10):2731–40. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.05157.x
107. Jo Y-H, Talmage DA, Role LW. Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J Neurobiol* (2002) 53(4):618–32. doi:10.1002/neu.10147
108. Zhou W-L, Gao X-B, Picciotto MR. Acetylcholine acts through nicotinic receptors to enhance the firing rate of a subset of hypocretin neurons in the mouse hypothalamus through distinct presynaptic and postsynaptic mechanisms. *eNeuro* (2015) 2(1). doi:10.1523/ENEURO.0052-14.2015
109. Rodriguez-Diaz R, Dando R, Jacques-Silva MC, Fachado A, Molina J, Abdulreda MH, et al. Alpha cells secrete acetylcholine as a non-neuronal paracrine signal priming human beta cell function. *Nat Med* (2011) 17(7):888–92. doi:10.1038/nm.2371

110. Yoshikawa H, Hellström-Lindahl E, Grill V. Evidence for functional nicotinic receptors on pancreatic beta cells. *Metabolism* (2005) 54(2):247–54. doi:10.1016/j.metabol.2004.08.020
111. Bymaster FP, Felder CC, Tzavara E, Nomikos GG, Calligaro DO, Mckinzie DL. Muscarinic mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2003) 27(7):1125–43. doi:10.1016/j.pnpbp.2003.09.008
112. Bajaj M. Nicotine and insulin resistance: when the smoke clears. *Diabetes* (2012) 61(12):3078–80. doi:10.2337/db12-1100
113. Rao AA, Sridhar GR, Das UN. Elevated butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase may predict the development of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* (2007) 69(6):1272–6. doi:10.1016/j.mehy.2007.03.032
114. Chen VP, Gao Y, Geng L, Parks RJ, Pang Y-P, Brimijoin S. Plasma butyrylcholinesterase regulates ghrelin to control aggression. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2015) 112(7):2251–6. doi:10.1073/pnas.142153611
115. Marrero MB, Lucas R, Salet C, Hauser TA, Mazurov A, Lippiello PM, et al. An alpha7 nicotinic acetylcholine receptor-selective agonist reduces weight gain and metabolic changes in a mouse model of diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* (2010) 332(1):173–80. doi:10.1124/jpet.109.154633
116. Meyer JM, Cummings MA, Proctor G, Stahl SM. Psychopharmacology of persistent violence and aggression. *Psychiatr Clin North Am* (2016) 39(4):541–56. doi:10.1016/j.psc.2016.07.012
117. Figiel G, Sadowsky C. A systematic review of the effectiveness of rivastigmine for the treatment of behavioral disturbances in dementia and other neurological disorders. *Curr Med Res Opin* (2008) 24(1):157–66. doi:10.1185/030079908x260961
118. Brimijoin S, Chen VP, Pang Y-P, Geng L, Gao Y. Physiological roles for butyrylcholinesterase: a BChE-ghrelin axis. *Chem Biol Interact* (2016) 259(Pt B):271–5. doi:10.1016/j.cbi.2016.02.013
119. Maier C, Schaller G, Buranyi B, Luger A. The cholinergic system controls ghrelin release and ghrelin-induced growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* (2004) 89(9):4729–33. doi:10.1210/jc.2004-0656
120. Shen M, Jiang C, Liu P, Wang F, Ma L. Mesolimbic leptin signaling negatively regulates cocaine-conditioned reward. *Transl Psychiatry* (2016) 6:e972. doi:10.1038/tp.2016.223
121. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res* (2014) 56(4):371–81. doi:10.1111/jpi.12137
122. Haller G, Kapoor M, Budde J, Xuei X, Edenberg H, Nurnberger J, et al. Rare missense variants in CHRN3 and CHRNA3 are associated with risk of alcohol and cocaine dependence. *Hum Mol Genet* (2014) 23(3):810–9. doi:10.1093/hmg/ddt463
123. Kamens HM, Corley RP, Richmond PA, Darlington TM, Dowell R, Hopfer CJ, et al. Evidence for association between low frequency variants in CHRNA6/CHRN3 and antisocial drug dependence. *Behav Genet* (2016) 46(5):693–704. doi:10.1007/s10519-016-9792-4
124. Fleisher C, McGough J. Sofnicline: a novel nicotinic acetylcholine receptor agonist in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Investig Drugs* (2014) 23(8):1157–63. doi:10.1517/13543784.2014.934806
125. Liu H, Fu W, Wetter J, Xu H, Guan Z, Stuart P. Metabolism and disposition of ABT-894, a novel $\alpha 4\beta 2$ neuronal acetylcholine receptor agonist, in mice and monkeys. *Xenobiotica* (2014) 44(6):531–40. doi:10.3109/00498254.2013.855836
126. Rowbotham MC, Arslanian A, Nothaft W, Duan WR, Best AE, Pritchett Y, et al. Efficacy and safety of the $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptor agonist ABT-894 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* (2012) 153(4):862–8. doi:10.1016/j.pain.2012.01.009
127. Martínez de Morentin PB, Whittle AJ, Fernø J, Nogueiras R, Diéguez C, Vidal-Puig A, et al. Nicotine induces negative energy balance through hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Diabetes* (2012) 61(4):807–17. doi:10.2337/db11-1079
128. Kageyama H, Takenoya F, Shiba K, Shioda S. Neuronal circuits involving ghrelin in the hypothalamus-mediated regulation of feeding. *Neuropeptides* (2010) 44(2):133–8. doi:10.1016/j.npep.2009.11.010
129. Ghigo E, Broglio F, Arvat E, Maccario M, Papotti M, Muccioli G. Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and/or an orexigenic factor. *Clin Endocrinol* (2005) 62:1–17. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02160.x

- 130. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance – a hypothalamic perspective. *Endocrinology* (2001) 142:4163–9. doi:10.1210/en.142.10.4163
- 131. Montastruc F, Palmaro A, Bagheri H, Schmitt L, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Role of serotonin 5-HT2C and histamine H1 receptors in anti-psychotic-induced diabetes: a pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in VigBase. *Eur Neuropsychopharmacol* (2015) 25(10):1556–65. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.07.010
- 132. Huang F, Dong J, Kong J, Wang H, Meng H, Spaeth RB, et al. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on impaired glucose tolerance: a pilot randomized study. *BMC Complement Altern Med* (2014) 14:203. doi:10.1186/1472-6882-14-203
- 133. Pini A, Obara I, Battell E, Chazot PL, Rosa AC. Histamine in diabetes: is it time to reconsider? *Pharmacol Res* (2016) 111:316–24. doi:10.1016/j.phrs.2016.06.021
- 134. Deng C, Weston-Green K, Huang XF. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2010) 34:1–4. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.11.009
- 135. Masaki T, Chiba S, Yasuda T, Noguchi H, Kakuma T, Watanabe T, et al. Involvement of hypothalamic histamine H1 receptor in the regulation of feeding rhythm and obesity. *Diabetes* (2004) 53(9):2250–60. doi:10.2337/diabetes.53.9.2250
- 136. Barak N, Greenway FL, Fujioka K, Aronne LJ, Kushner RF. Effect of histaminergic manipulation on weight in obese adults: a randomized placebo controlled trial. *Int J Obes (Lond)* (2008) 32(10):1559–65. doi:10.1038/ijo.2008.135
- 137. Ali AH, Yanoff LB, Stern EA, Akomeah A, Courville A, Kozlosky M, et al. Acute effects of betahistine hydrochloride on food intake and appetite in obese women: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* (2010) 92(6):1290–7. doi:10.3945/ajcn.110.001586
- 138. Lian J, Huang XF, Pai N, Deng C. Preventing olanzapine-induced weight gain using betahistine: a study in a rat model with chronic olanzapine treatment. *PLoS One* (2014) 9(8):e104160. doi:10.1371/journal.pone.0104160
- 139. Sadek B, Khanian SS, Ashoor A, Prytkova T, Ghattas MA, Atatreh N, et al. Effects of antihistamines on the function of human $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol* (2015) 746:308–16. doi:10.1016/j.ejphar.2014.10.046
- 140. Gotoh K, Fukagawa K, Fukagawa T, Noguchi H, Kakuma T, Sakata T, et al. Hypothalamic neuronal histamine mediates the thyrotropin-releasing hormone-induced suppression of food intake. *J Neurochem* (2007) 103(3):1102–10. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.04802.x
- 141. Yoshimatsu H, Itateyama E, Kondou S, Tajima D, Himeno K, Hidaka S, et al. Hypothalamic neuronal histamine as a target of leptin in feeding behavior. *Diabetes* (1999) 48(12):2286–91. doi:10.2337/diabetes.48.12.2286
- 142. Parks GS, Olivas ND, Ikrar T, Sanathara NM, Wang L, Wang Z, et al. Histamine inhibits the melanin-concentrating hormone system: implications for sleep and arousal. *J Physiol* (2014) 592(10):2183–96. doi:10.1113/jphysiol.2013.268771
- 143. Igawa H, Takahashi M, Kakegawa K, Kina A, Ikoma M, Aida J, et al. Melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonists lacking an aliphatic amine: synthesis and structure-activity relationships of novel 1-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)pyridin-2(1H)-one derivatives. *J Med Chem* (2016) 59(3):1116–39. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01704
- 144. Henry MB, Zheng S, Duan C, Patel B, Vassileva G, Sondey C, et al. Antidiabetic properties of the histamine H3 receptor protean agonist proxyfan. *Endocrinology* (2011) 152(3):828–35. doi:10.1210/en.2010-0757
- 145. Rao AU, Shao N, Aslanian RG, Chan TY, Degrado SJ, Wang L, et al. Discovery of a potent thiazole class of histamine H3 receptor antagonist for the treatment of diabetes. *ACS Med Chem Lett* (2012) 3(3):198–202. doi:10.1021/ml200250t
- 146. Cacabelos R. Histamine: the missing link in the pathogenesis of some brain disorders. *J Clin Exp Neuroimmunol* (2016) 1:103. doi:10.4172/jceni.1000103
- 147. Mahmood D. Histamine H3 receptors and its antagonism as a novel mechanism for antipsychotic effect: a current preclinical & clinical perspective. *Int J Health Sci* (2016) 10(4):564–75.
- 148. Vohora D, Bhowmik M. Histamine H3 receptor antagonists/inverse agonists on cognitive and motor processes: relevance to Alzheimer's disease, ADHD, schizophrenia, and drug abuse. *Front Syst Neurosci* (2012) 6:72. doi:10.3389/fnysys.2012.00072

149. Ellenbroek BA. Histamine H3 receptors, the complex interaction with dopamine and its implications for addiction. *Br J Pharmacol* (2013) 170(1):46–57. doi:10.1111/bph.12221
150. Lethbridge NL, Chazot PL. Ligand autoradiographical quantification of histamine H3 receptor in human dementia with Lewy bodies. *Pharmacol Res* (2016) 113(Pt A):245–56. doi:10.1016/j.phrs.2016.08.034
151. Esbenshade TA, Browman KE, Bitner RS, Strakhova M, Cowart MD, Brioni JD. The histamine H3 receptor: an attractive target for the treatment of cognitive disorders. *Br J Pharmacol* (2008) 154(6):1166–81. doi:10.1038/bjp.2008.147
152. Weisler RH, Pandina GJ, Daly EJ, Cooper K, Gassmann-Mayer C; 31001074-ATT2001 Study Investigators. Randomized clinical study of a histamine H3 receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* (2012) 26(5):421–34. doi:10.2165/11631990-000000000-00000
153. Guenther PM, Casavale KO, Reedy J, Kirkpatrick SI, Hiza HA, Kuczynski KJ, et al. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2010. *J Acad Nutr Diet* (2013) 113(4):569–80. doi:10.1016/j.jand.2012.12.016
154. Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Tabak AG, Jokela M, Virtanen M, Ferrie JE, et al. Overall diet history and reversibility of the metabolic syndrome over 5 years: the Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes Care* (2010) 33(11):2339–41. doi:10.2337/dc09-2200
155. Wu PY, Huang CL, Lei WS, Yang SH. Alternative health eating index and the dietary guidelines from American Diabetes Association both may reduce the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. *J Hum Nutr Diet* (2016) 29(3):363–73. doi:10.1111/jhn.12317
156. Sánchez-Villegas A, Henríquez-Sánchez P, Ruiz-Canela M, Lahortiga F, Molero P, Toledo E, et al. A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project. *BMC Med* (2015) 13:197. doi:10.1186/s12916-015-0428-y
157. Ozawa M, Shipley M, Kivimaki M, Singh-Manoux A, Brunner EJ. Dietary pattern, inflammation and cognitive decline: the Whitehall II prospective cohort study. *Clin Nutr* (2016). doi:10.1016/j.clnu.2016.01.013
158. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* (2006) 444:1027–31. doi:10.1038/nature05414
159. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* (2009) 457(7228):480–4. doi:10.1038/nature07540
160. Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K, Ross PR, Shanahan F, O'Toole PW, et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. *Gut Microbes* (2012) 3(3):186–202. doi:10.4161/gmic.20168
161. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol* (2014) 5:190. doi:10.3389/fmicb.2014.00190
162. Yang T, Santisteban MM, Rodríguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* (2015) 65(6):1331–40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315
163. Davey KJ, Cotter PD, O'Sullivan O, Crispie F, Dinan TG, Cryan JF, et al. Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat. *Transl Psychiatry* (2013) 3(10):e309. doi:10.1038/tp.2013.83
164. Xiang Y-Q, Zheng W, Wang S-B, Yang X-H, Cai D-B, Ng CH, et al. Adjunctive minocycline for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* (2017) 27(1):8–18. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.11.012
165. Morgan AP, Crowley JJ, Nonneman RJ, Quackenbush CR, Miller CN, Ryan AK, et al. The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse. *PLoS One* (2014) 9(12):e115225. doi:10.1371/journal.pone.0115225
166. Bagra SM, Weidemann BJ, Castro AN, Walsh JW, deLeon O, Burnett CM, et al. Risperidone-induced weight gain is mediated through shifts in the gut microbiome and suppression of energy expenditure. *EBioMedicine* (2015) 2(11):1725–34. doi:10.1016/j.ebiom.2015.10.018
167. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol* (2015) 6(4):110–9. doi:10.4291/wjgp.v6.i4.110

168. Simpson HL, Campbell BJ. Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther* (2015) 42(2):158–79. doi:10.1111/apt.13248
169. Den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* (2013) 54(9):2325–40. doi:10.1194/jlr.R036012
170. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun* (2014) 5:3611. doi:10.1038/ncomms4611
171. MacFabe DF. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis* (2015) 26:28177. doi:10.3402/mehd.v26.28177
172. Suyama S, Maekawa F, Maejima Y, Kubota N, Kadowaki T, Yada T. Glucose level determines excitatory or inhibitory effects of adiponectin on arcuate POMC neuron activity and feeding. *Sci Rep* (2016) 6:30796. doi:10.1038/srep30796
173. Sun J, Gao Y, Yao T, Huang Y, He Z, Kong X, et al. Adiponectin potentiates the acute effects of leptin in arcuate POMC neurons. *Mol Metab* (2016) 5(10):882–91. doi:10.1016/j.molmet.2016.08.007
174. Bartoli F, Crocchio C, Clerici M, Carrà G. Second-generation antipsychotics and adiponectin levels in schizophrenia: a comparative meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* (2015) 25(10):1767–74. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.06.011
175. Bai YM, Chen TT, Yang WS, Chi YC, Lin CC, Liou YJ, et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: a cohort study. *Schizophr Res* (2009) 111(1–3):1–8. doi:10.1016/j.schres.2009.03.014
176. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* (2006) 116(7):1784–92. doi:10.1172/JCI29126
177. Bruce CR, Mertz VA, Heigenhauser GJ, Dyck DJ. The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin-stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle from obese subjects. *Diabetes* (2005) 54(11):3154–60. doi:10.2337/diabetes.54.11.3154
178. Silva FM, de Almeida JC, Feoli AM. Effect of diet on adiponectin levels in blood. *Nutr Rev* (2011) 69(10):599–612. doi:10.1111/j.1753-4887.2011.00414.x
179. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients* (2013) 5(4):1417–35. doi:10.3390/nu5041417
180. Henderson DC, Borba CP, Daley TB, Boxill R, Nguyen DD, Culhane MA, et al. Dietary intake profile of patients with schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* (2006) 18(2):99–105. doi:10.1080/10401230600614538
181. Gutiérrez-Díaz I, Fernández-Navarro T, Sánchez B, Margolles A, González S. Mediterranean diet and faecal microbiota: a transversal study. *Food Funct* (2016) 7(5):2347–56. doi:10.1039/c6fo00105j
182. Chang LC, Huang KC, Wu YW, Kao HL, Chen CL, Lai LP, et al. The clinical implications of blood adiponectin in cardiometabolic disorders. *J Formos Med Assoc* (2009) 108(5):353–66. doi:10.1016/S0929-6646(09)60079-6
183. Papatheanasopoulos A, Camilleri M. Dietary fiber supplements: effects in obesity and metabolic syndrome and relationship to gastrointestinal functions. *Gastroenterology* (2010) 138(1):e1–2. doi:10.1053/j.gastro.2009.11.045
184. Lyon MR, Kacinik V. Is there a place for dietary fiber supplements in weight management? *Curr Obes Rep* (2012) 1(2):59–67. doi:10.1007/s13679-012-0016-9
185. Xiao JB, Högger P. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: current insights and future perspectives. *Curr Med Chem* (2015) 22(1):23–38. doi:10.2174/0929867321666140706130807
186. Trebatícká J, Ďuračková Z. Psychiatric disorders and polyphenols: can they be helpful in therapy? *Oxid Med Cell Longev* (2015) 2015:248529. doi:10.1155/2015/248529
187. Dueñas M, Muñoz-González I, Cueva C, Jiménez-Girón A, Sánchez-Patán F, Santos-Buelga C, et al. A survey of modulation of gut microbiota by dietary polyphenols. *Biomed Res Int* (2015) 2015:850902. doi:10.1155/2015/850902
188. Catoire M, Kersten S. The search for exercise factors in humans. *FASEB J* (2015) 29(5):1615–28. doi:10.1096/fj.14-263699
189. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone* (2015) 80:115–25. doi:10.1016/j.bone.2015.02.008
190. Wueest S, Item F, Boyle CN, Jirkof P, Cesarovic N, Ellingsgaard H, et al. Interleukin-6 contributes to early fasting-induced free fatty acid mobilization in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2014) 306(11):R861–7. doi:10.1152/ajpregu.00533.2013

191. Oropeza D, Jouvet N, Bouyekdan K, Perron G, Ringuette LJ, Philipson LH, et al. PGC-1 coactivators in β -cells regulate lipid metabolism and are essential for insulin secretion coupled to fatty acids. *Mol Metab* (2015) 4(11):811–22. doi:10.1016/j.molmet.2015.08.001
192. Van Leusden JWR, Sellaro R, Colzato LS. Transcutaneous vagal nerve stimulation (tVNS): a new neuromodulation tool in healthy humans? *Front Psychol* (2015) 6:102. doi:10.3389/fpsyg.2015.00102
193. Kanaley JA, Gouloupoulou S, Franklin R, Baynard T, Carhart RL Jr, Weinstock RS, et al. Exercise training improves hemodynamic recovery to isometric exercise in obese men with type 2 diabetes but not in obese women. *Metabolism* (2012) 61(12):1739–46. doi:10.1016/j.metabol.2012.07.014
194. Rohhani-Shirazi Z, Barzintaj F, Salimifard MR. Comparison the effects of two types of therapeutic exercises Frenkele vs. Swiss ball on the clinical balance measures in patients with type II diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Syndr* (2016). doi:10.1016/j.dsx.2016.08.020
195. Sà-Caputo Dda C, Ronikeili-Costa P, Carvalho-Lima RP, Bernardo LC, Bravo-Monteiro MO, Costa R, et al. Whole body vibration exercises and the improvement of the flexibility in patient with metabolic syndrome. *Rehabil Res Pract* (2014) 2014:628518. doi:10.1155/2014/628518
196. Cerrillo-Urbina AJ, García-Hermoso A, Sánchez-López M, Pardo-Guijarro MJ, Santos Gómez JL, Martínez-Vizcaino V. The effects of physical exercise in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Child Care Health Dev* (2015) 41(6):779–88. doi:10.1111/cch.12255
197. Malchow B, Reich-Erkelenz D, Oertel-Knöchel V, Keller K, Hasan A, Schmitt A, et al. The effects of physical exercise in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2013) 263(6):451–67. doi:10.1007/s00406-013-0423-2
198. Smith MA, Lynch WJ. Exercise as a potential treatment for drug abuse: evidence from preclinical studies. *Front Psychiatry* (2011) 2:82. doi:10.3389/fpsyg.2011.00082
199. Vidoni ED, Van Sciver A, Johnson DK, He J, Honea R, Haines B, et al. A community-based approach to trials of aerobic exercise in aging and Alzheimer's disease. *Contemp Clin Trials* (2012) 33(6):1105–16. doi:10.1016/j.cct.2012.08.002
200. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2009) 32(Suppl 2):S157–63. doi:10.2337/dc09-S302
201. Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther* (2012) 136(1):82–93. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.07.006
202. Young SN. The effect of raising and lowering tryptophan levels on human mood and social behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* (2013) 368(1615):20110375. doi:10.1098/rstb.2011.0375
203. Mosenko V, Bert B, Beis D, Matthes S, Fink H, Bader M, et al. Exaggerated aggression and decreased anxiety in mice deficient in brain serotonin. *Transl Psychiatry* (2012) 2(5):e122. doi:10.1038/tp.2012.44
204. Marsh DM, Dougherty DM, Moeller FG, Swann AC, Spiga R. Laboratory-measured aggressive behavior of women: acute tryptophan depletion and augmentation. *Neuropsychopharmacology* (2002) 26(5):660–71. doi:10.1016/S0893-133X(01)00369-4
205. Myint AM. Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders. *FEBS J* (2012) 279(8):1375–85. doi:10.1111/j.1742-4658.2012.08551.x
206. Beggiano S, Antonelli T, Tomasini MC, Tanganelli S, Fuxe K, Schwarcz R, et al. Kynurenic acid, by targeting $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors, modulates extracellular GABA levels in the rat striatum in vivo. *Eur J Neurosci* (2013) 37(9):1470–7. doi:10.1111/ejn.12160
207. Mudry JM, Alm PS, Erhardt S, Gojny M, Fritz T, Caidahl K, et al. Direct effects of exercise on kynurenine metabolism in people with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* (2016) 32(7):754–61. doi:10.1002/dmrr.2798
208. Olsson SK, Samuelsson M, Saetre P, Lindström L, Jönsson EG, Nordin C, et al. Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of patients with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* (2010) 35(3):195–9. doi:10.1503/jpn.090180
209. Cho HS, Baek DJ, Baek SS. Effect of exercise on hyperactivity, impulsivity and dopamine D2 receptor expression in the substantia nigra and striatum of spontaneous hypertensive rats. *J Exerc Nutrition Biochem* (2014) 18(4):379–84. doi:10.5717/jenb.2014.18.4.379
210. Herculano-Houzel S. Scaling of brain metabolism with a fixed energy budget per neuron: implications for neuronal activity, plasticity and evolution. *PLoS One* (2011) 6(3):e17514. doi:10.1371/journal.pone.0017514