

The development of the Metabolic-associated Fatty Liver Disease during pharmacotherapy of mental disorders - a review

Rozwój metabolicznego stłuszczenia wątroby podczas farmakoterapii
zaburzeń psychicznych – przegląd literatury

Jakub Krzysztof Rogalski¹ ABDEF <https://orcid.org/0000-0002-7322-4844>,

Aleksandra Subdys¹ ABDEF, <https://orcid.org/0000-0002-1577-9948>,

Oliwia Ewa Gawlik-Kotelnicka² ADEF <https://orcid.org/0000-0003-1398-3117>,

¹Medical Faculty, Medical University of Lodz, Poland

² Department of Affective and Psychotic Disorders, Medical University of Lodz, Poland

Abstract

Introduction: Metabolic-associated Fatty Liver Disease (MAFLD) is a term for Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) that highlights its association with components of the Metabolic Syndrome (MetS). MAFLD is becoming a clinically significant problem due to its increasing role in the pathogenesis of cryptogenic cirrhosis of the liver.

Material and methods: The resulting work is a review of the most important information on the risk of MAFLD development in the context of the use of particular groups of psychotropic drugs. The study presents the epidemiology, with particular emphasis on the population of psychiatric patients, pathophysiology and scientific reports analyzing the effect of the psychotropic medications on MAFLD development.

Results: The drugs that can have the greatest impact on the development of MAFLD are atypical antipsychotics, especially olanzapine, and mood stabilizers (MS) - valproic acid (VPA). Their effect is indirect, mainly through dysregulation of organism's carbohydrate and lipid metabolism.

Conclusions: The population of psychiatric patients is particularly vulnerable to the development of MAFLD. At the root of this disorder lies the specificity of mental disorders, improper dietary habits, low level of physical activity and tendency to addictions. Also, the negative impact of the psychotropic drugs on the systemic metabolism indirectly contributes to the development of MAFLD. In order to prevent fatty liver disease, it is necessary to monitor metabolic and liver parameters regularly, and patients should be screened by ultrasound examination of the liver. There are also important preventive actions from the medical professionals, including education of patients and sensitizing to healthy lifestyle.

Keywords: insulin resistance, antipsychotic medication, metabolic-associated fatty liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome

Streszczenie

Wstęp: Metaboliczna stłuszczeniowa choroba wątroby (Metabolic-associated Fatty Liver Disease, MAFLD) jest pojęciem wprowadzonym dla niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD), które podkreśla jej związek ze składowymi zespołu metabolicznego (Metabolic Syndrome, MetS). MAFLD staje się istotnym klinicznie problemem ze względu na swój coraz większy udział w patogenezie kryptogennej marskości wątroby.

Materiał i metody: Powstała praca jest przeglądem najistotniejszych informacji na temat ryzyka rozwoju MAFLD w kontekście stosowania poszczególnych grup leków psychotropowych. Przedstawiono epidemiologię, ze szczególnym zwróceniem uwagi na populację osób leczonych psychiatrycznie, patofizjologię oraz doniesienia naukowe analizujące wpływ poszczególnych leków psychotropowych na rozwój MAFLD.

Wyniki: Lekami, które w największym stopniu mogą mieć wpływ na rozwój MAFLD są atypowe leki przeciwpsychotyczne, szczególnie olanzapina, oraz stabilizatory nastroju - głównie kwas walproinowy. Ich działanie jest pośrednie i polega na dysregulacji gospodarki węglowodanowej i lipidowej organizmu.

Wnioski: Populacja osób leczonych psychiatrycznie jest szczególnie narażona na rozwój MAFLD. U podłoża tego zaburzenia leży sama specyfika chorób psychicznych, nieprawidłowe żywienie, niski poziom aktywności fizycznej, czy skłonność do uzależnień. Również negatywny wpływ stosowanych leków psychotropowych na metabolizm ustrojowy przyczynia się pośrednio do rozwoju MAFLD. W celu prewencji stłuszczenia wątroby należy regularnie kontrolować parametry metaboliczne i wątrobowe, a także poddawać pacjentów przesiewowemu badaniu USG wątroby. Istotne są również działania profilaktyczne ze strony specjalistów, obejmujące edukację pacjentów i uwrażliwianie ich na prawidłowy styl życia.

Słowa kluczowe: insulinooporność, leki przeciwpsychotyczne, metaboliczne stłuszczenie wątroby, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, zespół metaboliczny

Introduction

The psychiatric patient population is characterized by an increased, compared to a general population, risk of cardiovascular events, the development of Metabolic Syndrome (MetS) and Metabolic-associated Fatty Liver Disease (MAFLD), which is often treated as the hepatic manifestation of MetS [1,2]. In the mentally ill population, the development of metabolic disorders may probably be caused by the very specificity of the disease itself, improper dietary habits, including excessive energy value of the diet, and low level of physical activity. Moreover, a tendency to addiction to nicotine, alcohol or other psychoactive substances, non-compliance with medical recommendations, lack of diagnostics and, consequently, inappropriate treatment may also contribute [1,3–5]. Some medications, including psychotropic drugs, may increase the risk of metabolic problems, contributing to the development of MAFLD.

Materials and methods

The article is a review of the currently available literature from 1996 to 2022, focusing on the influence of pharmacotherapy of mental disorders on the development of MAFLD. Google Scholar, Medline, Pubmed and Science Direct databases were used to search for literature, using the following keywords: insulin resistance, psychotropic drugs, lipogenesis, Metabolic-associated Fatty Liver Disease, Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Metabolic Syndrome.

What are Metabolic-associated Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease?

MAFLD is an acronym proposed for the most common chronic liver disease, former Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), which emphasizes its relationship with metabolic factors, especially abdominal obesity, as well as other components of MetS (tab. 1) [6]. Most of the articles and studies we referred to, were still based on an older definition, so the above acronyms will be used interchangeably.

The definition of NAFLD distinguishes between Non-

Table 1. The International Diabetes Federation criteria of the Metabolic Syndrome [6].

central obesity (defined with ethnicity specific values, for Europids – waist circumference ≥ 94 cm for men and ≥ 80 cm for women)
plus any two of the following four factors:
raised triglycerides ≥ 150 mg/dl (>1.7 mmol/l) or specific pharmacological treatment
reduced HDL cholesterol <1.0 mmol/l (<40 mg/dl) in men and <1.3 mmol/l (<50 mg/dl) in women or specific pharmacological treatment
raised blood pressure: systolic blood pressure ≥ 130 and/or diastolic blood pressure ≥ 85 mm Hg or specific pharmacological treatment of previously diagnosed hypertension
raised fasting plasma glucose ≥ 100 mg/dl (≥ 5.6 mmol/l) or previously diagnosed type 2 diabetes

HDL – high-density lipoprotein

alcoholic Fatty Liver (NAFL) and Non-alcoholic Steatosis (NASH). NAFL is large-droplet steatosis of hepatocytes, with possible lobular or portal inflammation. NASH is steatosis that occurs with chronic, progressive hepatitis and balloon degeneration of hepatocytes, which may be accompanied by the process of fibrosis. NAFLD, causing fibrosis and cirrhosis of the liver, may lead to the development of hepatocellular carcinoma (HCC) [7,8]. In addition to liver cancer, NAFLD is associated with an increased risk of developing uterine, stomach, pancreatic and colon tumors [9].

According to the definition, for the diagnosis of NAFLD, it is necessary to demonstrate fat accumulation in 5% of hepatocytes by histological examination or $>5.6\%$ of the fat content of the liver in imaging studies such as proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) or magnetic resonance imaging with phase contrast (MRI). To make a diagnosis of NAFLD, other causes of the secondary fatty liver should also be excluded, including steatosis caused by excessive alcohol consumption, taking medications that can cause steatosis or hereditary monogenic disease [3,8].

The following diagnostic criteria were proposed for the MAFLD diagnosis:

- the demonstration of the fatty liver features in the histopathological examination or imaging tests or the presence of biomarkers in the blood
- meeting at least 1 of 3 criteria: overweight/obesity, type 2 diabetes or the presence of at least two metabolic risk factors (tab. 2) [10].

Table 2. Metabolic risk factors are defined as the presence of at least two of the following criteria [10]:

• Waist circumference $\geq 102/88$ cm in Caucasian men/women or $\geq 90/80$ cm in Asian men/women
• Blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or specific drug treatment
• Plasma triglycerides ≥ 150 mg/dl (≥ 1.70 mmol/l) or specific drug treatment
• Plasma high density lipoprotein-cholesterol (HDL cholesterol) < 40 mg/dl (< 1.0 mmol/l) for men and < 50 mg/dl (< 1.3 mmol/l) for women or specific drug treatment
• Prediabetes (i.e., fasting glucose levels 100 to 125 mg/dl [5.6 to 6.9 mmol/l], or 2-hour post-load glucose levels 140 to 199 mg/dl [7.8 to 11.0 mmol] or HbA1c 5.7% to 6.4% [39 to 47 mmol/mol])
• Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Score (HOMA-IR) ≥ 2.5
• Plasma levels of high-sensitivity C-reactive protein level (CRP) > 2 mg/l

HDL – high-density lipoprotein; HbA1c – glycosylated hemoglobin, type A1c

Patients who meet both the criteria for the diagnosis of MAFLD and alcohol use disorder (AUD), viral infections (HIV, HBV, or HCV), drug-induced liver injury (DILI) or autoimmune hepatitis (AIH) have the so-called dual etiology of the fatty liver disease [10,11].

The disease usually proceeds without symptoms. Less often it can be associated with noticeable fatigue or discomfort in the right upper quadrant of the abdomen. It can be diagnosed unexpectedly, during an ultrasound examination (USG) performed for another reason or based on elevated serum of alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) liver enzymes [8,12].

The MAFLD gold diagnostic standard remains a liver biopsy, but it is an invasive procedure, fraught with the risk of complications and expensive, which is why it is not routinely used in all patients [8,13]. Imaging tests are often used, and the gold standard is MRI, but in practice, USG is an easier, cheaper and basic examination [8,12–14].

Epidemiology of NAFLD

NAFLD is found in imaging studies in about 1/4

of the adult population and is diagnosed in patients of all ages. Before menopause, the prevalence is higher in men than in women. However, after 50–60 years of age, NAFLD occurs at a higher rate in women [15,16]. In the Ma et al. study, concerning the Asian population, a higher incidence of NAFLD was associated with schizophrenia and bipolar disorder to a greater extent than with other psychiatric disorders and also, like the above mental disorders, was correlated with the components of MetS [17]. In the population-cohort study, also in relation to the Asian population, Hsu et al. observed, that patients with schizophrenia showed significantly higher morbidity and incidence of chronic liver disease than general population, and diabetes was a risk factor for developing chronic liver disease in patients with schizophrenia [1]. In a meta-analysis conducted by Vancampfort et al., the population of patients with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder, and severe depressive disorder had a 1.58 times higher risk of developing MetS compared to the general population [18]. The results of the metaanalysis of observational studies obtained by Gu et al., indicate that people with NAFLD have a significantly increased risk of depression, compared to those without NAFLD. In addition, depressed patients had a significantly increased risk of developing NAFLD compared to non-depressed patients [19]. In the Godin et al. study, the incidence of NAFLD in patients with bipolar disorder was estimated at 28.4%, more often in men than in women. The Fatty Liver Index (FLI) was used for this, which is calculated from the body weight, waist circumference, triglyceride concentration, and serum gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP) level. Obtaining FLI score ≥ 60 indicates NAFLD. In the same study, the increased risk of having NAFLD was associated with current use of atypical antipsychotics or anxiolytics [20].

Pathophysiology of NAFLD

The mechanisms leading to the development of NAFLD are highly heterogeneous and in the pathogenesis of this disease, the role of hormones, diet, intestinal dysbiosis, liver inflammation, as well as genetic conditions are emphasized [21].

One of the independent risk factors for developing NAFLD is excessive body weight [22]. It plays a role not only in the initial stage leading to simple steatosis, but also in the progression to NASH and then to cirrhosis [23]. In this context, lipid disorders, lipo- and glucotoxicity, as well as adipokines secreted by adipose tissue, are emphasized [23–25].

Lipo- and glucotoxicity are two processes, on which hepatocytes are exposed to. They are associated with mitochondrial defects, endoplasmic reticulum dysfunction and oxidative stress [26,27]. In addition,

ectopic accumulation of toxic metabolites derived from triglycerides released from dysfunctional and insulin-resistant adipocytes results in activation of inflammatory pathways with subsequent fibrogenesis, liver cell dysfunction and lipoapoptosis [23,28,29]. These processes play a key role in the development of NAFLD – that is why a high-fat and carbohydrate-rich diet, also leading to obesity, predisposes to the development of NAFLD.

Adipose tissue and the adipokines it produces, also play an important role in the development of NAFLD. Excessive deposition of visceral adipose tissue accompanied by ischemia and hypoxia is associated with the influx of leukocytes and their deposition there, which leads to the development of inflammation and secretion of proinflammatory cytokines within it. Developing inflammation causes hormonal dysfunction, including impaired secretion of adipokines. Scientific reports indicate that in the case of patients with NAFLD, increased concentrations of resistin – adipokine acting antagonistically to insulin and proinflammatory on hepatic stellate cells – is observed [30–32]. Human studies have also shown reduced adiponectin concentrations in patients with NAFLD or NASH in comparison to control group, free from any liver disease [33]. The phenomenon is important because this adipokine improves hepatic and peripheral sensitivity of tissues to insulin, modulates gluconeogenesis processes in the liver and enhances the beta-oxidation process of free fatty acids in hepatocytes. Thus processes prevent excessive deposition of lipids in cells. Moreover, adiponectin has anti-inflammatory and immunomodulating impact and also inhibits fibrosis processes, which is important in the context of the inflammatory component in the pathogenesis of NAFLD [34]. The reduced concentration of leptin, which limits triglycerides deposition in hepatocytes, inhibits gluconeogenesis and hepatic lipogenesis, is also highlighted [35]. It has been proven that leptin, due to its direct relationship with body fat levels and insulin resistance, can be considered as an independent predictor of NAFLD and may promote advanced forms of the disease such as NASH and liver fibrosis [36].

Other cytokines that contribute to the development of NAFLD through their pro-inflammatory effects include Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α), Interleukin-1alpha (IL-1 α), Interleukin-6 (IL-6) [37,38]. In this context, it is also worth mentioning the role of the intestinal microbiota – patients with NAFLD have disturbed tight junctions between cells of the intestinal epithelium, which means that bacteria passing into the systemic circulation activate Toll-like Receptors (TLR), which in turn, results in the promotion of inflammatory processes and steatosis in the liver [39–41].

Additionally, developing hyperinsulinemia and

insulin resistance are important components of the pathogenesis of NAFLD – they lead to: abnormal release of fatty acids from adipose tissue by disrupting the lipolysis process taking place in its cells, reduced glycogen storage with increased gluconeogenesis in the liver, and also strengthen de novo lipogenesis pathways in the liver. All this results in increased intrahepatic lipid accumulation and very-low-density lipoprotein (VLDL) secretion into the systemic circulation. Hepatocytes then become unable to store neutral lipids, which exposes them to the lipotoxic effects of bioactive lipids. Lipotoxicity weakens insulin signaling, causes oxidative damage that promotes inflammation and fibrosis processes [21,42,43].

In the pathophysiology of NAFLD, pathways associated with Patatin-like Phospholipase Domain-containing Protein 3 (PNPLA3), also known as adiponutrin (ADPN), glucokinase regulator (GCKR), lysophospholipase like 1 (LYPLAL1), transmembrane 6-superfamily member 2 (TM6SF2) and protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B (PPP1R3B) also play an important role [44].

The significance of pharmacotherapy of mental disorders in the development of MAFLD

1. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) plays an important role in the regulation of homeostasis, glucose and lipid metabolism and bone density, as well as in the development of obesity or type 2 diabetes [45–47]. Animal studies indicate that pharmacological inhibition of 5-HT production results in weight reduction, improves glucose tolerance, increases the activity of adipocytes contained in brown adipose tissue and reduces lipogenesis [48].

It has also been shown that 5-HT is involved in the regulation of cell division, fibrogenesis, as well as in the pathogenesis of steatosis of the liver. Treatment with SSRIs, sertraline and fluvoxamine, activated Notch signaling, autophagy and induced steatosis in liver cancer cell lines [49]. The use of fluvoxamine in animal models, was associated with a shift in the metabolism of hepatocytes and adipocytes towards the synthesis of fatty acids, mainly by reducing phosphorylation of acetyl-CoA carboxylase (pACC) and protein phosphatase 2A (Ppp2A). This resulted in increased fat deposition in the liver and adipose tissue [50]. The use of paroxetine and sertraline may lead to an increased concentration of low-density lipoprotein (LDL-C) fraction, indirectly contributing to the development of NAFLD [51,52].

However, it is worth noting, that increased turnover of 5-HT alone does not cause the fatty liver disease, but in combination with a high-fat and fructose-rich diet, it can contribute to this process by activating phosphorylation of mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase [53].

2. Tricyclic antidepressants (TCA)

The results of studies examining effect of TCA on the NAFLD development are inconclusive.

On the one hand, through weight gain, as one of the side effects of TCA use, and subsequent metabolic disorders, these drugs may indirectly contribute to the development of NAFLD [54]. In a rat model, it has been shown that the use of amitriptyline can lead to large-bubble steatosis of hepatocytes in the peri-portal region [55]. In mice, doxepin in combination with a high-fat diet (HFD) contributed to weight gain, insulin resistance, increased serum triglycerides and liver enzymes levels, as well as fatty liver parameters [56].

There are also studies suggesting that imipramine, amitriptyline, or doxepin may inhibit the development of the fatty liver. Amitriptyline, by interfering with the metabolism of sphingolipids, and more precisely inhibiting the synthesis of sphingosine-1-phosphate (SIP) in macrophages – cells that play a key role in the pathogenesis of NAFLD – reduces the synthesis of proinflammatory cytokines in them and thus inhibits the development of NASH, as well as atherosclerosis. In addition, it also reduces insulin resistance [57]. Imipramine, modulating the metabolism of sphingolipids in hepatocytes, by inhibiting the activity of acid sphingomyelinase (ASMase), prevents from the alcohol-induced fatty liver disease [58]. Doxepin, by stimulating the synthesis of the mitochondrial protein – FAM3 metabolism regulating signaling molecule A (FAM3A) in hepatocytes, inhibits gluconeogenesis and lipogenesis, and lipid deposition in these cells, which prevents from the fatty liver. It is worth noting, however, that doxepin was not able to correct dysregulated glucose and lipid metabolism in FAM3A-deficient mice [59].

3. Other antidepressants

During mirtazapine therapy, weight gain and lipid disorders, mainly in the form of increased concentration of total cholesterol, are often observed, which may indirectly contribute to the development of NAFLD [54,60]. Antagonism towards 5-HT_{2A} receptors results in enhanced gluconeogenesis and decreased hepatic glucose uptake, as well as increased lipid accumulation in hepatocytes. Thus, it contributes to the deterioration of patients with already diagnosed NAFLD [61]. In addition, it is suggested that mirtazapine may be associated with the acute but reversible fatty liver [62].

Recent animal studies suggest, however, that the use of mirtazapine, in combination with HFD, may be associated with the reduction of weight, adipocyte hypertrophy, insulin levels in the blood, as well as a reduction in the degree of the fatty liver [63].

4. Mood stabilizers (MS)

4.1. Valproic acid (VPA)

Long-term VPA therapy is associated with side effects such as weight gain, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, as well as the development of MetS [64,65]. VPA may increase appetite and hunger by enhancing transmission dependent on gamma-aminobutyric acid (GABA) in hypothalamic pathways. In addition, affecting on the expression of genes such adipokines as resistin or Fasting-Induced Adipose Factor (FIAF) is also emphasized, which can lead to leptin and insulin resistance, and consequently to overweight and obesity [66–68].

Among the causes of hyperinsulinemia observed in the population of patients treated with VPA, processes such as:

- stimulation of pancreatic beta cells by GABA-ergic receptors,
- increase of oxidative stress by VPA and its metabolites and thus disruption of the functioning of pancreatic beta cells;
- modulation by VPA the sympathetic system response to blood glucose concentration,
- competition of metabolites of VPA with free fatty acids for mitochondrial oxidation pathways, are taken into consideration [39,69–75].

In the context of mitochondrial disorders in hepatocytes, it is worth emphasizing the fact that VPA interferes with the action of mitochondrial Permeability Transition Pore (mPTP), which is involved in necrosis, apoptosis and cell autophagy [76].

An increase of ghrelin, an orexigenic appetite-inducing hormone, was also observed in the initial phase of VPA treatment [77]. Reducing the adiponectin gene's expression in adipocytes and increasing the expression of the gene for its receptor in liver cells, it contributes to the dysregulation of the fatty acid oxidation process [78,79].

In the context of histopathological changes occurring in the liver under the influence of VPA treatment, both micro- and macrovesicular steatosis are observed [80].

Among the others commonly used antiepileptic drugs, VPA therapy has also been shown to have the highest risk and the highest prevalence of the fatty liver – 60.9% of VPA-treated patients demonstrated characteristics of the fatty liver disease on ultrasound measurement [81,82].

4.2. Carbamazepine (CBZ)

The number of publications evaluating the effect of CBZ on the risk of the development of the fatty liver disease is small [83]. Studies indicate that during CBZ therapy, there is an increase in body weight and, to a much greater extent than during VPA therapy, it comes to lipid profile disorders: an increase of total cholesterol and LDL-C and a decrease of high-density lipoprotein

(HDL-C), as well as an increase in GGTP and AST which may have an indirect impact on the development of NAFLD by idiosyncrasy [54,82,84]. It is known that the use of CBZ may lead to macrovesicular hepatic steatosis [80].

In the context of the effects of this drug on the liver, the most important aspect seems to be possible hepatotoxicity leading to hepatitis [85].

4.3. Lamotrigine (LTG)

Among the others commonly used antiepileptic drugs as MS, the use of LTG seems to be the safest in the context of the risk of the development of NAFLD, as it leads to a lower degree of weight gain and lipid metabolism disorders [54,82]. Also, as in the case of CBZ, the use of LTG is associated with the risk of hepatotoxicity and the development of DILI through idiosyncrasy [86,87].

4.4. Lithium

There is little scientific evidence of the use of lithium and the risk of NAFLD. Lithium therapy may be associated with weight gain and hypothyroidism, which can lead to glucose intolerance and dyslipidemia, and this may secondarily translate into the occurrence of the fatty liver [54,86,88].

5. Antipsychotic Drugs

Antipsychotics can damage the liver directly or lead to chronic liver disease as a result of metabolic disorders [1,89]. In an observational study conducted between 2014 and 2018 in China, Ma et al. noted the occurrence of NAFLD in 17.63% of patients hospitalized for mental disorders. Almost ¾ of them were treated with neuroleptics. The use of antipsychotic drugs was associated with a 1.46 times higher incidence of NAFLD compared to no use of neuroleptic [17].

5.1. Metabolic side effects of second-generation antipsychotics (SGA) and the risk of the development of MAFLD

Of all antipsychotics, metabolic disorders are the most typical side effects for olanzapine and clozapine. These medications have been also linked to the highest risk of MetS among SGA group [18,90]. In the Gautam and Meena prospective study, 11.66% of patients developed MetS after 4 months of treatment with SGA: risperidone, olanzapine or clozapine. MetS affected 23.3% of patients taking olanzapine, 13% of patients taking clozapine and 10% of patients taking risperidone [91].

Also other SGA can affect metabolism and liver function. In a prospective randomized trial, 25.1% of patients with schizophrenia and related psychiatric disorders who had been receiving aripiprazole, risperidone, quetiapine, or ziprasidone for 3 years, showed FLI ≥ 60 at the end of the follow-up period, which indicates steatosis of the liver [92,93].

Moreover, the effect of SGA on the development of

NAFLD has been also demonstrated in animal studies. In a study by Rostama et al., low-dose risperidone or olanzapine use in mice for 28 days led to the development of NAFLD compared to the control group, not receiving any neuroleptic [94]. In the study of Soliman et al., it was observed a very significant increase in weight, increased hepatic steatosis and histopathological changes in rat livers in the form of NAFLD in two groups of rats treated with olanzapine and aripiprazole, compared to the control group, not receiving any of SGA. The results were more significant in the olanzapine group [95]. In another study conducted by Isaacson et al., olanzapine itself increased the body weight of mice. It also caused steatosis and liver damage, even in the absence of an increase in food intake [96]. In an experimental study, Li et al. linked the mechanism of NAFLD development through olanzapine to the liver-specific protein apolipoprotein 5 (apoA5), which is a regulator of triglyceride metabolism. Administration of olanzapine to male mice resulted in significant hepatic steatosis in rodents in a dose-dependent manner at week 8. In this study, olanzapine, by increasing sortilin expression in vivo and in vitro, inhibited the secretion of apoA5 by the liver, resulting in the retention of this protein in hepatocytes and the development of NAFLD. In addition, higher plasma triglyceride concentrations were observed in the two study groups than in the control group, not receiving olanzapine. The group receiving a higher dose of olanzapine showed higher triglyceride concentrations [97].

5.2. The role of first-generation antipsychotic drugs in the development of MAFLD

The use of classic neuroleptics is not completely devoid of the risk of side effects associated with metabolism.

Treatment with haloperidol may be associated with weight gain in at least a quarter of patients, usually during the first to two years of treatment, which may consequently lead to NAFLD and be responsible for some cases of increased serum transaminase levels in patients [98]. However, compared to olanzapine, clozapine, and risperidone, haloperidol has less potential to induce MetS [91]. From the group of classic neuroleptics, chlorpromazine and thioridazine are associated with the highest risk of weight gain and impaired carbohydrate and / or lipid metabolism [90].

5.3. The use of antipsychotic drugs in already existing MAFLD

The use of SGA may also worsen existing MAFLD, as was demonstrated in separate studies for risperidone and clozapine.

Mice fed with HFD and to whom clozapine was administered, showed a 1.4 times greater fatty liver scores than mice taking only HFD [99].

Similar results were obtained in a study with mice on HFD, treated with risperidone, which had almost a 1.5 times higher fatty liver scores than the control group, only feeding with HFD [100].

5.4. Possible effect of neuroleptics on satiety and hunger hormones

In separate studies for clozapine and risperidone, an increase in serum leptin concentrations was associated with reduced leptin receptor concentration and increased food intake. Long-term use of both clozapine and risperidone leads to resistance to leptin, causing inhibition of leptin signaling, which under normal conditions should be associated with a decrease in appetite [99,100]. In the study of Perez-Iglesias et al., serum leptin and insulin levels, body weight and BMI, among patients taking haloperidol, olanzapine or risperidone for one year, were monitored. An increase in serum leptin levels was observed in 89% of patients, which was accompanied by an increase in insulin levels (fasting serum insulin levels) in 62.5% of patients, as well as an increase in BMI and a 7% increase in basal weight in 77.1% of patients. Authors of the same study also noticed an increase in the concentration of ghrelin, the hunger hormone, in the blood serum of patients taking haloperidol, olanzapine, or risperidone, which, the authors speculated, may play a

role in the mechanism of weight gain caused by the use of neuroleptics and indirectly contribute to the incidence of NAFLD [101].

Conclusions

When using psychotropic medications, it is worth taking into account the risk of the development of MAFLD. Such parameters as weight, BMI, waist circumference, fasting glucose, lipidogram, serum aminotransferase levels and blood pressure should be checked before initiation of treatment and be monitored regularly after starting therapy to reduce the risk of metabolic disorders and MetS. Patients should also be advised to have an appropriate diet, exercise more and to limit smoking or alcohol consumption.

In the context of the already diagnosed MAFLD, it should also be considered that many drugs used in psychiatry are metabolised by the liver, therefore, with its dysfunction, it may be necessary to reduce the doses of drugs.

Psychiatric patients are a group that may require a multidisciplinary approach and treatment of concomitant disorders such as MAFLD, MetS, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes and dyslipidemia.

Wstęp

Populacja pacjentów psychiatrycznych charakteryzuje się zwiększonym, w porównaniu z populacją ogólną, ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, rozwoju zespołu metabolicznego (Metabolic Syndrome, MetS) oraz metabolicznej stłuszczeniowej choroby wątroby (MAFLD, Metabolic-associated Fatty Liver Disease), która często bywa traktowana jako wątrobowa manifestacja MetS [1,2]. Do rozwoju zaburzeń metabolicznych w populacji osób chorujących psychicznie prawdopodobnie mogą przyczyniać się sama specyfika chorób, nieprawidłowe nawyki żywieniowe, w tym nadmierna wartość energetyczna diety, oraz niski poziom aktywności fizycznej. Ponadto skłonność do uzależnień od nikotyny, alkoholu i innych środków psychoaktywnych oraz niestosowanie się do zaleceń lekarskich, brak diagnostyki i, co za tym idzie, odpowiedniego leczenia również może mieć swój wkład [1,3-5]. Niektóre z leków, w tym psychotropowe, mogą zwiększać ryzyko pojawienia się problemów metabolicznych wpływając na pojawienie się MAFLD.

Opis metody

Artykuł stanowi przegląd aktualnie dostępnego

piśmiennictwa z lat 1996-2022, koncentrującego się na wpływie farmakoterapii zaburzeń psychicznych na rozwój MAFLD. Do wyszukania literatury użyto baz Google Scholar, Medline, Pubmed i Science Direct, wykorzystując następujące słowa kluczowe: insulinooporność, leki psychotropowe, lipogeneza, metaboliczna stłuszczeniowa choroba wątroby, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, zespół metaboliczny.

Czym jest Metaboliczne Stłuszczenie Wątroby oraz Niealkoholowe Stłuszczenie Wątroby?

MAFLD to nazwa zaproponowana dla najczęstszej przewlekłej choroby wątroby, czyli niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD), która podkreśla jej związek z czynnikami metabolicznymi, szczególnie z otyłością, a także innymi składowymi MetS (tab.1) [6]. Większość artykułów i badań, do których się odnosimy było jeszcze opartych na starszej definicji, więc powyższe akronimy będą stosowane zamiennie.

W definicji NAFLD rozróżnia się niealkoholowe stłuszczenie wątroby (Non-alcoholic Fatty Liver, NAFL) i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (Non-alcoholic steatosis, NASH). NAFL to stłuszczenie wielokropelkowe hepatocytów, z możliwym zapaleniem zrazikowym lub wrotnym. NASH to stłuszczenie

Tabela 1. Kryteria Zespołu Metabolicznego według International Diabetes Federation [6].

otyłość centralna (definiowana w zależności od pochodzenia etnicznego, u Europejczyków obwód talii 94 cm u mężczyzn i 80 cm u kobiet)
oraz dowolne dwa spośród dalej wymienionych czterech czynników:
podwyższone stężenie triglicerydów w osoczu ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,70$ mmol/l) lub swoiste leczenie farmakologiczne
obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL na czczo $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,3$ mmol/l (< 50 mg/dl) u kobiet lub swoiste leczenie farmakologiczne
podwyższone ciśnienie tętnicze: skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 130 mm Hg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 85 mm Hg lub swoiste leczenie farmakologiczne wcześniej rozpoznanego nadciśnienia
stężenie glukozy w osoczu na czczo ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l) lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2

HDL (high-density lipoprotein) – frakcja cholesterolu, lipoproteina, o wysokiej gęstości

przebiegające z przewlekłym, postępującym zapaleniem wątroby i zwyrodnieniem balonowatym hepatocytów, któremu może towarzyszyć proces włóknienia. NAFLD powodując zwłóknienie i marskość wątroby, może prowadzić do rozwoju raka wątrobowokomórkowego (hepatocellular carcinoma, HCC) [7,8]. Oprócz raka wątroby, NAFLD wiąże się z podwyższonym ryzykiem zachorowania na nowotwory macicy, żołądka, trzustki i okrężnicy [9].

Zgodnie z definicją, dla rozpoznania NAFLD konieczne jest wykazanie akumulacji tłuszczu w 5% hepatocytów w badaniu histologicznym lub $> 5,6\%$ zawartości tłuszczu w wątrobie w badaniach obrazowych, takich jak protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego lub rezonansie magnetycznym z kontrastowaniem faz. Aby postawić rozpoznanie NAFLD należy ponadto wykluczyć inne przyczyny wtórnego stłuszczenia wątroby, w tym stłuszczenie spowodowane nadmiernym spożywaniem alkoholu, przyjmowaniem leków powodujących stłuszczenie lub dziedziczną chorobą monogenową [3,8].

W diagnostyce MAFLD zaproponowano następujące kryteria diagnostyczne:

- wykazanie cech stłuszczenia wątroby w badaniu histopatologicznym lub obrazowym lub obecność biomarkerów we krwi
- jednoczesne spełnienie co najmniej 1 z 3 kryteriów: nadwaga/otyłość, cukrzyca typu 2 lub obecność minimum dwóch czynników ryzyka metabolicznego

(tab. 2) [10].

Tabela 2. Czynniki ryzyka metabolicznego, definiowane jako obecność co najmniej dwóch spośród poniższych kryteriów [10]:

Obwód talii ≥ 102 cm u mężczyzn rasy kaukaskiej i ≥ 88 cm u kobiet rasy kaukaskiej lub ≥ 90 cm u mężczyzn rasy azjatyckiej i ≥ 80 cm u kobiet rasy azjatyckiej
Ciśnienie krwi $\geq 130/85$ mmHg lub swoiste leczenie farmakologiczne
Stężenie triglicerydów w osoczu ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,70$ mmol/l) lub swoiste leczenie farmakologiczne
Stężenie HDL w osoczu < 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) u mężczyzn i < 50 mg/dl ($< 1,3$ mmol/l) u kobiet lub swoiste leczenie farmakologiczne
Stan przedcukrzycowy (stężenie glukozy w osoczu na czczo $100-125$ mg/dl [$5,6-6,9$ mmol/l] lub glikemia w 120. minucie doustnego testu obciążenia glukozą $140-199$ mg/dl [$7,8-11,0$ mmol/l] lub HbA1c $5,7-6,4\%$ [$39-47$ mmol/mol])
Wskaźnik Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) $\geq 2,5$
Poziom białka C-reaktywnego (CRP) w osoczu > 2 mg/l

HDL (high-density lipoprotein) – frakcja cholesterolu, lipoproteina, o wysokiej gęstości, HbA1c (glycosylated hemoglobin, type A1c) – hemoglobina glikowana typu A1c

Pacjenci, którzy spełniają zarówno kryteria dla rozpoznania MAFLD, jak i dla zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu (alcohol use disorder, AUD), infekcjami wirusowymi (HIV, HBV lub HCV), polekowym uszkodzeniem wątroby (drug-induced liver injury, DILI) albo autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (autoimmune hepatitis, AIH), mają tak zwaną podwójną etiologię stłuszczeniowej choroby wątroby [10,11].

Choroba zazwyczaj przebiega bez objawów podmiotowych. Rzadziej związana jest z odczuwalnym zmęczeniem lub dyskomfortem w prawym górnym kwadrancie brzucha. Może zostać rozpoznana nieoczekiwanie, podczas badania ultrasonograficznego (USG) wykonywanego z innej przyczyny lub na podstawie podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych: aminotransferazy alaninowej (alanine transaminase, ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (aspartate aminotransferase, AST) w surowicy [8,12].

Złotym standardem diagnostycznym MAFLD pozostaje biopsja wątroby, jest to jednak procedura inwazyjna, obarczona ryzykiem powikłań i relatywnie kosztowna, dlatego nie stosuje się jej rutynowo u wszystkich pacjentów [8,13]. Często wykorzystuje się badania obrazowe, spośród których złotym standardem

obrazowania jest rezonans magnetyczny, jednak w praktyce łatwiej dostępnym, tańszym i podstawowym badaniem pozostaje USG [8,12-14].

Epidemiologia NAFLD

NAFLD jest stwierdzane w badaniach obrazowych u około ¼ populacji dorosłych i rozpoznawane u pacjentów w każdym wieku. Przed menopauzą, częstość występowania jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet. Jednakże, po 50-60 roku życia, NAFLD częściej występuje u kobiet [15,16]. W badaniu Ma i wsp., dotyczącym populacji azjatyckiej, wyższa częstość NAFLD wiązała się w większym stopniu ze schizofrenią i chorobą afektywną dwubiegunową niż z innymi zaburzeniami psychicznymi, a także, podobnie jak powyższe zaburzenia psychiczne, była skorelowana ze składowymi MetS [17]. W badaniu populacyjno-kohortowym Hsu i wsp., również w odniesieniu do populacji azjatyckiej, chorzy na schizofrenię wykazywali istotnie większą chorobowość i zapadalność na przewlekłą chorobę wątroby niż populacja ogólna, zaś czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłej choroby wątroby u pacjentów ze schizofrenią była cukrzyca [1]. W metaanalizie przeprowadzonej przez zespół Vancampfort i wsp. populacja pacjentów ze schizofrenią i pokrewnymi zaburzeniami psychotycznymi, zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi i ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi miała 1,58 razy wyższe ryzyko rozwoju MetS w porównaniu do populacji ogólnej [18]. Wyniki metaanalizy badań obserwacyjnych, uzyskane przez Gu i wsp., wskazują, że osoby z NAFLD mają istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia epizodu depresji w porównaniu z osobami bez stwierdzonej NAFLD. Ponadto pacjenci z depresją mają większe ryzyko rozwoju NAFLD w porównaniu z pacjentami bez niej stwierdzonej [19]. Z kolei w badaniu Godin i wsp. oszacowano częstość występowania NAFLD u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową na 28,4%, z częstszym występowaniem u mężczyzn niż u kobiet. Użyto do tego wskaźnika Fatty Liver Index (FLI), który oblicza się na podstawie masy ciała, obwodu pasa, stężenia triglicerydów i poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy (gamma-glutamyl transpeptidase, GGTP) w surowicy krwi. Uzyskanie wartości FLI ≥ 60 wskazuje na NAFLD. W tym samym badaniu, wzrost ryzyka wystąpienia NAFLD był związany z aktualnym stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych oraz leków anksjolitycznych [20].

Patofizjologia NAFLD

Mechanizmy prowadzące do rozwoju NAFLD są wysoce niejednorodne, a w patogenezie tejże jednostki chorobowej podkreśla się m.in. rolę hormonów, sposobu żywienia, dysbiozy jelitowej, stanu zapalnego wątroby, a także uwarunkowań genetycznych [21].

Jednym z niezależnych czynników ryzyka rozwoju NAFLD jest nadmierna masa ciała [22]. Odgrywa one rolę nie tylko w początkowym etapie prowadzącym do zwykłego stłuszczenia wątroby, ale także w progresji do NASH, a w dalszej kolejności do marskości wątroby [23]. Podkreślane jest w tym kontekście znaczenie zaburzeń gospodarki lipidowej, lipo- oraz glukotoksyczności, a także wydzielania przez tkankę tłuszczową adipokin [23-25].

Lipo- i glukotoksyczność to dwa procesy, na które narażone są hepatocyty. Związane są z defektami mitochondrialnymi, dysfunkcją retikulum endoplazmatycznego oraz stresem oksydacyjnym [26,27]. Dodatkowo ektopowa akumulacja toksycznych metabolitów pochodzących z triglicerydów, uwolnionych z dysfunkcyjnych oraz insulinoopornych adipocytów, powoduje aktywację szlaków zapalnych z następczą fibrogenezą, dysfunkcję komórek wątroby oraz lipoapoptozę [23,28,29]. Procesy te odgrywają kluczową rolę w rozwoju NAFLD – stąd dieta wysokotłuszczowa oraz bogata w węglowodany, prowadząca również do otyłości, predysponuje do rozwoju NAFLD.

Tkanka tłuszczowa oraz wytwarzane przez nią adipokiny również odgrywają ważną rolę w rozwoju NAFLD. Nadmierne odkładanie tkanki tłuszczowej trzewnej przy towarzyszącym niedokrwieniu i niedotlenieniu wiąże się z napływem leukocytów i ich osadzaniem się w tkance tłuszczowej trzewnej, co prowadzi do rozwoju w jej obrębie stanu zapalnego i wydzielania cytokin prozapalnych. Rozwijający się stan zapalny prowadzi do dysfunkcji hormonalnej, w tym do zaburzenia wydzielania adipokin. Doniesienia naukowe wskazują, że w przypadku pacjentów dotkniętych NAFLD obserwuje się zwiększone stężenia rezystyny – adipokiny działającej antagonistycznie względem insuliny oraz prozapalnie m.in. na komórki gwiaździste wątroby [30-32]. Badania z udziałem ludzi wykazały także zmniejszone stężenia adiponektyny u pacjentów z NAFLD lub NASH w porównaniu z grupą kontrolną, złożoną z osób, bez jakiegokolwiek schorzenia wątroby [33]. Ma to istotne znaczenie, ponieważ poprawia ona wątrobową oraz obwodową wrażliwość tkanek na insulinę, moduluje procesy glukoneogenezy w wątrobie i wzmaga proces beta-oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych w hepatocytach. Te procesy zapobiegają tym samym nadmiernej akumulacji lipidów w komórkach. Dodatkowo adiponektyna wykazuje działanie przeciwzapalne i immunomodulujące oraz hamuje procesy włóknienia, co ma znaczenie w kontekście komponenty zapalnej w patogenezie NAFLD [34]. Podkreślane jest także zmniejszone stężenie leptyny, która ogranicza odkładanie triglicerydów w hepatocytach, hamuje glukoneogenezę oraz lipogenezę wątrobową [35]. Udowodniono, że

leptyna, ze względu na bezpośredni związek z poziomem tkanki tłuszczowej i insulinoopornością, może być uważana za niezależny predyktor NAFLD i może promować zaawansowane postacie choroby, takie jak NASH i zwłóknienie wątroby [36].

Do innych cytokin, które poprzez swoje działanie prozapalne przyczyniają się do rozwoju NAFLD zalicza się Czynniki Martwicy Nowotworów alfa (Tumor Necrosis Factor alpha, TNF- α), Interleukinę 1 alfa (Interleukin-1alpha, IL-1 α), Interleukinę 6 (Interleukin-6, IL-6) [37,38]. W tym kontekście warto również poruszyć rolę mikrobioty jelitowej – pacjenci z NAFLD mają zaburzone ścisłe połączenia między komórkami nabłonka jelita, co sprawia, że przechodzące do krążenia ogólnoustrojowego bakterie aktywują receptory Toll-like (Toll-like Receptors, TLR), co z kolei skutkuje promocją procesów zapalnych oraz stłuszczenia w wątrobie [39–41].

Również rozwijająca się hiperinsulinemia i insulinooporność stanowią istotne składowe patogenazy NAFLD – prowadzą one do: nieprawidłowego uwalniania kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej poprzez zaburzenie zachodzącego w jej komórkach procesu lipolizy, zmniejszonego magazynowania glikogenu przy jednocześnie zwiększonej glukoneogenezie w wątrobie, a także wzmocnienia szlaków lipogenezy de novo w wątrobie. To wszystko skutkuje zwiększoną wewnątrzwątrobową akumulacją lipidów i sekrecją lipoprotein o bardzo małej gęstości (very-low-density lipoprotein, VLDL) do krążenia systemowego. Hepatocyty stają się w dalszej kolejności niezdolne do magazynowania obojętnych lipidów, co naraża je na działanie lipotoksyczne bioaktywnych lipidów. Lipotoksyczność osłabia sygnalizację insulinową, powoduje uszkodzenia oksydacyjne, które sprzyjają stanom zapalnym oraz procesom włóknienia [21,42,43].

W patofizjologii NAFLD istotną rolę odgrywają ponadto szlaki związane z białkiem 3 zawierającym domenę fosfolipazy podobną do patatyny (Patatin-like phospholipase domain-containing protein, PNPLA3), regulatorem glukokinazy (glucokinase regulator, GCKR), lizofosfolipazą 1 (lysophospholipase like 1, LYPLAL1), transbłonowym członkiem 2 nadrodziny 6 (transmembrane 6-superfamily member 2, TM6SF2) oraz podjednostką regulatorową 3B fosfatazy białkowej 1 (protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B, PPP1R3B) [44].

Znaczenie farmakoterapii zaburzeń psychicznych w rozwoju MAFLD

1. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI)

Serotonina (5-hydroksytryptamina, 5-HT) odgrywa ważną rolę w regulacji homeostazy, metabolizmu glukozy

i lipidów oraz gęstości kości, a także w rozwoju otyłości czy cukrzycy typu 2 [45–47]. Badania na zwierzętach wskazują, że farmakologiczne zahamowanie produkcji 5-HT skutkuje redukcją masy ciała, poprawia tolerancję glukozy, zwiększa aktywność adipocytów zawartych w brunatnej tkance tłuszczowej oraz zmniejsza lipogenezę [48].

Wykazano również, że 5-HT bierze udział w regulacji podziałów komórkowych, fibroogenezie, a także w patogenezie stłuszczenia wątroby. Stosowanie leków z grupy SSRI, sertraliny i fluwoksaminy, powodowało aktywację szlaku sygnalizacyjnego Notch, promowało autofagię oraz indukowało stłuszczenie w liniach nowotworowych komórek wątroby [49]. Podawanie fluwoksaminy, na modelach zwierzęcych, wiązało się z przesunięciem metabolizmu hepatocytów oraz adipocytów w kierunku syntezy kwasów tłuszczowych, głównie poprzez spadek fosforylacji karboksylazy acetylo-CoA (acetyl-CoA carboxylase, pACC) i fosfatazy białkowej 2A (protein phosphatase 2A, Ppp2A). Skutkowało to zwiększonym odkładaniem tłuszczu w wątrobie i tkance tłuszczowej [50]. Stosowanie paroksetyny oraz sertraliny może prowadzić do zwiększonego stężenia frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (low-density lipoprotein, LDL-C), pośrednio przyczyniając się do rozwoju NAFLD [51,52].

Warto jednak zaznaczyć, że sama 5-HT, nie wywołuje stłuszczenia wątroby, ale w połączeniu z wysokotłuszczową oraz bogatą w fruktozę dietą, może przyczyniać się do tego procesu m.in. poprzez aktywującą fosforylację kinazy, ssaczego celu rapamycyny (mammalian target of rapamycin, mTOR) [53].

2. Trójcycliczne leki przeciwdepresyjne (Tricyclic Antidepressants, TCA)

Wyniki badań naukowych analizujących wpływ stosowania TCA na ryzyko pojawienia się NAFLD są niejednoznaczne.

Z jednej strony, poprzez wzrost masy ciała, jako jedno z działań niepożądanych stosowania TCA, oraz następcze zaburzenia metaboliczne, leki te mogą pośrednio przyczyniać się do rozwoju NAFLD [54]. Na modelu szczurzym wykazano, że stosowanie amitryptyliny może prowadzić w obszarze okołowrotnym do stłuszczenia wielkopęcherzykowego hepatocytów [55]. U myszy, doksepina w połączeniu z wysokotłuszczową dietą (high-fat diet, HFD) przyczyniała się do zwiększenia masy ciała, insulinooporności, wzrostu stężenia triglicerydów oraz enzymów wątrobowych w surowicy krwi, a także parametrów stłuszczenia wątroby [56].

Istnieją również doniesienia naukowe, które sugerują, że imipramina, amitryptylina, czy doksepina mogą hamować stłuszczenie wątroby. Amitryptylina,

poprzez ingerencję w metabolizm sfingolipidów, a dokładnie hamując syntezę sfingozyno-1-fosforanu (sphingosine-1-phosphate, SIP) w makrofagach – komórkach odgrywających kluczową rolę w patogenezie NAFLD – zmniejsza w nich syntezę prozapalnych cytokin i tym samym hamuje rozwój NASH, a także miażdżycy. Dodatkowo redukuje również insulinooporność [57]. Imipramina, poprzez modulowanie metabolizmu sfingolipidów w hepatocytach, a mianowicie poprzez hamowanie aktywności kwaśnej sfingomielinazy (acid sphingomyelinase, ASMase), hamuje stłuszczenie wątroby spowodowane alkoholem [58]. Doksepina, poprzez stymulację syntezy białka mitochondrialnego – cząsteczki sygnalizacyjnej A regulującej metabolizm FAM3 (FAM3 metabolism regulating signaling molecule A, FAM3A) w hepatocytach, hamuje glukoneogenezę oraz lipogenezę i odkładanie lipidów w tychże komórkach, co zapobiega stłuszczeniu wątroby. Warto jednak zaznaczyć, że doksepina nie była w stanie skorygować rozregulowanego metabolizmu glukozy i lipidów u myszy z niedoborem FAM3A [59].

3. Inne leki przeciwdepresyjne

W trakcie terapii mirtazapiną nierzadko obserwuje się przyrost masy ciała oraz zaburzenia gospodarki lipidowej, głównie pod postacią zwiększonego stężenia całkowitego cholesterolu, co pośrednio może przyczyniać się do rozwoju NAFLD [54,60]. Antagonizm względem receptorów 5-HT_{2A} skutkuje nasileniem glukoneogenezy i zmniejszeniem wychwytu glukozy w wątrobie, a także zwiększonym gromadzeniem lipidów w hepatocytach. Przyczynia się to tym samym do pogorszenia stanu chorych z rozpoznaniem już NAFLD [61]. Ponadto sugeruje się, że stosowanie mirtazapiny może wiązać się z ostrym, ale odwracalnym stłuszczeniem wątroby [62].

Najnowsze badania przeprowadzone na zwierzętach sugerują jednak, że stosowanie mirtazapiny, przy wysokotłuszczowej diecie, może wiązać się z redukcją masy ciała, hipertrofią adipocytów, stężenia insuliny we krwi, a także ze zmniejszeniem stopnia stłuszczenia wątroby [63].

4. Leki normotymiczne (Mood stabilizers, MS)

4.1 Kwas walproinowy (Valproic acid, VPA)

Długotrwała terapia VPA wiąże się z wystąpieniem takich działań niepożądanych jak wzrost masy ciała, otyłość, insulinooporność, dyslipidemia, a także MetS [64,65]. VPA może zwiększać apetyt oraz odczuwanie głodu poprzez wzmocnienie transmisji zależnej od kwasu gamma-aminomasłowego (gamma-aminobutyric acid, GABA) w szlakach podwzgórza. Dodatkowo podkreśla się również jego wpływ na ekspresję genów takich adipokin jak rezystyna czy Fasting-Induced Adipose

Factor (FIAF), co z kolei może prowadzić do leptyno- oraz insulinooporności, a w konsekwencji do nadwagi i otyłości [66–68].

Wśród przyczyn hiperinsulinemii, obserwowanej w populacji pacjentów leczonych VPA, bierze się pod uwagę procesy takie jak:

- pobudzanie komórek beta trzustki, poprzez receptory GABA-ergiczne,
- wzmożenie stresu oksydacyjnego przez VPA oraz jego metabolity i zakłócenie funkcjonowania komórek beta trzustki,
- modulowanie przez VPA odpowiedzi układu współczulnego na stężenie glukozy w surowicy krwi,
- konkutowanie metabolitów VPA z wolnymi kwasami tłuszczowymi o mitochondrialne szlaki oksydacji [39,69–75].

W kontekście zaburzeń na poziomie mitochondrialnym w hepatocytach, warto dodatkowo podkreślić fakt, że VPA zaburza działanie mitochondrialnego megakanalu (mitochondrial Permeability Transition Pore, mPTP), który bierze udział w procesach nekrozy, apoptozy oraz autofagii komórek [76].

Zaobserwowano również wzrost stężenia greliny – hormonu oreksogennego, zwiększającego apetyt – w początkowej fazie leczenia VPA [77]. Poprzez zmniejszenie ekspresji genu adiponektyny w adipocytach, a zwiększenie ekspresji genu dla jej receptora w komórkach wątroby, przyczynia się z kolei do dysregulacji procesu utleniania kwasów tłuszczowych [78,79].

W kontekście zmian histopatologicznych zachodzących w wątrobie pod wpływem zastosowanego leczenia VPA, obserwuje się zarówno drobnokropelkowe jak i grubokropelkowe stłuszczenie wątroby [80].

Wykazano również, że spośród stosowanych powszechnie leków przeciwpadaczkowych, terapia VPA charakteryzuje się największym ryzykiem oraz najwyższą prevalencją wystąpienia stłuszczenia wątroby – 60,9% pacjentów, u których stosowano VPA, wykazywało cechy stłuszczeniowej choroby wątroby w badaniu ultrasonograficznym [81,82].

4.2 Karbamazepina (Carbamazepine, CBZ)

Liczba publikacji oceniających wpływ CBZ na ryzyko rozwoju stłuszczenia wątroby jest niewielka [83]. Badania wskazują, że podczas terapii CBZ, dochodzi do wzrostu masy ciała oraz w znacznie większym stopniu niż podczas terapii VPA, do zaburzeń profilu lipidowego: wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL-C oraz spadku stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (high-density lipoprotein, HDL-C), a także do wzrostu stężenia GGTP i AST, co może mieć pośredni wpływ na rozwój NAFLD na drodze idiosynkrazji [54,82,84].

Uważa się, że stosowanie CBZ może doprowadzić do grubokropelkowego stłuszczenia wątroby [80].

W kontekście wpływu tego leku na wątrobę, najważniejszym aspektem wydaje się być możliwa hepatotoksyczność prowadząca do zapalenia wątroby [85].

4.3. *Lamotrygina (Lamotrigine, LTG)*

Spośród wszystkich leków przeciwpadaczkowych stosowanych jako MS, LTG wydaje się być najbezpieczniejsza w kontekście ryzyka rozwoju NAFLD, ponieważ prowadzi do mniejszego stopnia przyrostu masy ciała i zaburzeń gospodarki lipidowej [54,82]. Również, jak w przypadku CBZ, stosowanie LTG wiąże się z ryzykiem hepatotoksyczności i rozwojem DILI na drodze idiosynkrazji [86,87].

4.4. *Lit*

Istnieje niewiele danych naukowych dotyczących stosowania litu a ryzyka wystąpienia NAFLD. Terapia litem może wiązać się ze wzrostem masy ciała oraz niedoczynnością tarczycy, co z kolei może prowadzić do nietolerancji glukozy oraz dyslipidemii, a to może się wtórnie przekładać na wystąpienie stłuszczenia wątroby [54,86,88].

5. *Leki przeciwpsychotyczne*

Leki przeciwpsychotyczne mogą uszkadzać wątrobę bezpośrednio lub prowadzić do przewlekłej choroby wątroby wskutek wywoływanych zaburzeń metabolicznych [1,89]. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w latach 2014-2018 w Chinach, Ma i wsp. odnotowali występowanie NAFLD u 17,63% pacjentów hospitalizowanych z powodu zaburzeń psychicznych. U niemal ¾ z nich zastosowano leczenie lekami przeciwpsychotycznymi. Ich stosowanie wiązało się z 1,46 razy wyższą częstością występowania NAFLD w porównaniu do pacjentów, u których nie zastosowano żadnego neuroleptyku [17].

5.1. *Działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (second-generation antipsychotics, SGA) i ryzyko rozwoju MAFLD*

Spośród wszystkich leków przeciwpsychotycznych, zaburzenia metaboliczne są najbardziej typowym działaniem niepożądanym dla olanzapiny i kłozapiny. Leki te powiązano też z najwyższym, spośród grupy SGA, ryzykiem rozwoju MetS [18,90]. W badaniu prospektywnym Gautam i Meena, u 11,66% pacjentów po 4 miesiącach leczenia SGA: rysperydonem, olanzapiną lub kłozapiną, rozwinął się MetS. Dotyczył on 23,3% pacjentów stosujących olanzapinę, 13% pacjentów stosujących kłozapinę i 10% pacjentów przyjmujących rysperydon [91].

Również inne SGA mogą wpływać na metabolizm i funkcję wątroby. W prospektywnym randomizowanym

badaniu, 25,1% pacjentów ze schizofrenią i powiązanymi zaburzeniami psychicznymi, którzy przez 3 lata otrzymywali aripiprazol, rysperydon, kwetiapinę lub zyprazydon, pod koniec okresu obserwacji wykazywało FLI ≥ 60 , co wskazuje na stłuszczenie wątroby [92,93].

Wpływ SGA na rozwój NAFLD wykazano również w badaniach na zwierzętach. W badaniu Rostama i wsp., zastosowanie u myszy niskich dawek rysperydonu lub olanzapiny przez 28 dni prowadziło do rozwoju NAFLD w porównaniu z grupą kontrolną, nieotrzymującą żadnego neuroleptyku [94]. Z kolei w badaniu Soliman i wsp. odnotowano bardzo znaczący wzrost masy oraz istotnie zwiększone stłuszczenie wątroby i zmiany histopatologiczne pod postacią NAFLD w dwóch grupach szczurów, leczonych odpowiednio olanzapiną oraz aripiprazolem, w porównaniu do grupy kontrolnej, nieotrzymującej SGA. Zaobserwowany efekt był bardziej widoczny w grupie olanzapiny [95]. W innym badaniu Isaacson i wsp., sama olanzapina zwiększała masę ciała myszy. Powodowała również stłuszczenie i uszkodzenie wątroby, nawet przy braku zwiększenia spożycia pokarmu [96]. W badaniu eksperymentalnym Li i wsp. powiązali mechanizm rozwoju NAFLD wskutek stosowania olanzapiny ze specyficznym dla wątroby białkiem, apolipoproteiną 5 (apoA5), będącym regulatorem metabolizmu triglicerydów. Podawanie samcom myszy olanzapiny spowodowało w 8. tygodniu znaczne stłuszczenie wątroby u gryzoni w sposób zależny od dawki. W badaniu tym olanzapina, zwiększając ekspresję sortiliny *in vivo* i *in vitro*, hamowała wydzielanie apoA5 przez wątrobę, co skutkowało zatrzymaniem tego białka w hepatocytach i rozwojem NAFLD. Zaobserwowano ponadto wzrost stężenia triglicerydów w osoczu w dwóch grupach badanych niż w grupie kontrolnej, nieprzyjmującej olanzapiny. Wyższe stężenia triglicerydów wykazywała grupa przyjmująca większą dawkę olanzapiny [97].

5.2. *Rola leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji w rozwoju MAFLD*

Klasyczne neuroleptyki nie są całkowicie pozbawione ryzyka niepożądanych działań metabolicznych.

Leczenie haloperydołem może wiązać się u przynajmniej jednej czwartej pacjentów z przyrostem masy ciała, zazwyczaj podczas pierwszego roku do dwóch lat leczenia tym lekiem, co w konsekwencji może prowadzić do niealkoholowego stłuszczenia wątroby i odpowiadać za niektóre przypadki podwyższenia poziomu aminotransferaz w surowicy krwi pacjentów [98]. Jednakże w porównaniu do olanzapiny, kłozapiny i rysperydonu, haloperydol ma mniejszy potencjał wywołania MetS [91]. Z grupy klasycznych neuroleptyków, chlorpromazyna i tiorydazyna są kojarzone z największym ryzykiem wzrostu masy ciała i zaburzeniami metabolizmu

węglowodanów i/lub lipidów [90].

5.3. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych w przypadku już zdiagnozowanej MAFLD

Stosowanie SGA może ponadto pogorszyć istniejącą już MAFLD, co wykazano w oddzielnych badaniach dla rysperydonu i klozapiny.

Myszy karmione HFD i przyjmujące klozapinę wykazywały 1,4 razy wyższe wskaźniki stłuszczenia wątroby niż myszy, u których zastosowano tylko HFD. [99].

Podobne wyniki otrzymano w badaniu na myszach, u których jednocześnie stosowano HFD i podawano rysperydon. Miały one niemal 1,5 razy wyższe wyniki stłuszczenia wątroby niż grupa kontrolna, przyjmująca tylko HFD [100].

5.4. Możliwy wpływ neuroleptyków na hormony sytości i głodu

W oddzielnych badaniach dla klozapiny i rysperydonu obserwowano wzrost stężenia leptyny w surowicy, obniżenie stężenia receptora dla leptyny, a także zwiększone spożycie pokarmów. Długotrwałe stosowanie zarówno klozapiny, jaki rysperydonu prowadzi do oporności na leptynę, powodując hamowanie sygnalizacji leptynowej, która w prawidłowych warunkach powinna wiązać się ze zmniejszeniem apetytu [99,100]. W badaniu Perez-Iglesias i wsp. oceniano poziom leptyny i insuliny w surowicy krwi, a także dokonywano pomiaru masy ciała i BMI, wśród pacjentów przyjmujących przez rok haloperydol, olanzapinę lub rysperydon. Wzrost poziomu leptyny w surowicy krwi zaobserwowano u 89% pacjentów, któremu towarzyszył wzrost poziomu insuliny u 62,5% pacjentów oraz wzrost BMI i masy ciała o 7% masy podstawowej u 77,1% pacjentów. W tym samym badaniu odnotowano również wzrost stężenia greliny, hormonu głodu, w surowicy krwi pacjentów przyjmujących haloperydol, olanzapinę lub rysperydon, co, jak spekulowali autorzy, być może odgrywa rolę w mechanizmie przyrostu masy ciała spowodowanego przez stosowanie neuroleptyków i pośrednio przyczynia się do zapadalności na NAFLD [101].

Wnioski

Przy stosowaniu leków psychotropowych należy wziąć pod uwagę ryzyko rozwoju MAFLD. Parametry takie jak masa ciała, BMI, obwód pasa, glikemia, lipidogram, stężenie aminotransferaz we krwi i ciśnienie krwi powinny zostać skontrolowane przed włączeniem leczenia i monitorowane regularnie po rozpoczęciu terapii, aby zredukować ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych i MetS. Należy zalecić pacjentom odpowiednią dietę, aktywność fizyczną i ograniczenie palenia tytoniu oraz spożycia alkoholu.

W kontekście rozpoznanego już MAFLD należy

także wziąć pod uwagę, iż wiele leków stosowanych w psychiatrii jest metabolizowanych przez wątrobę, dlatego przy jej dysfunkcji może być niezbędne zredukowanie dawek leków.

Pacjenci psychiatryczni są grupą, która może wymagać wielodyscyplinarnego podejścia i leczenia zaburzeń towarzyszących, takich jak wyżej wspomniane MAFLD, MetS, otyłość, insulinooporność, cukrzyca typu 2 i dyslipidemia.

Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

References

1. Hsu JH, Chien IC, Lin CH, Chou YJ, Chou P. Increased risk of chronic liver disease in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychosomatics*, 2014; 55(2): 163–71.
2. Targher G, Corey KE, Byrne CD. NAFLD, and cardiovascular and cardiac diseases: Factors influencing risk, prediction and treatment. *Diabetes & Metabolism*, 2021; 47(2): 101215.
3. Soto-Angona Ó, Anmella G, Valdés-Flórido MJ, De Uribe-Viloria N, Carvalho AF, Penninx BWJH, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a neglected metabolic companion of psychiatric disorders: common pathways and future approaches. *BMC Medicine*, 2020; 18(1): 261.
4. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2018; 20(1): 63–73.
5. Carrier P, Debette-Gratien M, Girard M, Jacques J, Nubukpo P, Loustaud-Ratti V. Liver Illness and Psychiatric Patients. *Hepatitis Monthly*, 2016; 16(12): 41564.
6. <https://www.idf.org/> [home page on the Internet]. International Diabetes Federation; 2006 [updated July 29, 2020; cited June 14, 2022]. Accesible at: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>
7. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*, 2020; 158(6): 1822–1830.
8. <https://empendium.com/mcmtxtbook/> [home page on the Internet]. McMaster Textbook of Internal Medicine; 2020. [updated July 7, 2019; cited May 31, 2022]. Accesible at: <https://empendium.com/mcmtxtbook/chapter/B31.II.7.11>
9. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity - A longitudinal cohort study. *Journal of Hepatology*, 2019; 71(6): 1229–1236.
10. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 2020; 73(1): 202–209.
11. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver international: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2020; 40(9): 2082–2089.
12. Zubair R, Mirza M, Iftikhar J, Saeed N. Frequency of incidental fatty liver on ultrasound and its association with diabetes mellitus and hypertension. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2018; 34(5): 1137–1141.

13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018; 67(1): 328–357.
14. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Current Pharmaceutical Design*, 2018; 24(38): 4574–4586.
15. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather DL, Win S, Than TA, et al. Sex Differences in NAFLD: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology*, 2019; 70(4): 1457–1469.
16. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016; 64(1): 73–84.
17. Ma Q, Yang F, Ma B, Jing W, Liu J, Guo M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mental disorder inpatients in China: an observational study. *Hepatology International*, 2021; 15(1): 127–136.
18. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 2015; 14(3): 339–347.
19. Gu Y, Zhang W, Hu Y, Chen Y, Shi J. Association between nonalcoholic fatty liver disease and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Affective Disorders*, 2022; 301: 8–13.
20. Godin O, Leboyer M, Olié E, Belzeaux R, Bellivier F, Loftus J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in a sample of individuals with bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2021; 143(1): 82–91.
21. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2016; 45(4): 639–652.
22. Chang Y, Jung HS, Cho J, Zhang Y, Yun KE, Lazo M, et al. Metabolically Healthy Obesity and the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 2016; 111(8): 1133–1140.
23. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinologica*, 2017; 42(2): 92–108.
24. Page KA, Chan O, Arora J, Belfort-DeAguiar R, Dzuira J, Roehmholt B, et al. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA*, 2013; 309(1): 63–70.
25. Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004; 89(6): 2963–2972.
26. Mota M, Banini BA, Cazanave SC, Sanyal AJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 2016; 65(8): 1049–61.
27. Caviglia GP, Rosso C, Fagoonee S, Saracco GM, Pellicano R. Liver fibrosis: the 2017 state of art. *Panminerva Medica*, 2017; 59(4): 320–31.
28. Mendez-Sanchez N, Cruz-Ramon VC, Ramirez-Perez OL, Hwang JP, Barranco-Fragoso B, Cordova-Gallardo J. New Aspects of Lipotoxicity in Nonalcoholic Steatohepatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018; 19(7): 2034.
29. Tordjman J, Guerre-Millo M, Clément K. Adipose tissue inflammation and liver pathology in human obesity. *Diabetes & Metabolism*, 2008; 34(6 Pt 2): 658–663.
30. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *Journal of Immunology*, 2005; 174(9): 5789–5795.
31. Bertolani C, Sancho-Bru P, Failli P, Bataller R, Aleffi S, DeFranco R, et al. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *The American Journal of Pathology*, 2006; 169(6): 2042–2053.
32. Jiang LJ, Li JL, Hong XF, Li YM, Zhang BL. Patients with nonalcoholic fatty liver disease display increased serum resistin levels and decreased adiponectin levels. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2009; 21(6): 662–666.
33. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, De Iasio R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005; 90(6): 3498–3504.
34. Procaccini C, Galgani M, De Rosa V, Carbone F, Rocca C La, Ranucci G, et al. Leptin: The Prototypic Adipocytokine and its Role in NAFLD. *Current Pharmaceutical Design*, 2010; 16(17): 1902–1912.
35. Kořínková L, Pražienková V, ěrná LC, Karnošová A, ělezná BZ, Kuneš J, et al. Pathophysiology of NAFLD and NASH in Experimental Models: The Role of Food Intake Regulating Peptides, *Frontiers in Endocrinology*, 2020; 11: 597583.
36. Jiménez-Cortegana C, García-Galea A, Tami M, Del Pino P, Carmona I, López S, et al. Role of Leptin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*, 2021; 9(7): 762.
37. Poniachik J, Csendes A, Díaz JC, Rojas J, Burdiles P, Maluenda F, et al. Increased production of IL-1alpha and TNF-alpha in lipopolysaccharide-stimulated blood from obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2006; 33(5): 252–257.
38. Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, Furth EE, Poli V, et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science*, 1996; 274(5291): 1379–1383.
39. Roh YS, Seki E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2013; 28 Suppl 1(0 1): 38–42.
40. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2009; 49(6): 1877–1887.
41. Giorgio V, Miele L, Principessa L, Ferretti F, Villa MP, Negro V, et al. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 2014; 46(6): 556–60.
42. Gao B, Tsukamoto H. Inflammation in Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? *Gastroenterology*, 2016; 150(8): 1704–1709.
43. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*, 2018; 24(7): 908–922.
44. Hernaez R, McLean J, Lazo M, Brancati FL, Hirschhorn JN, Borecki IB, et al. Association between variants in or near PNPLA3, GCKR, and PPP1R3B with ultrasound-defined steatosis based on data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 2013; 11(9): 1183–1190.e2.

45. Coelho WS, Da Silva D, Marinho-Carvalho MM, Sola-Penna M. Serotonin modulates hepatic 6-phosphofructo-1-kinase in an insulin synergistic manner. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2012; 44(1): 150–157.
46. Watanabe H, Rose MT, Aso H. Role of peripheral serotonin in glucose and lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology*, 2011; 22(3): 186–191.
47. Martin AM, Young RL, Leong L, Rogers GB, Spencer NJ, Jessup CF, et al. The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin. *Endocrinology*. 2017; 158(5): 1049–1063.
48. Oh CM, Namkung J, Go Y, Shong KE, Kim K, Kim H, et al. Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues. *Nature communications*, 2015; 6: 6794.
49. Niture S, Gyamfi MA, Kedir H, Arthur E, Resson H, Deep G, et al. Serotonin induced hepatic steatosis is associated with modulation of autophagy and notch signaling pathway. *Cell Communication and Signaling*, 2018; 16(1): 78.
50. Rozenblit-Susan S, Chapnik N, Froy O. Metabolic effect of fluvoxamine in mouse peripheral tissues. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2016; 424: 12–22.
51. Lara N, Baker GB, Archer SL, Le Mellédo JM. Increased cholesterol levels during paroxetine administration in healthy men. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2003; 64(12): 1455–1459.
52. Bailey DL, Le Mellédo JM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on cholesterol levels in patients with panic disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2003; 23(3): 317–319.
53. Osawa Y, Kanamori H, Seki E, Hoshi M, Ohtaki H, Yasuda Y, et al. L-tryptophan-mediated enhancement of susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease is dependent on the mammalian target of rapamycin. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011; 286(40): 34800–34808.
54. Stewart KE, Levenson JL. Psychological and Psychiatric Aspects of Treatment of Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease HHS Public Access. *Clinics in Liver Disease*, 2012; 16(3): 615–629.
55. Kampa JM, Sahin M, Slopianka M, Giampà M, Bednarz H, Ernst R, et al. Mass spectrometry imaging reveals lipid upregulation and bile acid changes indicating amitriptyline induced steatosis in a rat model. *Toxicology letters*, 2020; 325: 43–50.
56. Chang GR, Hou PH, Yang WC, Wang CM, Fan PS, Liao HJ, et al. Doxepin Exacerbates Renal Damage, Glucose Intolerance, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Urinary Chromium Loss in Obese Mice. *Pharmaceuticals*, 2021; 14(3): 267.
57. Lu Z, Li Y, Syn WK, Wang Z, Lopes-Virella MF, Lyons TJ, et al. Amitriptyline inhibits nonalcoholic steatohepatitis and atherosclerosis induced by high-fat diet and LPS through modulation of sphingolipid metabolism. *American Journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 2020; 318(2): E131–E144.
58. Liangpunsakul S, Rahmini Y, Ross RA, Zhao Z, Xu Y, Crabb DW. Imipramine blocks ethanol-induced ASMase activation, ceramide generation, and PP2A activation, and ameliorates hepatic steatosis in ethanol-fed mice. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2012; 302(5): G515–G523.
59. Chen Z, Liu X, Luo Y, Wang J, Meng Y, Sun L, et al. Repurposing Doxepin to Ameliorate Steatosis and Hyperglycemia by Activating FAM3A Signaling Pathway. *Diabetes*, 2020; 69(6): 1126–1139.
60. Nicholas LM, Ford AL, Esposito SM, Ekstrom RD, Golden RN. The effects of mirtazapine on plasma lipid profiles in healthy subjects. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2003; 64(8): 883–889.
61. Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR. Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocrine Reviews*, 2019; 40(4): 1092–1107.
62. Thomas E, Haboubi H, Williams N, Lloyd A, Ch'ng CL. Mirtazapine-induced steatosis. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2017; 55(7): 630–632.
63. Wu CF, Hou PH, Mao FC, Su YC, Wu CY, Yang WC, et al. Mirtazapine Reduces Adipocyte Hypertrophy and Increases Glucose Transporter Expression in Obese Mice. *Animals*, 2020; 10(8): 1423.
64. El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure*, 2007; 16(3): 226–232.
65. Farinelli E, Giampaoli D, Cenciarini A, Cercado E, Verrotti A. Valproic acid and nonalcoholic fatty liver disease: A possible association? *World Journal of Hepatology*, 2015; 7(9): 1251–1257.
66. Brown R, Imran SA, Ur E, Wilkinson M. Valproic acid and CEBPalph-mediated regulation of adipokine gene expression in hypothalamic neurons and 3T3-L1 adipocytes. *Neuroendocrinology*, 2008; 88(1): 25–34.
67. Howard JK, Flier JS. Attenuation of leptin and insulin signaling by SOCS proteins. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 2006; 17(9): 365–371.
68. Rehman T, Sachan D, Chitkara A. Serum Insulin and Leptin Levels in Children with Epilepsy on Valproate-associated Obesity. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 2017; 12(2): 135–137.
69. Yoshikawa H, Tajiri Y, Sako Y, Hashimoto T, Umeda F, Nawata H. Effects of free fatty acids on beta-cell functions: a possible involvement of peroxisome proliferator-activated receptors alpha or pancreatic/duodenal homeobox. *Metabolism: clinical and experimental*, 2001; 50(5): 613–618.
70. Wong HY, Chu TS, Lai JC, Fung KP, Fok TF, Fujii T, et al. Sodium valproate inhibits glucose transport and exacerbates Glut1-deficiency in vitro. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2005; 96(4): 775–785.
71. Denis McGarry J. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002; 51(1): 7–18.
72. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*, 2003; 52(1): 1–8.
73. Aycicek A, Iscan A. The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children. *European Neurology*, 2007; 57(2): 65–69.
74. Shi Y, Kanaani J, Menard-Rose V, Ma YH, Chang PY, Hanahan D, et al. Increased expression of GAD65 and GABA in pancreatic beta-cells impairs first-phase insulin secretion. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2000; 279(3): E684–E694.
75. Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, Trinka E, Hengster P. Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Research*, 2003; 55(1–2): 53–58.
76. Lemasters JJ, Nieminen AL, Qian T, Trost LC, Elmore SP, Nishimura Y, et al. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1998; 1366(1–2): 177–196.
77. Gungor S, Yücel G, Akinci A, Tabel Y, Ozerol IH, Yologlu S. The role

- of ghrelin in weight gain and growth in epileptic children using valproate. *Journal of Child Neurology*, 2007; 22(12): 1384–1388.
78. Robinson KA, Ball LE, Buse MG. Reduction of O-GlcNAc protein modification does not prevent insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2007; 292(3): E884–E890.
 79. Greco R, Latini G, Chiarelli F, Iannetti P, Verrotti A. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology*, 2005; 65(11): 1808–1809.
 80. Satapathy SK, Kuwajima V, Nadelson J, Atiq O, Sanyal AJ. Drug-induced fatty liver disease: An overview of pathogenesis and management. *Annals of Hepatology*, 2015; 14(6): 789–806.
 81. Luef GJ, Waldmann M, Sturm W, Naser A, Trinkla E, Unterberger I, et al. Valproate therapy and nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Neurology*. 2004; 55(5): 729–732.
 82. Luef G, Rauchenzauner M, Waldmann M, Sturm W, Sandhofer A, Seppi K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), insulin resistance and lipid profile in antiepileptic drug treatment. *Epilepsy Research*, 2009; 86(1): 42–47.
 83. Grieco A, Alfei B, Di Rocco P, Miele L, Biolcati G, Griso D, et al. Non-alcoholic steatohepatitis induced by carbamazepine and variegate porphyria. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2001; 13(8): 973–975.
 84. Yilmaz E, Doğan Y, Gürgöze MK, Güngör S. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment serum lipids in epileptic children. *Acta Neurologica Belgica*. 2001; 101(4): 217–220.
 85. Higuchi S, Yano A, Takai S, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, et al. Metabolic Activation and Inflammation Reactions Involved in Carbamazepine-Induced Liver Injury. *Toxicological Sciences*, 2012; 130(1): 4–16.
 86. Kamitaki BK, Minacapelli CD, Zhang P, Wachuku C, Gupta K, Catalano C, et al. Drug-induced liver injury associated with antiseizure medications from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Epilepsy & Behavior: E&B*, 2021; 117: 107832.
 87. Akai S., Oda S., Yokoi T. Strain and interindividual differences in lamotrigine-induced liver injury in mice. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, 2019; 39(3): 451–460.
 88. McEvoy GK, American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug information 2008. Bethesda; American Society of Health-System Pharmacists: 2008.
 89. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 2009; 8(1): 15–22.
 90. De Hert M, Detraux J, Van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature reviews. Endocrinology*, 2011; 8(2): 114–126.
 91. Gautam S, Meena PS. Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical (second-generation) antipsychotics. *Indian Journal of Psychiatry*, 2011; 53(2): 128–133.
 92. Huang X, Xu M, Chen Y, Peng K, Huang Y, Wang P, et al. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. *Medicine*, 2015; 94(40): e1682.
 93. Morlán-Coarasa MJ, Arias-Loste MT, Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Alonso-Martín C, Crespo J, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia and related psychotic disorders: a 3-year prospective randomized interventional study. *Psychopharmacology*, 2016; 233(23–24): 3947–3952.
 94. Rostama B, Beauchemin M, Bouchard C, Bernier E, Vary CPH, May M, et al. Understanding Mechanisms Underlying Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Mental Illness: Risperidone and Olanzapine Alter the Hepatic Proteomic Signature in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 21(24): 1–20.
 95. Soliman HM, Wagih HM, Attia GM, Algaidi SA. Light and electron microscopic study on the effect of antischizophrenic drugs on the structure of seminiferous tubules of adult male albino rats. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 2014; 52(4): 335–349.
 96. Isaacson RH, Beier JL, Khoo NK, Freeman BA, Freyberg Z, Arteel GE. Olanzapine-induced liver injury in mice: aggravation by high-fat diet and protection with sulforaphane. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2020; 81: 108399.
 97. Li R, Zhu W, Huang P, Yang Y, Luo F, Dai W, et al. Olanzapine leads to nonalcoholic fatty liver disease through the apolipoprotein A5 pathway. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2021; 141: 111803.
 98. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [home page on the Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [updated June 02, 2022; cited July 04, 2022]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
 99. Chang GR, Liu HY, Yang WC, Wang CM, Wu CF, Lin JW, et al. Clozapine worsens glucose intolerance, nonalcoholic fatty liver disease, kidney damage and retinal injury and increases renal reactive oxygen species production and chromium loss in obese mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(13): 6680.
 100. Tsai HP, Hou PH, Mao FC, Chang CC, Yang WC, Wu CF, et al. Risperidone Exacerbates Glucose Intolerance, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Renal Impairment in Obese Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(1): 1–21.
 101. Perez-Iglesias R, Vazquez-Barquero JL, Amado JA, Berja A, Garcia-Unzueta MT, Pelayo-Terán JM, et al. Effect of antipsychotics on peptides involved in energy balance in drug-naïve psychotic patients after 1 year of treatment. *Journal of clinical Psychopharmacology*, 2008; 28(3): 289–295.

Corresponding author

Jakub Krzysztof Rogalski
e-mail: jakub.rogalski1@stud.umed.lodz.pl
Medical Faculty, Medical University of Lodz, Polska

Otrzymano: 11.07.2022
Zrecenzowano: 08.08.2022, 25.08.2022
Przyjęto do druku: 14.09.2022