

# The beneficial effect of a probiotic sealing the intestinal barrier on the reduction of metabolic syndrome risk parameters – a case report

*Korzystny wpływ probiotyku uszczelniającego barierę jelitową na obniżenie parametrów ryzyka zespołu metabolicznego – opis przypadku*

Beata Trędzbor , Krzysztof Krysta , Marek Krzystanek

Department and Clinic of Psychiatric Rehabilitation, Faculty of Medical Sciences in Katowice,  
Medical University of Katowice;

Katedra i Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## ABSTRACT

**Introduction.** The risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia is significantly higher than in the general population. The consequence of this fact is the shortening of life in this group of patients by as much as 20–25%. The search for methods leading to the reduction of metabolic syndrome risk factors is essential

in preventing cardiovascular consequences. Dysbiosis disrupts the integrity of the intestinal barrier, contributing to general inflammation. This process is associated with metabolic disorders, sugar metabolism and obesity. **A case report.** A description of a 24-year-old patient suffering from paranoid schizophrenia is presented. Due to the lack of mental state improvement and periods of lack of cooperation, pharmacotherapy was modified many times. Finally, remission was achieved after the use of clozapine with paroxetine. The patient was diagnosed with metabolic syndrome. A probiotic sealing the blood-intestines barrier was added to the treatment. After 3 months of using the probiotic, normalisation of the level of glycemia, total cholesterol, LDL, lowering of the level of insulin, and reduction in the level of insulin resistance were observed.

**Conclusions.** The introduction of a probiotic with properties sealing the blood-intestines barrier to the treatment may result in a reduction in the risk parameters of the metabolic syndrome. It is advisable to conduct further research to confirm the above observations.

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** Ryzyko zespołu metabolicznego u pacjentów chorujących na schizofrenię jest znacząco wyższe niż w populacji ogólnej. Konsekwencją tego faktu jest skrócenie



Received: 8.12.2022  
Accepted: 30.01.2023

### KEYWORDS:

- metabolic syndrome
- schizophrenia
- microbiome
- probiotic

### SŁOWA KLUCZOWE:

- zespół metaboliczny
- schizofrenia
- mikrobiom
- probiotyk

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Beata Trędzbor  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Katedra i Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej  
ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice  
email: [beataziarko@poczta.onet.pl](mailto:beataziarko@poczta.onet.pl)

okresu życia w tej grupie pacjentów nawet o 20–25%. Poszukiwanie metod prowadzących do zmniejszenia czynników ryzyka zespołu metabolicznego jest istotne w zapobieganiu konsekwencjom sercowo-naczyniowym. Dysbioza zaburza integralność bariery jelitowej, przyczyniając się do stanu ogólnozapalnego. Proces ten powiązany jest z zaburzeniami metabolicznymi, gospodarki cukrowej i z otyłością.

**Opis przypadku.** Przedstawiono opis 24-letniej pacjentki chorującej na schizofrenię paranoidalną. Ze względu na brak poprawy stanu psychicznego oraz okresy braku współpracy wielokrotnie modyfikowano farmakoterapię.

Ostatecznie uzyskano remisję po zastosowaniu klozapiny z paroksetyną. U pacjentki stwierdzono zespół metaboliczny. Dołączano do leczenia probiotyk uszczelniający barierę krew–jelita. Po trzech miesiącach stosowania probiotyku zaobserwowano normalizację poziomu glikemii, cholesterolu całkowitego, LDL, obniżenie wartości poziomu insuliny, zmniejszenie poziomu insulinooporności.

**Komentarz.** Wprowadzenie do leczenia probiotyku o właściwościach uszczelniających barierę krew–jelita może spowodować redukcję parametrów ryzyka zespołu metabolicznego. Wskazane jest prowadzenie dalszych badań w celu potwierdzenia powyższych obserwacji.

## Introduction

Metabolic syndrome is a significant health and social problem. A new definition of metabolic syndrome has been proposed in line with current guidelines from Polish experts from various scientific societies. The main criterion for diagnosing it is obesity (waist circumference  $\geq 88$  cm in women or 102 cm in men or BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) and the presence of two of three criteria: elevated blood pressure  $\geq 130$  and/or 85 mm Hg, abnormal glucose metabolism (concentration  $\geq 100$  mg/dl) or elevated cholesterol (non-HDL fraction  $\geq 130$  mg/dl; atherogenic dyslipidemia) (Dobrowolski *et al.*, 2022). The risk of developing metabolic syndrome in patients with schizophrenia is approximately twice that of the general population (Papanastasiou, 2013). Its prevalence is around 30% in this patient group and among patients with schizophrenia-like syndromes (Mitchell *et al.*, 2013). In a study from Croatia involving 259 patients hospitalised for schizophrenia, metabolic syndrome was found in 47.9% (Sorić *et al.*, 2021). People with schizophrenia have 18.7 years shorter life expectancy in men and 16.3 years in women than the general population (Laursen, 2011).

A U.S. study involving a retrospective analysis of a cohort of more than one million people found that adults with schizophrenia were more than 3.5 times more likely to suffer death during the follow-up period than adults in the general population, and cardiovascular disease had the highest mortality rate (403.2 per 100,000 person-years) (Olfson *et al.*, 2015).

Patients with schizophrenia require long-term treatment with neuroleptic drugs, most of which, especially new-generation drugs, cause weight gain (Allison *et al.*, 1999; Duncan *et al.*, 2009).

In a study by Ratliff *et al.* (2012), a group of 130 people with schizophrenia or schizoaffective disorder had significantly higher glycosylated haemoglobin and insulin

levels compared to the control group. In addition, subjects had increased waist circumference and higher diastolic blood pressure compared to the control group (Ratliff *et al.*, 2012).

Motivating patients to reduce weight, as well as to eat healthy and exercise, is not an easy task. Negative symptoms make it difficult to change one's lifestyle, to take care of one's affairs, including health. Inappropriate dietary habits and insufficient physical activity in people with schizophrenia contribute to an unfavourable metabolic profile (Ratliff *et al.*, 2012).

The introduction of pro- and prebiotics into pharmacological treatment may be an important element in the fight against metabolic syndrome in this group of patients. This seems to be supported by the results of an experimental study conducted on female rats. It demonstrated the beneficial effect of using a prebiotic in the form of galactooligosaccharides in Bimuno preparation added to olanzapine in the form of a reduction in metabolic disorders and weight loss (Kao *et al.*, 2018).

It has also been shown that the use of antipsychotic drugs in patients treated for schizophrenia can cause changes in the microbiome, contributing to obesity and cardiovascular disorders (Chen *et al.*, 2020). Chronic inflammation accompanies obesity and plays an important role in insulin resistance (Keane *et al.*, 2017).

Changes in the composition of the microbiome can improve metabolic parameters as well as patient function. The beneficial effect of butyrate, which is produced by bacteria, on maintaining the integrity of the intestinal barrier has been described (Peng *et al.*, 2009). Sealing of the gut-blood barrier was associated with a decrease in the systemic inflammatory process, negatively affecting both the CNS and the functioning of lipid and sugar metabolism. Interestingly, a study of a probiotic preparation containing the bacterial strains *Lactobacillus helveticus* Rosell-52 and *Bifidobacterium longum* Rosell-175, used in patients with anxiety disorders, further found

a significant reduction in daily urinary cortisol excretion (Messaoudi *et al.*, 2011).

An attempt was made to use a probiotic that seals the intestinal barrier to reduce metabolic syndrome parameters in a patient with schizophrenia.

### Case report

A 24-year-old female patient started psychiatric treatment at 15 years of age. She was initially treated on an outpatient basis. At the age of 17, she was admitted to the developmental psychiatry ward, where she was diagnosed with the paranoid disorder. She was subsequently hospitalised several times in the adult psychiatry ward with a diagnosis of paranoid schizophrenia. The clinical picture included auditory hallucinations, thought broadcasting delusion, a delusion of control, a delusion of reference, persecutory delusions and ambitendency. The patient made suicidal attempts on several occasions, including a suicide jump resulting in multiple fractures. She has participated in psychiatric rehabilitation on several occasions in the day ward, where she has worked on improving interpersonal contacts and behavioural activation. During this time, pharmacotherapy was modified several times due to exacerbations of the psychotic process. The patient was treated with classical and atypical antipsychotics. Among others, perazine, risperidone, levomepromazine, olanzapine were used. Due to a lack of patient cooperation in pharmacological treatment, extended-release injection therapy was attempted, first with risperidone and then with paliperidone. After another exacerbation of the mental state, the decision was made to use clozapine in combination with paroxetine. Significant improvements in the mental state were achieved – cessation of positive symptoms, suicidal thoughts and tendencies, and improvement in social functioning.

During the last two years of therapy, significant weight gain and unfavourable changes in laboratory tests were observed, meeting the criteria for metabolic syndrome. Despite motivating the patient to introduce healthy eating habits, no improvement was achieved. At that time, the patient was advised to supplement her existing pharmacotherapy with an intestinal barrier-sealing probiotic containing nine bacterial strains: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19, *Lactococcus lactis* W58, *Bifidobacterium lactis* W51 (trade name: Sanprobi Barrier; manufacturer: Sanprobi sp. z o.o. sp. k., Szczecin, Poland).

Before starting the probiotic, height, weight, waist circumference, blood pressure and BMI were measured. A baseline analysis of body mass composition was also carried out, taking into account parameters such as body fat compactness, muscle tissue, mineralised bone mass

and hydration levels (Table 1). Follow-up examinations assessing morphology, lipid profile, carbohydrate metabolism, and hormonal tests were performed (Table 2).

For three months, the patient took 2 capsules of the probiotic twice daily (daily dose –  $2 \times 10^9$  CFU/AFU – colony-forming units / active-fluorescent units). After three months, follow-up laboratory tests were performed (Table 2) and body weight and composition, BMI values, RR, and waist circumference were reassessed (Table 1).

**Table 1.** Body weight, height, BMI and body composition analysis before and after probiotic inclusion

Examination	Result before probiotic inclusion	Result after three months of probiotic use
Height (cm)	162	
Body weight (kg)	82.3	82.6
BMI	<b>31.0</b>	<b>31.1</b>
Adipose tissue (%)	41.1	40.7
Water content (%)	41.8	41.9
Muscle tissue (%)	30.9	31.0
Mineralised bone mass (kg)	3.2	3.2
Waist circumference (cm)	<b>103</b>	<b>101</b>
RR mm Hg	121/82	124/81

**Table 2.** Comparison of the parameters of the cardiometabolic profile before and after inclusion of the probiotic in the treatment

Examination	Result before probiotic inclusion	Result after three months of probiotic use
Total cholesterol (mg/dl)	215	173
LDL cholesterol (mg/dl)	<b>145</b>	<b>110.2</b>
HDL cholesterol (mg/dl)	47	37
Triglycerides (mg/dl)	150	129
Insulin resistance index	3.35	2.91
Glucose (mg/dl)	<b>103</b>	<b>93</b>
Insulin ( $\mu$ U/ml)	13.3	12.8
Testosterone (nmol/l)	2.20	1.19

Although the patient's body weight did not change significantly from the baseline (0.3 kg difference), there was a significant improvement in the parameters of the cardiometabolic profile in the form of a decrease in total

cholesterol to the reference range and a decrease in LDL levels, which were within the reference range. In addition, normalisation of blood glucose levels, a decrease in the insulin resistance index and a reduction in insulin levels were achieved. The normalisation of testosterone levels, which were above normal in the first study, was also observed.

The patient reported reduced consumption of fast-food and more physical activity, but she admitted she did not adhere to a low-cholesterol diet regularly.

Pharmacological treatment for schizophrenia remained unchanged at this time and included clozapine at 300 mg/day, paroxetine at 10 mg/day, levothyroxine at 100 µg/day, bisoprolol at 1.25 mg/day. In addition, the patient was not taking medication affecting lipid or carbohydrate metabolism. She also did not use any other probiotics or dietary supplements. She remained in remission throughout this period, and she even reported a subjectively better mood.

### Commentary

This case report may draw attention to the role of probiotics sealing the intestinal barrier in achieving an improved cardiometabolic profile in patients with schizophrenia. This would be especially important for patients resistant to a drug treatment, who require polytherapy or continued treatment with a drug with a high metabolic risk due to the lack of an effective pharmacological alternative for the patient.

A dysregulation of immune responses with associated features of systemic inflammation is observed in schizophrenia (Müller *et al.*, 2015). Severance *et al.* (2013) showed that patients with schizophrenia and bipolar disorder show an elevation in serum bacterial markers present in the gut microbiota, indicating bacterial translocation from the gut to the vascular bed (Severance *et al.*, 2013).

The microorganisms of the microbiome are very important to maintain the proper functioning of the intestinal barrier. Under conditions of the altered composition of the physiological intestinal flora (dysbiosis), the integrity of the intestinal-blood barrier is compromised. The consequence of pathogens and harmful substances entering the bloodstream is chronic, subclinical inflammation.

In the patient described, a probiotic containing bacterial strains that seal the intestinal barrier was used. Van Hemert *et al.* (2014) described the mechanisms of action of the constituent bacteria in the form of strengthening of the epithelial barrier after stress from pathogenic bacteria (*Bifidobacterium lactis* W52, *Lacticaseibacillus casei* W56 and *Lactococcus lactis* W58) and/or after inflammatory stress (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Levilactobacillus brevis* W63, *Lacticaseibacillus casei* W56 and *Lactococcus lactis* W19), inhibition of mast cell activation (*Bifidobacterium bifidum* W23,

*Bifidobacterium lactis* W52, *Lacticaseibacillus casei* W56 and *Ligilactobacillus salivarius* W24), stimulation of anti-inflammatory cytokines (all strains except *Ligilactobacillus salivarius* W24 and *Lactococcus lactis* W19) and reduction of lipopolysaccharide load (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Lactobacillus acidophilus* W37 and *Lactococcus lactis* W19) (Van Hemert *et al.*, 2014).

Supplementing pharmacological treatment with a probiotic that seals the intestinal barrier could be one of the measures to reduce systemic inflammation and normalise lipid and sugar metabolism disturbances. The 12-week randomised study by Szulińska *et al.* (2018) involved 81 obese postmenopausal Caucasian women. Administration of a probiotic that seals the intestinal barrier resulted in improvements in total cholesterol, LDL, triglycerides, insulin levels, insulin resistance index, waist circumference and body fat. A beneficial effect of the probiotic on cardiometabolic parameters and intestinal permeability was also demonstrated in this group of patients (Szulińska *et al.*, 2018).

Ghaderi *et al.* (2019) showed a beneficial effect of a combination of vitamin D and probiotics used in patients with schizophrenia on reducing metabolic disorders, lowering C-reactive protein levels and reducing other inflammatory determinants. However, the authors of the study in question were not sure whether the improvement obtained was due to vitamin D, probiotics or a combination of both of these (Ghaderi *et al.*, 2019).

Mechanisms for the effect of probiotics on the metabolic aspects of patients have also been described in diabetic patients. Li *et al.* (2016) reported on the effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes in a meta-analysis of randomised trials.

They showed that probiotics affect the intestinal flora by increasing GLP-1 (glucagon-like peptide) secretion by intestinal enteroendocrine cells, resulting in improved carbohydrate metabolism and increased insulin sensitivity of target cells. The effects of probiotics on inhibiting ascorbic acid autoxidation, metal ion chelation and free radical scavenging have also been described. The beneficial effects of probiotics on lipid metabolism stem from the inhibition of cholesterol absorption from the diet and the inhibition of bile acid reabsorption in the intestine (Li *et al.*, 2016).

Another mechanism for the influence of intestinal flora on obesity has been described in animal studies. Bäckhed *et al.* (2007) outlined the mechanisms underlying resistance to diet-induced obesity by studying mice lacking intestinal microflora. This resistance was found to be due to increased fatty acid metabolism. The authors pointed to two independent mechanisms. The first is associated with an increase in fasting-induced adipose factor (FIAF), which affects lipoprotein lipase activity, and the second with increased levels of phosphorylated AMP-activated protein kinase in skeletal muscle and liver (Bäckhed *et al.*, 2007).

An alteration of the intestinal microbiota in association with antipsychotic treatment has also been described. After 24-week administration of risperidone to previously untreated patients with schizophrenia, a significant increase in faecal *Bifidobacterium* spp. and *Escherichia coli* was observed, as well as a decrease in *Clostridium coccoides* and *Lactobacillus* spp. Increased body weight, increased BMI, and elevated blood glucose, triglycerides and C-reactive protein levels were also observed in these patients (Yuan *et al.*, 2018).

In addition, the impact of the microbiota on the mental state of people with schizophrenia has also been described. Zhu *et al.* (2021) conducted a study involving 126 people, including 40 with acute schizophrenia, 40 in remission and 46 healthy subjects. A general change in the heterogeneity and abundance of bacterial communities in the intestines of people at different stages of schizophrenia was observed in this group. At the same time, a significant discrepancy in the heterogeneity of beta intestinal microbiota was found between the three

study groups. *Haemophilus* count positively correlated with negative psychiatric symptoms, with cognitive function, excitement and depressive symptoms as measured by the PANSS scale. *Coprococcus* bacteria were negatively correlated with negative psychiatric symptoms. This study did not differentiate between different species of bacterial strains (Zhu *et al.*, 2021).

A Chinese study that investigated differences between intestinal microbiomes based on faecal samples from schizophrenic patients and healthy subjects found that *Succinivibrio* bacteria correlated positively with overall psychopathology and total score on the PANSS scale, while *Corynebacterium* bacteria correlated negatively with negative symptoms. This study did not differentiate between different species of bacterial strains (Li *et al.*, 2020).

In conclusion, the authors state that modifying the microbiota by sealing the intestinal barrier seems an interesting way to search for safe ways to influence metabolic parameters. The case presented here demonstrates the need for further research in this area. ■

## Wstęp

Zespół metaboliczny stanowi istotny problem zdrowotny i społeczny. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi polskich ekspertów z różnych towarzystw naukowych zaproponowano nową definicję zespołu metabolicznego. Głównym kryterium jego rozpoznania jest otyłość (obwód talii  $\geq 88$  cm u kobiet lub 102 cm u mężczyzn albo BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) oraz występowanie dwóch z trzech kryteriów: podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi  $\geq 130$  i/lub 85 mm Hg, nieprawidłowego metabolizmu glukozy (stężenie  $\geq 100$  mg/dl) lub podwyższonego stężenia cholesterolu (frakcja nie-HDL  $\geq 130$  mg/dl; aterogenna dyslipidemia) (Dobrowolski *et al.*, 2022). Ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego u pacjentów chorujących na schizofrenię jest około dwukrotnie wyższe niż w populacji ogólnej (Papanastasiou, 2013). W tej grupie pacjentów i wśród pacjentów cierpiących na zespoły z kręgu schizofrenii jego rozpowszechnienie wynosi około 30% (Mitchell *et al.*, 2013). W badaniu z Chorwacji, obejmującym 259 chorych hospitalizowanych z powodu schizofrenii, stwierdzono zespół metaboliczny u 47,9% (Sorić *et al.*, 2021). Osoby ze schizofrenią mają o 18,7 lat u mężczyzn i o 16,3 lat u kobiet krótszą oczekiwaną długość życia niż populacja ogólna (Laursen, 2011).

W badaniu amerykańskim obejmującym retrospektywną analizę kohorty ponad miliona osób stwierdzono, że dorośli ze schizofrenią byli ponad 3,5 raza bardziej narażeni na śmierć w okresie obserwacji niż dorośli w populacji ogólnej, a choroby sercowo-naczyniowe

miały najwyższy wskaźnik śmiertelności (403,2 na 100 000 osobolat) (Olfson *et al.*, 2015).

Chorzy na schizofrenię potrzebują przewlekłego przyjmowania leków neuroleptycznych, z których większość, szczególnie leki nowej generacji, powoduje przyrost masy ciała (Allison *et al.*, 1999; Duncan *et al.*, 2009).

W badaniu Ratliffa *et al.* (2012) w grupie 130 osób ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi stwierdzono znacząco wyższy poziom hemoglobiny glikozylowanej i insuliny w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto osoby chore miały zwiększony obwód talii i wyższe rozkurczowe ciśnienie krwi w stosunku do grupy porównawczej (Ratliff *et al.*, 2012).

Motywowanie pacjentów do zmniejszenia masy ciała, podobnie jak do zdrowego odżywiania i aktywności ruchowej, nie jest łatwym zadaniem. Objawy negatywne utrudniają zmianę trybu życia, troskę o własne sprawy, w tym o stan zdrowia. Niewłaściwe nawyki żywieniowe i niewystarczająca aktywność fizyczna osób ze schizofrenią przyczyniają się do niekorzystnego profilu metabolicznego (Ratliff *et al.*, 2012).

Wprowadzenie do leczenia farmakologicznego probiotyków może być istotnym elementem w walce z zespołem metabolicznym w tej grupie chorych. Wskazują na to wyniki badania eksperymentalnego przeprowadzonego na samicach szczurów. Wykazano w nim korzystny wpływ zastosowania probiotyku w formie galaktooligosacharydów w preparacie Bimuno dodanego do olanzapiny w postaci redukcji zaburzeń metabolicznych i obniżenia masy ciała (Kao *et al.*, 2018).

Wykazano również, że u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii stosowanie leków przeciwpsychotycznych może powodować zmiany w mikrobiomie, przyczyniając się do otyłości oraz do zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym (Chen *et al.*, 2020). Przewlekły stan zapalny towarzyszy otyłości i odgrywa istotną rolę w insulinooporności (Keane *et al.*, 2017).

Zmiany składu mikrobiomu mogą wpływać na poprawę parametrów metabolicznych, jak i na poprawę funkcjonowania pacjentów. Opisywano korzystny wpływ maślanu, produkowanego przez bakterie, na utrzymanie integralności bariery jelitowej (Peng *et al.*, 2009). Uszczelnienie bariery jelitowej jelita–krew łączyło się ze zmniejszeniem się procesu ogólnozapalnego, negatywnie wpływającego zarówno na OUN, jak i na funkcjonowanie gospodarki lipidowo-cukrowej. Co ciekawe, w badaniu preparatu probiotycznego zawierającego szczepy bakterii *Lactobacillus helveticus* Rosell-52 i *Bifidobacterium longum* Rosell-175, zastosowanego u pacjentów z zaburzeniami lękowymi, stwierdzono ponadto istotne obniżenie dobowego wydalania kortyzolu z moczem (Messaudi *et al.*, 2011).

Podjęto próbę wykorzystania probiotyku uszczelniającego barierę jelitową w celu redukcji parametrów zespołu metabolicznego u pacjentki ze schizofrenią.

## Opis przypadku

24-letnia pacjentka rozpoczęła leczenie psychiatryczne w 15. roku życia. Początkowo była leczona ambulatoryjnie. W 17. r.ż. trafiła do oddziału psychiatrii wieku rozwojowego, gdzie rozpoznano zespół paranoidalny. Następnie była kilkakrotnie hospitalizowana w oddziale psychiatrii dla osób dorosłych z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej. W obrazie klinicznym występowały: halucynacje słuchowe, urojenia odosłonięcia, oddziaływania, ksobne, prześladowcze i ambi-sentencja. Pacjentka kilkakrotnie podejmowała próby suicydalne, w tym skok samobójczy skutkujący licznymi złamaniami. Wielokrotnie uczestniczyła w rehabilitacji psychiatrycznej w oddziale dziennym, gdzie pracowała nad poprawą kontaktów interpersonalnych i aktywizacją behawioralną. W tym czasie, ze względu na zaostrzenia procesu psychotycznego, wielokrotnie modyfikowano farmakoterapię. Pacjentka była leczona klasycznymi i atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Stosowano m.in.: perazynę, risperidon, lewomepromazynę, olanzapinę. Ze względu na brak współpracy w leczeniu farmakologicznym podjęto próbę terapii iniekcjami o przedłużonym działaniu, początkowo risperidonom, a następnie paliperidonom. Po kolejnym zaostrzeniu stanu psychicznego podjęto decyzję o zastosowaniu klozapiny w połączeniu z paroksetyną. Uzyskano znaczącą poprawę stanu psychicznego – ustąpienie objawów wytwórczych, myśli

i tendencji suicydalnych oraz poprawę funkcjonowania społecznego.

W przeciągu ostatnich dwóch lat terapii zaobserwowano znaczący przyrost masy ciała oraz niekorzystne zmiany w badaniach laboratoryjnych, spełniające kryteria zespołu metabolicznego. Pomimo motywowania pacjentki do wprowadzenia zdrowych nawyków żywieniowych nie uzyskano poprawy w tym zakresie. Zaproponowano wówczas pacjentce dołączenie do dotychczasowej farmakoterapii probiotyku uszczelniającego barierę jelitową, zawierającego dziewięć szczepów bakterii: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19, *Lactococcus lactis* W58, *Bifidobacterium lactis* W51 (nazwa handlowa: Sanprobi Barrier; wytwórca: Sanprobi sp. z o.o. sp. k., Szczecin, Polska).

Przed rozpoczęciem stosowania probiotyku zmierzono: wzrost, masę ciała, obwód pasa, ciśnienie krwi i obliczono BMI. Przeprowadzono również podstawową analizę składu masy ciała z uwzględnieniem takich parametrów jak: zawartość tkanki tłuszczowej, tkanki mięśniowej, zmineralizowanej masy kostnej i poziomu nawodnienia (tabela 1). Wykonano badania kontrolne oceniające morfologię, lipidogram, gospodarkę węglowodanową, a także badania hormonalne (tabela 2).

Przez trzy miesiące pacjentka przyjmowała 2 razy dziennie po 2 kaps. probiotyku (dawka dobową –  $2 \times 10^9$  CFU/AFU – jednostek tworzących kolonię / aktywnych jednostek fluorescencji). Po okresie trzech miesięcy wykonano kontrolne badania laboratoryjne (tabela 2) oraz ponownie oceniono masę i skład ciała, wartości BMI, RR, obwód pasa (tabela 1).

**Tabela 1.** Masa ciała, wzrost, BMI oraz analiza składu ciała przed i po włączeniu probiotyku

Badania	Badanie przed włączeniem probiotyku	Badanie po trzech miesiącach stosowania probiotyku
Wzrost (cm)	162	
Masa ciała (kg)	82,3	82,6
BMI	<b>31,0</b>	<b>31,1</b>
Tkanka tłuszczowa (%)	41,1	40,7
Zawartość wody (%)	41,8	41,9
Zawartość tkanki mięśniowej (%)	30,9	31,0
Zmineralizowana masa kostna (kg)	3,2	3,2
Obwód pasa (cm)	<b>103</b>	<b>101</b>
RR mm Hg	121/82	124/81

**Tabela 2.** Porównanie parametrów profilu kardiometabolicznego przed i po włączeniu do leczenia probiotyku

Badanie	Badanie przed włączeniem probiotyku	Badanie po trzech miesiącach stosowania probiotyku
Cholesterol całkowity (mg/dl)	215	173
Cholesterol LDL (mg/dl)	<b>145</b>	<b>110,2</b>
Cholesterol HDL (mg/dl)	47	37
Trójglicerydy (mg/dl)	150	129
Wskaźnik insulinooporności	3,35	2,91
Glukoza (mg/dl)	<b>103</b>	<b>93</b>
Insulina (μU/ml)	13,3	12,8
Testosteron (nmol/l)	2,20	1,19

Pacjentka relacjonowała ograniczenie spożycia ilości jedzenia typu fast-food, większą aktywność ruchową, ale, jak przyznała, nie stosowała regularnie diety niskocholesterolowej.

Leczenie farmakologiczne schizofrenii pozostawało w tym czasie niezmienione i obejmowało: klozapinę 300 mg/dobę, paroksetynę 10 mg/dobę, lewotyrosynę 100 μg/dobę, bisoprolol 1,25 mg/dobę. Chora nie stosowała ponadto leków wpływających na gospodarkę lipidową ani węglowodanową. Nie stosowała również innych probiotyków ani suplementów diety. W całym tym okresie utrzymywał się u niej stan remisji, a nawet pacjentka relacjonowała subiektywnie lepsze samopoczucie.

## Komentarz

Opisany przypadek może zwrócić uwagę na rolę probiotyków uszczelniających barierę jelitową w uzyskaniu poprawy profilu kardiometabolicznego u pacjentów ze schizofrenią. Byłoby to szczególnie istotne w przypadku pacjentów lekoopornych, u których istnieje konieczność stosowania politerapii lub kontynuowania leczenia lekiem z dużym ryzykiem metabolicznym ze względu na brak skutecznej alternatywy farmakologicznej dla danego pacjenta.

W schizofrenii obserwuje się rozregulowanie reakcji immunologicznych z towarzyszącymi cechami zapalenia ogólnoustrojowego (Müller *et al.*, 2015). Severance *et al.* (2013) wykazali, że u pacjentów ze schizofrenią i chorobą dwubiegunową obserwuje się podwyższenie w surowicy markerów bakteryjnych obecnych na drobnoustrojach jelitowych, co wskazuje na translokację bakterii z jelit do łożyska naczyniowego (Severance *et al.*, 2013).

Dla zachowania prawidłowej funkcji bariery jelitowej bardzo ważne są mikroorganizmy mikrobiomu.

W warunkach zmiany składu fizjologicznej flory jelitowej (dysbiozy) dochodzi do utraty szczelności bariery jelita-krew. Konsekwencją przedostawania się patogenów i szkodliwych substancji do krwioobiegu jest przewlekły, subkliniczny stan zapalny.

U opisywanej pacjentki zastosowano probiotyk zawierający szczepy bakteryjne uszczelniające barierę jelitową. Van Hemert *et al.* (2014) opisali mechanizmy działania bakterii wchodzących w jego skład pod postacią: wzmocnienia bariery nabłonkowej po stresorze wywołanym przez bakterie chorobotwórcze (*Bifidobacterium lactis* W52, *Lactocaseibacillus casei* W56 i *Lactococcus lactis* W58) i/lub po stresorze zapalnym (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Levilactobacillus brevis* W63, *Lactocaseibacillus casei* W56 i *Lactococcus lactis* W19), hamowania aktywacji komórek tucznych (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactocaseibacillus casei* W56 i *Ligilactobacillus salivarius* W24), stymulacji cytokin przeciwzapalnych (wszystkie szczepy oprócz *Ligilactobacillus salivarius* W24 i *Lactococcus lactis* W19) oraz zmniejszenia ładunku lipopolisacharydów (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Lactobacillus acidophilus* W37 i *Lactococcus lactis* W19) (Van Hemert *et al.*, 2014).

Dołączenie do leczenia farmakologicznego probiotyku uszczelniającego barierę jelitową mogłoby być jednym z działań wpływających na redukcję stanu ogólnozapalnego i normalizację zaburzeń w gospodarce lipidowej i cukrowej. W 12-tygodniowym, randomizowanym badaniu Szulińskiej *et al.* (2018) wzięło udział 81 otyłych kobiet rasy kaukaskiej po menopauzie. W wyniku podawania probiotyku uszczelniającego barierę jelitową nastąpiła poprawa w zakresie poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, trójglicerydów, poziomu insuliny, wskaźnika insulinooporności, obwodu talii oraz zawartości tkanki tłuszczowej. W tej grupie pacjentek wykazano również korzystny wpływ probiotyku na parametry kardiometaboliczne i przepuszczalność jelit (Szulińska *et al.*, 2018).

Ghaderi *et al.* (2019) wykazali korzystny wpływ kombinacji witaminy D i probiotyków stosowanej u pacjentów ze schizofrenią na zmniejszenie zaburzeń metabolicznych, obniżenie poziomu białka C-reaktywnego oraz zmniejszenie innych wykładników stanu zapalnego. Autorzy omawianej pracy nie byli jednak pewni, czy uzyskana poprawa była wynikiem stosowania witaminy D, probiotyków, czy kombinacji obu substancji (Ghaderi *et al.*, 2019).

Mechanizmy wpływu probiotyków na aspekty metaboliczne pacjentów były opisywane również u chorych na cukrzycę. Li *et al.* (2016) przedstawili w metaanalizie randomizowanych badań wpływ probiotyków na profile metaboliczne w cukrzycy typu 2.

Wykazali, że probiotyki wpływają na florę jelitową poprzez zwiększanie wydzielania GLP-1 (*glucagon-like peptide*) przez komórki enteroendokrynne jelita, co powoduje poprawę metabolizmu węglowodanów oraz zwiększenie wrażliwości komórek docelowych na insulinę.

Opisywano również działanie probiotyków na hamowanie autoutleniania kwasu askorbinowego, chelatowanie jonów metali oraz usuwanie wolnych rodników. Korzystny wpływ probiotyków na gospodarkę lipidową wpływa z hamowania wchłaniania cholesterolu z diety i hamowania zwrotnego wchłaniania kwasów żółciowych w jelicie (Li *et al.*, 2016).

Inny mechanizm wpływu flory jelitowej na otyłość opisywany był na podstawie badań na zwierzętach. Bäckhed *et al.* (2007) przedstawili mechanizmy leżące u podstaw oporności na otyłość wywołaną dietą, badając myszy pozbawione mikroflory jelitowej. Stwierdzono, że oporność ta wynikała ze zwiększonego metabolizmu kwasów tłuszczowych. Autorzy wskazywali na dwa niezależne mechanizmy. Pierwszy jest związany z podwyższeniem czynnika tkankowego związanego z głodem (FIAF), wpływającego na aktywność lipazy lipoproteinowej, drugi – ze zwiększonym poziomem fosforylowanej kinazy białkowej aktywowanej przez AMP w mięśniach szkieletowych i wątrobie (Bäckhed *et al.*, 2007).

Opisywano również zmianę mikrobioty jelitowej w związku ze stosowanym leczeniem przeciwpsychotycznym. Po 24-tygodniowym podawaniu risperidonu nieleczonym wcześniej pacjentom ze schizofrenią obserwowano istotny wzrost ilości *Bifidobacterium spp.* w kale oraz *Escherichia coli*, a także spadek liczebności *Clostridium coccooides* i *Lactobacillus spp.* Odnotowano u nich również wzrost masy ciała, zwiększenie BMI oraz podwyższenie poziomu glukozy, trójglicerydów i białka C-reaktywnego we krwi (Yuan *et al.*, 2018).

Dodatkowo opisywany był również wpływ mikrobioty na stan psychiczny osób ze schizofrenią. Zhu *et al.* (2021) przeprowadzili badanie obejmujące 126 osób, w tym 40 z ostrą fazą schizofrenii, 40 w okresie remisji i 46 osób zdrowych. Zaobserwowano w tej grupie ogólną zmianę różnorodności i obfitości zbiorowisk bakteryjnych w jelitach u osób na różnych etapach schizofrenii. Stwierdzono zarazem znaczną rozbieżność różnorodności beta mikrobioty jelitowej między trzema badanymi grupami. Liczebność *Haemophilus* dodatkowo korelowała z negatywnymi objawami psychicznymi, z funkcjami poznawczymi, podekscytowaniem i objawami depresyjnymi mierzonymi skalą PANSS. Bakterie *Coprococcus* były ujemnie skorelowane z negatywnymi objawami psychicznymi. W badaniu tym nie różnicowano poszczególnych gatunków szczepów bakterii (Zhu *et al.*, 2021).

W badaniu chińskim, w którym analizowano różnice między mikrobiomami jelitowymi na podstawie pobranych próbek kału od osób chorujących na schizofrenię i osób zdrowych, stwierdzono, że bakterie *Succinivibrio* korelowały dodatnio z ogólną psychopatologią i całkowitym wynikiem PANSS, natomiast bakterie *Corynebacterium* ujemnie korelowały z objawami negatywnymi. W badaniu tym nie różnicowano poszczególnych gatunków szczepów bakterii (Li *et al.*, 2020).

Podsumowując, autorzy stwierdzają, że modyfikacja mikrobioty poprzez uszczelnienie bariery jelitowej wydaje się interesującą drogą poszukiwań bezpiecznych sposobów wpływu na parametry metaboliczne. Przedstawiony przypadek wskazuje na potrzebę prowadzenia dalszych badań w tym zakresie. ■

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## References / Piśmiennictwo

- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, *et al.* Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156(11): 1686-96.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104(3): 979-84.
- Chen A, Park YT, Li KJ, Delisi EL. Antipsychotics and the microbiota. *Curr. Opin. Psychiatry* 2020; 33(3): 225-30.
- Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K *et al.* Zespół metaboliczny – nowa definicja i postępowanie w praktyce. *Nadc. Tet. Prakt.* 2022; 8(2): 1-26.
- Duncan EJ, Woolson SL, Hamer RM *et al.* Risk of lipid abnormality with haloperidol, olanzapine, quetiapine, and risperidone in a veterans affairs population. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 24(4): 204-13.
- Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N, Moradi M, Karimi MA, Mehrzad F, *et al.* Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry* 2019; 19: 77.
- Kao AC, Spitzer S, Anthony DC, Lennox B, Burnet PWJ. Probiotic attenuation of olanzapine-induced weight gain in rats: Analysis of central and peripheral biomarkers and gut microbiota. *Transl. Psychiatry* 2018; 8: 1-12.
- Keane KN, Calton EK, Carlessi R, Hart PH, Newsholme P. The bioenergetics of inflammation: insights into obesity and type 2 diabetes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2017; 71(7): 904-12.
- Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr. Res.* 2011; 131(1-3): 101-4.



10. Li C, Li X, Han H, Cui H, Peng M, Wang G, Wang Z. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(26): e4088.
11. Li S, Zhuo M, Huang X, Huang Y, Zhou J, Xiong D *et al.* Altered gut microbiota associated with symptom severity in schizophrenia. *Peer J.* 2020; 29;8: e9574.
12. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A *et al.* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br. J. Nutr.* 2011; 105(5): 755-64.
13. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders – a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 2013; 39(2): 306-18.
14. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front. Neurosci.* 2015; 9: 372.
15. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Scott Stroup T. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *Jama Psychiatry* 2015; 72(12): 1172-81.
16. Papanastasiou E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: A review. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2013; 3: 33-51.
17. Peng L, Li Z-R., Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J. Nutr.* 2009; 139: 1619-25.
18. Ratliff JC, Palmese LB, Erin L, Reutenauer EL, Liskov E, Grilo CM *et al.* The effect of dietary and physical activity pattern on metabolic profile in individuals with schizophrenia: a cross-sectional study. *Compr. Psychiatry* 2012; 53(7): 1028-33.
19. Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, Origoni AE, Khushalani S, Leweke FM. *et al.* Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2013; 148: 130-37.
20. Sorić T, Mavar M, Rumbak I. Metabolic syndrome and dietary habits in hospitalized patients with schizophrenia: A cross-sectional study. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(3): 255.
21. Sorić T, Mavar M, Rumbak I. The effects of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on metabolic syndrome in hospitalized schizophrenic patients: A randomized controlled trial. *Nutrients* 2019; 11(12): 2950.
22. Szulińska M, Łoniewski I, van Hemert S, Sobieska M, Bogdański P. Dose-dependent effects of multispecies probiotic supplementation on the lipopolysaccharide (LPS) level and cardiometabolic profile in obese postmenopausal women: A 12-week randomized clinical trial. *Nutrients* 2018; 10(6): 773.
23. Van Hemert S, Ormel G. Influence of the multispecies probiotic ecologic® BARRIER on parameters of intestinal barrier function. *Food Sci. Nutr.* 2014; 5: 1739-45.
24. Yuan X, Zhang P, Wang Y, Liu Y, Li X, Kumar BU *et al.* Changes in metabolism and microbiota after 24-week risperidone treatment in drug naïve, normal weight patients with first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2018; 201: 299-06.
25. Zhu C, Zheng M, Ali U, Xia Q, Wang Z, Chenlong *et al.* Association between abundance of haemophilus in the gut microbiota and negative symptoms of schizophrenia. *Front. Psychiatry* 2021; 12: 685910.

