

1. Dicembre

Perché gli antipsicotici possono rendere le persone fameliche

Siate affamati! Siate folli!

Steve Jobs

I disturbi psicotici, tra cui la **schizofrenia**, i **disturbi schizoaffettivi**, i **disturbi psicotici brevi e i disturbi deliranti**, sono importanti problemi di salute mentale che gravano gravemente sui pazienti affetti. Dal punto di vista terapeutico, vengono utilizzati clinicamente diversi farmaci antipsicotici atipici di “seconda generazione”, tra cui **clozapina**, **ziprasidone**, **paliperidone**, **olanzapina e risperidone**.



Sebbene questi farmaci siano altamente efficaci nel trattamento dei disturbi di salute mentale, sono anche associati ad effetti collaterali comuni, tra cui un **notevole aumento di peso e iperglicemia**

Henderson DC. **Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights.** *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 12:18-26. PMID: 17956152.

È stato proposto che diversi meccanismi, tra cui il coinvolgimento di più neuroni e i processi infiammatori, contribuiscano agli effetti dannosi dei farmaci antipsicotici. In precedenza, il trattamento con un **agonista specifico del recettore della serotonina 2C** ha dimostrato di invertire **l'aumento di peso e l'iperglicemia** indotti da **olanzapina**

Lord CC et al. **The atypical antipsychotic olanzapine causes weight gain by targeting serotonin receptor 2C.** *J Clin Invest.* 2017 Sep 1;127(9):3402-3406.

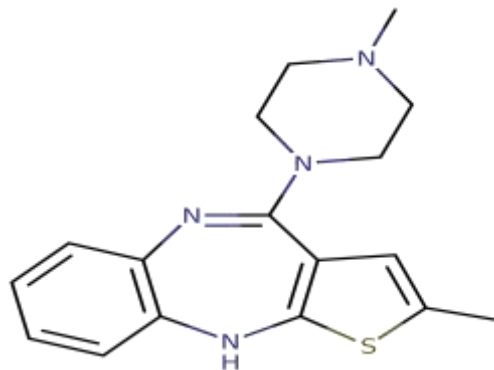
Nel 2021 I ricercatori del **Touchstone Diabetes Center, Department of Internal Medicine, The University of Texas** hanno dimostrato che il **recettore ipotalamico della melanocortina 4 (MC4R)** partecipa all'aumento di peso indotto da **risperidone**. Il trattamento acuto con **risperidone** inibisce l'attività **dell'MC4R** aumentando la conduttanza postsinaptica del potassio

Li L et al. **The atypical antipsychotic risperidone targets hypothalamic melanocortin 4 receptors to cause weight gain.** *J Exp Med.* 2021 Jul 5;218(7):e20202484.

Inoltre, il coinvolgimento dei **neuroni critici ipotalamici regolatori dell'appetito** nell'iperfagia indotta dagli antipsicotici è stato ben documentato dai ricercatori del **Hormone Laboratory, Haukeland University Hospital, di Bergen**.

Mukherjee S et al. **Understanding the Effects of Antipsychotics on Appetite Control.** *Front Nutr.* 2022 Jan 3;8:815456.

Il trattamento con **olanzapina** riduce l'espressione *dell'mRNA della proopiomelanocortina (Pomc)*, il numero dei neuroni POMC e le proiezioni POMC prima della comparsa dell'obesità



Inoltre, è stato descritto un aumento nell'espressione del **neuropeptide Y ossigenico (Npy)** e della **proteina correlata all'agouti (Agrp)**.

Kim J et al. Metformin ameliorates olanzapine-induced disturbances in POMC neuron number, axonal projection, and hypothalamic leptin resistance. BMB Rep. 2022 Jun;55(6):293-298.

Oltre ad essere colpiti da vari circuiti neuronali, è stato segnalato che **l'infiammazione** partecipa ai disordini metabolici indotti dai farmaci antipsicotici.

Il trattamento cronico con **olanzapina** induce **risposte infiammatorie** nei tessuti periferici e nel sistema nervoso centrale, principalmente promuovendo l'infiltrazione dei macrofagi nel tessuto adiposo.

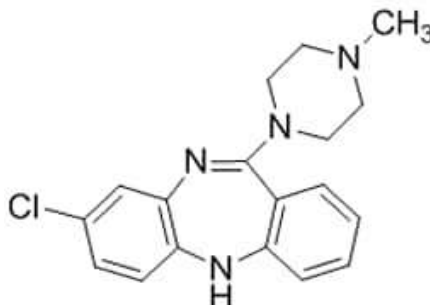
Aumenta anche il livello delle **citochine proinfiammatorie** circolanti, tra cui **l'interleuchina-16 (IL-16), IL-6, IL-8 e il fattore di necrosi tumorale- α (TNF α)**.

Inoltre, è da sottolineare una notevole variazione nella risposta, con *alcuni individui* che sono altamente inclini a sviluppare l'obesità, *mentre altri* aumentano di meno ne peso.

Più specificamente, i profili di espressione genica nelle cellule del sangue circolanti sia negli esseri umani che nei topi con aumento di peso differenziale rivelano che i trascritti elevati negli individui a tendenza obesa rispetto ai partecipanti obesi resistenti sono arricchiti per numerosi "segnali" Infiammatori e immunomodulatori prima dell'esposizione al farmaco

Zapata RC et al. Conserved immunomodulatory transcriptional networks underlie antipsychotic-induced weight gain. Transl Psychiatry. 2021 Jul 22;11(1):405.

Utilizzando adipociti umani differenziati *in vitro*, è stato dimostrato che la **clozapina** regola direttamente *l'espressione del gene della leptina*



Il team del **Touchstone Diabetes Center, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas** nel report

Zhao S et al

Partial Leptin Reduction as an Insulin Sensitization and Weight Loss Strategy.
Cell Metab. 2019 Oct 1;30(4):706-719.e6.

Ha recentemente dimostrato che *l'iperleptinemia* non è solo un fenomeno associato all'aumento di peso, ma piuttosto una forza trainante ampiamente sottovalutata dell'obesità indotta dalla dieta. L'aumento delle concentrazioni di leptina, sia in un ambiente transgenico murino che con la somministrazione di *leptina* ricombinante, accelera l'obesità indotta dalla dieta e peggiora l'intolleranza al glucosio e la resistenza all'insulina

Sulla base di queste osservazioni, è stato ipotizzato che *l'iperleptinemia* indotta dai farmaci antipsicotici possa contribuire in modo chiave all'aumento di peso e alla disfunzione metabolica associati alla terapia.

Utilizzando un modello murino ben consolidato che ricapitola lo spettro degli effetti dannosi del trattamento con farmaci antipsicotici, è stato dimostrato che *l'iperleptinemia* si verifica prima di qualsiasi aumento del peso corporeo. Inoltre, prevenendo l'aumento di leptina tramite un anticorpo monoclonale neutralizzante la leptina (LepAb) mitiga almeno parzialmente l'obesità indotta da risperidone e previene la disfunzione metabolica.

Zhao S et al

Hyperleptinemia contributes to antipsychotic drug-associated obesity and metabolic disorders.
Sci Transl Med. 2023 Nov 22;15(723):eade8460

Per molti pazienti affetti da schizofrenia, l'assunzione di farmaci antipsicotici può cambiare la vita. Ma alcuni sono riluttanti a usare questi farmaci perché possono avere effetti collaterali indesiderati: le persone che li assumono spesso sperimentano un notevole aumento di peso e un aumento della glicemia, che aumenta il rischio di sviluppare il diabete.

Ora, gli esperimenti modelli murini potrebbero aver finalmente rivelato il motivo per cui questi farmaci provocano l'obesità e la resistenza all'insulina: aumentano i livelli dell'ormone leptina.

Negli individui sani, la **leptina** produce un senso di sazietà, sopprime l'appetito e regola il peso corporeo a lungo termine. Ma alti livelli dell'ormone possono innescare **un'inflammatione diffusa** e portare **alla resistenza alla leptina**. Ciò significa che anche se il corpo rilascia normalmente la **leptina**, una persona si sente più affamata e finisce per mangiare di più.

Quando i ricercatori hanno trattato i topi con due farmaci antipsicotici comunemente usati, gli animali hanno sperimentato un aumento di leptina, che ha provocato una risposta immunitaria infiammatoria e li ha fatti aumentare di peso.

Per contrastare questi effetti collaterali, i ricercatori hanno progettato un **anticorpo che neutralizza la leptina**. Quando somministrato a topi trattati con antipsicotici, ha prevenuto la resistenza all'insulina e ridotto l'aumento di peso.

Gli autori dello studio affermano che **questo anticorpo che sopprime la leptina** potrebbe un giorno diventare un'aggiunta standard ai regimi di farmaci antipsicotici, alleviando gli effetti collaterali in modo che i pazienti siano più propensi ad assumere il farmaco.



Anticorpo anti leptina ?

DOPODOMANI

Uno sguardo al futuro. Il cuore artificiale

Ginocchia artificiali. Sostituzioni totali dell'anca. Intervento chirurgico alla cataratta. Apparecchi acustici. Dentiere. Siamo una società decisa a migliorare la salute umana attraverso la sostituzione e l'aumento delle parti del nostro corpo. Ma uno degli obiettivi più importanti **della medicina transumanista (delirio transumanista ?)** possedere un cuore perfettamente sano è rimasto finora sfuggente

Le malattie cardiache sono la prima causa di morte in America: mietono quasi 800.000 vittime ogni anno, rendendole la causa di circa un decesso su tre. .

Negli ultimi 35 anni sono stati effettuati oltre 1000 interventi di trapianto di cuore artificiale su esseri umani

La sostituzione del cuore umano con una versione robotica è in aumento in tutto il mondo Tuttavia, quasi tutte le operazioni attualmente eseguite sono solo un ponte temporaneo per guadagnare tempo prezioso fino a quando non sarà possibile effettuare un trapianto di cuore biologico. I trapianti di cuori biologici, anche se spesso hanno successo, sono molto difficili da ottenere a causa della carenza di organi idonei.

Questa carenza ha spinto numerose aziende mediche a lanciarsi nel gioco del cuore artificiale, dove la creazione di un cuore robotico permanente e di successo potrebbe generare miliardi di dollari e contribuire a rivoluzionare la medicina e l'assistenza sanitaria.

Negli scorsi anni, una di queste aziende ha fatto un passo da gigante. L'azienda francese **CARMAT** ha eseguito il primo intervento chirurgico di impianto cardiaco artificiale totale al mondo su un uomo di 76 anni in cui non è stato ricercato alcun cuore donatore aggiuntivo.



Carmat, guidata dal co-fondatore e specialista in trapianti di cuore, l'immenso cardio chirurgo **Alain Carpentier**, ha trascorso 25 anni a sviluppare il cuore. Il dispositivo pesa tre volte quello di un cuore umano medio, è fatto di "biomateriali" morbidi e funziona con una batteria al litio della durata di cinque anni. La differenza fondamentale tra il cuore di **Carmat** e gli sforzi passati è che

quello di **Carmat** attuale si autoregola e cerca attivamente di imitare il vero cuore umano, tramite una serie di sofisticati sensori.

Sfortunatamente, il paziente che ricevette il primo cuore **Carmat** morì prematuramente solo pochi mesi dopo la sua installazione. Le prime indicazioni mostrano che si è verificato un cortocircuito nel dispositivo, ma i ricercatori della **Carmat** stanno ancora indagando sui dettagli della morte. Altri tentativi si sono succeduti, tutti senza successo.

Tuttavia molti “*cardioricercatori futuristi*” sono convinti che questa *tecnologia transumanista* “dopodomani” diventerà una realtà e non spaventerà la maggior parte delle persone nel lungo periodo.

Attualmente quando si parla di sostituire un braccio o sponsorizzare una tecnologia che diventerà elettiva nel giro di 10 anni, emergono remore e perplessità .

Oggettivamente la gente non è pronta a vedersi allo specchio o in spiaggia con una protesi metallica o gommosa, anche se funzionalmente è migliore del braccio originale. Ma il cuore artificiale sarà nascosto all'interno del corpo e presto sarà migliore del cuore di qualsiasi atleta olimpico.

I futuristi presumono che milioni di persone si schiereranno elettivamente per riceverlo quando sarà disponibile, anche se hanno cuori biologici sani. Il più grande dilemma con il cuore sarà probabilmente l'accessibilità economica. Attualmente, il cuore di Carmat costa circa 200.000 dollari.

Oltre al semplice pompaggio del sangue, i futuri cuori artificiali porteranno con sé numerosi altri vantaggi. Avranno chip per computer e capacità Wi-Fi integrati. Controlleremo il nostro cuore con i nostri smartphone, diminuendo la sua capacità di pompaggio quando vogliamo dormire o ottimizzandolo quando vogliamo correre le maratone.

I benefici potrebbero essere infiniti. I *claim* del marketing sanitario saranno del tipo:

Ti è mai capitato di essere super nervoso, ad esempio al primo appuntamento o mentre tieni un discorso pubblico, e di sentire il tuo cuore biologico battere incessantemente?

Vuoi meditare? Trasforma il cuore artificiale in modalità Buddha.

Vuoi emulare una porno star? Alza il volume per il sesso selvaggio.

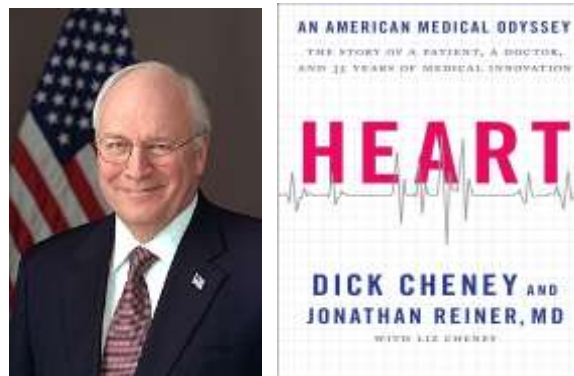
Naturalmente, gli esperti sanitari probabilmente lo troverebbero problematico.

Ad esempio, il nostro cuore risponde all'ambiente circostante per un motivo e ignorare tali stimoli può causare conseguenze indesiderate. Il corpo e gli altri organi potrebbero non essere in grado di tenere il passo con un uomo di 65 anni che ha accelerato di proposito il battito cardiaco per “surfare” le gigantesche onde hawaiane.

I futuri cuori artificiali potrebbero anche sostituire la necessità di alcune visite mediche e visite mediche. Ogni secondo della giornata, il dispositivo monitorerà la tua salute e il tuo sangue e trasmetterà aggiornamenti sui livelli di ossigeno, se hai contratto l'HIV o se il tuo contenuto di alcol è eccessivo per guidare. In effetti, gran parte di quella fantastica tecnologia medica indossabile che è in voga in questo momento, come **FITBIT FLEX** diventerà probabilmente obsoleta una volta che il cuore artificiale arriverà nella sua forma perfetta.



Uno dei principali svantaggi dei cuori artificiali è il rischio di *essere hackerati*. Immaginate il caos che la mafia, un governo autoritario o degli hacker maligni potrebbero causare se il proprio cuore artificiale venisse preso di mira. I virus potrebbero essere inviati nel software del cuore oppure la password dell'app che controlla il tuo cuore potrebbe essere rubata e utilizzata in modo improprio.



Dick Cheney, vicepresidente degli Stati Uniti sotto la presidenza di George Bush, infartuato, racconta nel suo libro **Heart: An American Medical Odyssey** che era così preoccupato che il suo defibrillatore cardiaco impiantato venisse attaccato dai terroristi durante la sua vicepresidenza che chiese che le funzionalità Wi-Fi fossero rimosse.

Naturalmente, *l'hacking* dei cuori avviene già in modo metaforico, sia per malizia, amore o caso. Pensa solo alla tua prima storia d'amore appassionata o ai tuoi familiari più cari. Le mie giovani figlie hanno da tempo le chiavi del mio cuore.

In una conferenza stampa, **Alain Carpentier** il principale visionario del cuore artificiale, citando le parole del poeta **Calude Bernard** ha concluso dicendo "**Qualunque cosa dicano i poeti, il cuore è solo una pompa**".



“Le decisioni veramente difficili sono 51-49”
Henry Kissinger