

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

**Alteraciones del eje microbioma-intestino-cerebro en pacientes con
trastorno bipolar**

Microbiome-gut-brain axis alterations in patients with bipolar disorder

Trabajo Fin de Grado



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Eider Cordero Sánchez

6º Curso, Grado en Medicina

Tutora: Leticia González Blanco

Cotutor: Gonzalo Alfonso Paniagua Calzón

Curso 2022-2023

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	11
Objetivo principal	11
Objetivos específicos.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
Evaluación psicométrica.....	13
Evaluación de parámetros biológicos.....	15
Análisis estadístico	15
Aspectos éticos	17
RESULTADOS	18
1. Características de la muestra estudiada.....	18
Síndrome metabólico y parámetros inflamatorios	19
2. Marcadores de translocación bacteriana (LBP, sCD14).....	20
2.1. Relación con adherencia a dieta mediterránea e IPAQ	20
2.2. Relación con la gravedad clínica	20
2.3. Relación con síndrome metabólico y marcadores de inflamación sistémica	21
2.4. Relación con la fase actual del trastorno bipolar.....	22
3. Variables asociadas con translocación bacteriana intestinal.	22

DISCUSIÓN	24
Limitaciones y fortalezas	27
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA	29

RESUMEN

Los últimos estudios que relacionan el funcionamiento cerebral con la microbiota intestinal, en concreto con la disbiosis intestinal, plantean su posible papel en la etiopatogenia de diferentes trastornos mentales graves, entre ellos el trastorno bipolar. Por ello, este estudio pretende explorar el grado de permeabilidad intestinal en estos pacientes mediante marcadores indirectos de translocación bacteriana (LBP y sCD14) sanguíneos, y analizar su posible asociación con determinados parámetros sociodemográficos y clínicos.

Se trata de un estudio transversal de 44 pacientes con trastorno bipolar. Se realizó una evaluación psicométrica y biológica, incluyendo datos sobre adherencia a la dieta mediterránea y actividad física. Análisis estadístico: prueba t-Student, Pearson, ANOVA y análisis de regresión lineal múltiple.

La media de LBP fue de 14,75 (DE= 6,44), y un 40,5% presentaba permeabilidad intestinal aumentada ($LBP \geq 15 \mu\text{g/dL}$). Ningún paciente presentó un sCD14 mayor o igual a 5 $\mu\text{g/dL}$. El modelo de regresión lineal demostró que tanto la inflamación sistémica (PCR) como la obesidad abdominal se asociaron con un LBP elevado, mientras que solo la edad se relacionó con sCD14.

En conclusión, la permeabilidad intestinal se relacionó con la inflamación sistémica (PCR) y la obesidad abdominal, pero no se halló relación con la gravedad clínica ni con la fase clínica del trastorno bipolar.

Diseases, Injuries and Risk Factors (GBD), el número global de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) debidos a trastornos mentales ha aumentado, siendo la 7ª causa principal a nivel mundial ⁽⁷⁾.

Revisiones previas de estudios sobre el coste de la enfermedad han encontrado que existe una carga económica importante asociada con el trastorno bipolar. Es una enfermedad que se suele diagnosticar en la edad joven-adulta afectando a población económicamente activa, por lo que se asocia con una tasa alta de desempleo, además de las dificultades relacionadas con el trabajo que puede suponer. Su impacto es considerable, con pérdidas en la productividad laboral estimadas entre un 20% a un 94% del costo social total asociado al trastorno bipolar. Pero además de costes indirectos, existen costes directos asociados a la atención médica de estos pacientes, entre los que se encuentran los gastos asociados con la atención psiquiátrica, el tratamiento y urgencias. Las personas con trastorno bipolar pueden tener asociadas otras comorbilidades tanto somáticas (síndrome metabólico) como psiquiátricas (ansiedad, suicidio, riesgo de consumo de tóxicos), lo que contribuye a una mayor utilización de los servicios tanto de atención primaria como especializada⁽⁸⁾.

Han sido múltiples las hipótesis que se han propuesto para conocer la fisiopatología del trastorno bipolar, desde hipótesis que se centran en las posibles bases biológicas de la enfermedad, como las alteraciones genéticas o anomalías neuroendocrinas, hasta aquellas que se centran en el papel de los factores psicosociales sobre el curso de la enfermedad. En 1998, Wilson describió una etiología oligogénica, sin embargo, hoy en día sabemos que la vulnerabilidad genética asociada al trastorno bipolar no está causada por unos pocos genes sino por al menos decenas de genes y alelos diferentes que la mayoría de nosotros portamos, aunque relativamente pocos individuos desarrollarán el

ABSTRACT

The latest studies that relate brain functioning to intestinal microbiota, specifically to intestinal dysbiosis, suggest its potential role in the etiopathogenesis of various serious mental disorders, including bipolar disorder. Therefore, this study aims to explore the degree of intestinal permeability in these patients using bacterial translocation markers (LBP and sCD14) and analyze their possible association with certain sociodemographic and clinical parameters.

This is a cross-sectional study of 44 patients diagnosed with bipolar disorder. A psychometric and biological evaluation was conducted, including data on adherence to the Mediterranean diet and physical activity. Statistical analysis included t-Student test, Pearson correlation, ANOVA, and multiple linear regression analysis.

The average LBP was 14.75 (SD= 6.44), and 40.5% had increased intestinal permeability (LBP \geq 15 $\mu\text{g/dL}$). No patient presented an sCD14 equal to or greater than 5 $\mu\text{g/dL}$. The linear regression model showed that both systemic inflammation (CRP) and abdominal obesity were associated with elevated LBP, while only age was related to sCD14.

In conclusion, intestinal permeability was related to systemic inflammation (CRP) and abdominal obesity, but no relationship was found with clinical severity and clinical stage of bipolar disorder.

INTRODUCCIÓN

Hace más de 2.000 años Hipócrates, padre de la Medicina, dijo “toda enfermedad comienza en el intestino”. Hoy en día la evidencia científica respalda esa afirmación, dada la novedosa participación del microbioma intestinal en el desarrollo y funcionamiento del cerebro. Esto sugiere que puede existir un papel importante en la patogenia de diferentes trastornos mentales como el trastorno bipolar (TBP) ⁽¹⁾.

El Trastorno Bipolar es un tipo de trastorno del estado de ánimo caracterizado por la alternancia de episodios de manía o hipomanía y de depresión⁽²⁾. El Manual de Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM, por sus siglas en inglés) clasifica el trastorno bipolar en 4 subtipos principales: trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y categorías de formas atípicas que no encajan en los subtipos antes mencionados⁽³⁾. El TBP tipo I se define por episodios de manía que se pueden manifestar como exceso de confianza, irritabilidad, grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir y estado de ánimo muy elevado. Para hacer el diagnóstico debe haber ocurrido al menos un episodio maníaco y, aunque los episodios de depresión mayor son típicos no son necesarios para el diagnóstico. Por el contrario, para el diagnóstico de TBP tipo II se requiere al menos un episodio hipomaníaco y un episodio depresivo mayor. El trastorno ciclotímico se caracteriza por períodos tanto de hipomanía como depresivos que no llegan a cumplir nunca los criterios de hipomanía, manía o depresión mayor, durante al menos 2 años⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

Los estudios más recientes sobre el trastorno bipolar exponen que su prevalencia se encuentra entre un 1%-2,5% ⁽⁶⁾⁽²⁾. Supone un impacto importante para la salud, ya que de acuerdo con los datos recogidos entre 1990 y 2019 en el estudio Global Burden of

trastorno al final. Estudios en gemelos estiman que la heredabilidad del trastorno se encuentra en torno un 60-80% ⁽⁹⁻¹¹⁾. Por otro lado, más recientemente, se ha prestado atención al papel del sistema endocrino en los trastornos del ánimo, especialmente a la respuesta al estrés en la que está implicado el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal ^(12,13).

Estudios anteriores han demostrado cómo el sistema inmune juega un papel importante tanto en el inicio como en la progresión del trastorno bipolar, además de en otros trastornos psiquiátricos como la Esquizofrenia y el Trastorno de Depresión Mayor ^(14,15). La asociación entre el trastorno bipolar y el sistema inmune se apoya en diversos estudios epidemiológicos que han demostrado que los pacientes con esta enfermedad tienen una mayor comorbilidad inflamatoria, existiendo un aumento de las tasas de diversas enfermedades relacionadas con el sistema inmune (Hepatitis autoinmune, síndrome de Guillain Barré, Lupus Eritematoso Sistémico, Enfermedad de Crohn)^(14,16,17). La alteración del sistema inmune puede contribuir al desarrollo de comorbilidades en el trastorno bipolar, como enfermedades metabólicas o cardiovasculares. De hecho, se ha descrito una mayor prevalencia de síndrome metabólico (SM) y de sus componentes en los pacientes que padecen un Trastorno Mental Severo (TMS), incluyendo dentro de esta categoría pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor ⁽¹⁸⁾.

Los últimos hallazgos sobre la implicación de la inflamación en la etiología del trastorno bipolar provienen de estudios que respaldan la participación de la microbiota intestinal en el funcionamiento del cerebro lo que plantearía un posible papel en la etiopatogenia de diferentes trastornos mentales graves como la esquizofrenia o el trastorno bipolar

(1,19,20). De hecho, un planteamiento que está en auge es el del eje microbioma-intestino-cerebro y su posible relación en la enfermedad mental ⁽²¹⁾.

Se denomina microbiota al grupo de microorganismos que colonizan el cuerpo humano. Estos microorganismos habitan en diversas zonas del cuerpo, desde la piel, la boca, la vagina, hasta el tracto respiratorio superior. Sin embargo, la gran parte de los microorganismos colonizan el intestino ⁽²²⁾. La microbiota intestinal humana está formada por trillones de microorganismos, entre los que se encuentran bacterias, virus y hongos. Posee una alta diversidad entre individuos y se puede ver influenciada por factores como la dieta, edad, los fármacos u otros tratamientos ⁽²³⁾.

La microbiota intestinal tiene diversas funciones, entre las que se encuentra mantener el buen funcionamiento intestinal; participar en la absorción de nutrientes, electrolitos y agua; preservar la barrera gastrointestinal y defender el organismo de la entrada de patógenos y toxinas. Otra función importante es la fermentación de los hidratos de carbono no digeribles, produciendo ácidos grasos de cadena corta que tendrán un papel significativo posteriormente ^(21,22,24).

La alteración en el equilibrio de la microbiota intestinal se denomina “disbiosis intestinal”. Modelos animales han demostrado que la disbiosis intestinal genera un estado proinflamatorio crónico de bajo grado que aumenta la permeabilidad de la barrera intestinal conocido como síndrome de “leaky gut”. Este síndrome facilita la translocación de toxinas bacterianas desde la luz intestinal al torrente sanguíneo ⁽²⁵⁻²⁷⁾.

La translocación de endotoxinas bacterianas, en especial el lipopolisacárido (LPS) asociado a los Gram negativos, hacia el torrente sanguíneo puede provocar respuestas inmunes y alterar los niveles de las proteínas involucradas en el reconocimiento del LPS, que son el CD14 soluble (sCD14) y la proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP), además

de provocar la liberación de otras citoquinas ^(25,28). Se ha descrito que estos biomarcadores sanguíneos de translocación bacteriana se encuentran aumentados en el plasma de pacientes con trastornos mentales y que además se asocian con la presencia de inflamación periférica ⁽²⁷⁾.

El presente estudio pretende conocer el grado de permeabilidad intestinal en pacientes con trastorno bipolar, teniendo en cuenta aquellos factores que pueden contribuir a la disbiosis intestinal en estos pacientes.

HIPÓTESIS

1. Un subgrupo de pacientes con Trastorno Bipolar presentará un grado elevado de permeabilidad intestinal.
2. Dicha elevación podría verse influida por factores como el sexo, edad, la gravedad clínica, la presencia de comorbilidad con síndrome metabólico, obesidad y/o la presencia de marcadores de inflamación sistémica.
3. Los pacientes bipolares presentan diferencias en la permeabilidad intestinal en función de la fase clínica del trastorno (eutimia vs. depresión).

OBJETIVOS

Objetivo principal

Describir el grado de permeabilidad intestinal en pacientes con TBP, mediante el análisis sanguíneo de marcadores indirectos de translocación bacteriana intestinal.

Objetivos específicos

1. Analizar si algunos parámetros clínicos se relacionan con el grado de permeabilidad intestinal (gravedad clínica de la depresión, presencia de comorbilidad con síndrome metabólico, obesidad, y/o presencia de inflamación sistémica).
2. Objetivar si existen diferencias en el grado de permeabilidad intestinal en función de la fase del trastorno en el momento de la evaluación (eutimia vs. fase depresiva).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio naturalístico, observacional y transversal, con una muestra de 44 pacientes con TBP. Los pacientes fueron reclutados, por sus psiquiatras de referencia, en los Centros de Salud Mental (CSM) de la Ería y La Corredoria en la localidad de Oviedo, Asturias durante un periodo comprendido entre Octubre de 2020 y Noviembre de 2021.

Los sujetos cumplían los criterios de inclusión establecidos:

- 1) Diagnóstico de TBP según criterios DSM-5.
- 2) Tener entre 18 y 70 años.
- 3) Firmar el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- 1) La no aceptación de participación en el estudio.
- 2) El padecimiento de problemas neurológicos o cognitivos que, a criterio de los evaluadores, no permitieron comprender las indicaciones.
- 3) La existencia de comorbilidad gastrointestinal, hepatobiliar, hematopoyética, autoinmune, infecciosa (aguda o crónica), neoplásica, o fiebre (en el momento de la evaluación).
- 4) Antecedentes de cirugía abdominal.
- 5) La existencia de tres o más deposiciones por día, o menos de tres por semana, en el último mes.
- 6) Estar en tratamiento con antibióticos o inmunosupresores en los seis meses previos al reclutamiento, o tomar antiinflamatorios, antioxidantes o haber sido vacunado en el último mes.

- 7) Padecer algún otro trastorno psiquiátrico comórbido, incluyéndose Trastorno por Uso de Sustancias, salvo nicotina y cannabis; y Trastorno de la Conducta Alimentaria.
- 8) Tener un estilo de alimentación tipo veganismo, vegetarianismo u otros.

Evaluación psicométrica

En dicha evaluación se incluyó:

1. Entrevista Clínica Estructurada para diagnósticos de DSM-5 (SCID) para la confirmación del diagnóstico.
2. Un protocolo *ad hoc* que evaluó las variables: fechas de evaluación, fecha de nacimiento, edad de diagnóstico, sexo, enfermedades comórbidas, tratamiento actual, incluyendo psicofármacos, así como patrón de uso de sustancias (tabaco, alcohol, cannabis).
3. Toma de medidas biométricas de peso, talla, perímetro abdominal y tensión arterial por el equipo de enfermería.
4. Medición de los criterios para Síndrome metabólico según National Cholesterol Education Program ATP III de 2005: a) Obesidad Abdominal (Perímetro abdominal >102 cm en hombres y >88 cm con mujeres); b) Triglicéridos en ayunas mayor o igual a 150 mg/dL; c) HDL en hombres inferior a 40 mg/dL, o inferior a 50mg/dL en mujeres; d) Tensión Arterial superior o igual a 130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo; e) glucosa en ayunas superior o igual a 100 mg/dL o tratamiento antidiabético⁽²⁹⁾. Las variables son obtenidas mediante parámetros antropométricos descritos en el punto 3, así como mediante análisis

de laboratorio (punto 8) para después ser transformadas en variables dicotómicas para cada uno de los criterios descritos.

5. Evaluaciones psicométricas:

a. Escala de Hamilton para la depresión (HDRS): escala heteroaplicada, formada por 17 ítems, que evalúa la gravedad de un cuadro depresivo y su perfil sintomatológico. Proporciona puntuación global, correlacionándose una puntuación mayor a la gravedad de la clínica depresiva.

b. Escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS): escala heteroaplicada, formada por 11 ítems, que evalúa la intensidad de la manía en el TBP. Proporciona una puntuación total que oscila entre 0 y 60 puntos, correlacionándose una mayor puntuación con mayor gravedad del cuadro maniaco.

c. Escala de Impresión Clínica Global para el TBP Modificada (CGI-BP-M): adaptación de la escala CGI para ser utilizada en el TBP. Es una escala heteroaplicada de 3 ítems, de tipo descriptivo, que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro, evaluando la sintomatología maníaca, depresiva y general del TBP, así como el curso de la enfermedad a corto y largo plazo.

6. Evaluación nutricional mediante el Evaluador de adherencia a la dieta mediterránea (MEDAS-14), el cual consiste en un cuestionario autoaplicado de 14 preguntas relacionadas con los hábitos de consumo de alimentos y la frecuencia de consumo que son característicos de la dieta mediterránea. Se

obtiene un resultado que se clasificará en adherencia baja, moderada o alta a la dieta mediterránea.

7. Medición del ejercicio con el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ), usando el formato breve autoaplicado de los últimos 7 días. Se obtiene un resultado que se clasificará en nivel de actividad física vigorosa, moderada, o baja o inactiva.

Evaluación de parámetros biológicos

Se extrajeron muestras de sangre periférica para el análisis hematológico y bioquímico, así como para la detección del biomarcador inflamatorio PCR. Las extracciones se realizaron entre las 08:00 y 10:00 de la mañana en los CSM Corredoria y Ería. Los pacientes debieron de permanecer previamente en un periodo de ayuno nocturno.

Se analizaron parámetros de translocación bacteriana en plasma, LBP y sCD14, como marcadores indirectos de permeabilidad intestinal.

Los niveles de LBP y sCD14 fueron medidos de acuerdo con el protocolo disponible en los Kits comerciales (Human sCD14 Elisa Kit, Hycult Biotech, Uden, Países Bajos; Human Lipopolysaccharide Binding Protein Elisa Kit, Hycult Biotech, Uden, Países Bajos). Se establecieron parámetros de normalidad para los niveles de sCD14 entre 1,5-5 µg/dL⁽³⁰⁾ y para LBP niveles entre 5-15 µg/dL⁽³¹⁾. Para la PCR se consideraron niveles de inflamación de bajo grado los niveles iguales o superiores a 0,3 mg/dL⁽³²⁾.

Análisis estadístico

Para el tratamiento de los datos se utilizó el programa IBM SPSS Statistics v.27. En primer lugar, se crearon las variables especificadas en el punto 4 de Evaluación Psicométrica.

Posteriormente se realizó un análisis descriptivo de las variables utilizadas, de forma global, conociendo, en caso de variables cualitativas, su frecuencia (%) y número absoluto (n); en el caso de las variables cuantitativas se halló la media y la desviación standard (DS).

Tras ello, se comprobó la normalidad para cada una de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Seguidamente, se estudió la correlación entre los marcadores de translocación bacteriana sCD14 y LBP y los parámetros psicométricos, así como de inflamación sistémica, utilizando la prueba de correlación de Pearson. Para describir la asociación entre los niveles de sCD14 y LBP y los criterios de síndrome metabólico se usó t de Student como prueba paramétrica.

A partir de los parámetros de normalidad establecidos para los marcadores de translocación bacteriana, se generaron variables dicotómicas para LPB diferenciando aquello con niveles superiores o iguales a 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$, y se calculó el porcentaje de muestra en este grupo. Esto se realizó de igual modo para con la variable de inflamación de bajo grado $\text{PCR} \geq 0,3 \text{ mg}/\text{dL}$. Dado que no se obtuvo ningún valor superior al nivel de normalidad establecido para sCD14, no se llevó a cabo esta división con dicha variable.

Al mismo tiempo, se realizó un ANOVA de tres grupos para comprobar la relación de las escalas de adherencia a la Dieta Mediterránea y de actividad física (IPAQ) y los marcadores de translocación bacteriana.

Por último, se llevaron a cabo dos regresiones lineales múltiples hacia adelante con las variables cuantitativas LBP y sCD14 como variables dependientes para explicar los factores asociados a su elevación.

Aspectos éticos

Los investigadores del presente estudio se comprometieron a respetar la legislación vigente en materia de investigación clínica establecida en la Declaración de Helsinki (World Medical Association, 2013) en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, con la Ley 14/2007, de Julio, de investigación biomédica y los demás requisitos establecidos por la legislación española al respecto, modificada en la Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos personales y garantías de los derechos digitales.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias (CEImPA 2021.345). Tras explicar los objetivos del estudio, los procedimientos que se realizarían, y las condiciones de la participación, se obtuvo el consentimiento informado para la participación en el estudio de todos los participantes.

Dada la inocuidad de las pruebas a realizar (evaluaciones psicométricas y extracción muestra sanguínea) y la no interferencia en el tratamiento pautado de antemano en el paciente, se considera un estudio de mínimo riesgo.

RESULTADOS

1. Características de la muestra estudiada

Se obtuvo una muestra de 44 pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, estando formada por un porcentaje mayor de mujeres (68,2%) que de varones.

La edad media de la muestra de pacientes fue de 45,64 años (Desviación Estándar- DE= 11,75) con edades comprendidas entre 19 y 67 años.

La edad media de inicio del TBP fue de 25,86 años (DE= 9,71), observándose un retraso en el diagnóstico de unos 5 años. Un 68,2% de los pacientes tenía un diagnóstico de TBP tipo I, un 29,5% de TBP tipo II y un 2,3% otro TBP. Asimismo, dentro del patrón predominante en el curso de la enfermedad un 37,2% fue depresivo, un 34,9% fue maníaco/hipomaníaco y un 27,9% mixto.

De los pacientes incluidos en el estudio, 15 de ellos (34,1%) eran fumadores, con una media de cigarrillos/día de 14,86 (DE= 10,30); 15 de ellos (34,1%) consumían alcohol (≥ 1 UBEs/semana), con una media de UBEs semanales de 0,87 (DE= 1,95). Tan solo 6 de los pacientes (14%) reconocieron el consumo de cannabis en el último mes.

Respecto a los hábitos saludables y el ejercicio físico, un 31% de los sujetos puntuaron en IPAQ un nivel alto, predominando un nivel bajo inactivo con un 47,6%. En el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea más de la mitad de la muestra presentó una adherencia moderada, presentando el 35,7% alta adherencia y el 4,8% baja adherencia.

Respecto a la gravedad clínica tomamos como marcadores la escala CGI, la escala de Hamilton para la depresión y la de Young para la evaluación de la manía. Se remite a la tabla 1 para más información.

Tabla 1. Relación parámetros translocación bacteriana con gravedad clínica

	\bar{X}	DE	Correlación de Pearson	
			LBP (r)	SCD14 (r)
CGI Depresión	2,341	1,238	r=-0,185*	r=-0,230*
CGI Manía	1,818	1,040	r= -0,070*	r= -0,126*
CGI General	3,409	1,187	r= 0,122*	r= -0,152*
Escala Hamilton	8,250	6,354	r=-0,094*	r=-0,196*
Escala Young	1,773	2,794	r= -0,065*	r= -0,190*
Edad de diagnóstico	30,30	11,057	r= -0,25*	r= 0,044*
Edad probable de inicio	25,86	9,709	r= 0,098*	r= -0,024*

* ($p > 0,05$); \bar{x} : media; DE: desviación estándar; LBP: proteína de unión a lipopolisacáridos; SCD14: CD14 soluble; r: coeficiente de correlación

Síndrome metabólico y parámetros inflamatorios

Un 35,1% de nuestra muestra cumple criterios de Síndrome Metabólico, siendo el Perímetro Abdominal patológico el criterio más prevalente en un 65,1% del total. A su vez, el índice de masa corporal (IMC) medio fue de 29,56 kg/m² (DE= 6,67).

La media de la PCR fue de 0,41 mg/dL (DE= 0,55), teniendo un 46,5% cifras de PCR \geq 0,3 mg/dL.

2. Marcadores de translocación bacteriana (LBP, sCD14)

En relación con los parámetros de translocación bacteriana intestinal estudiados (LBP, sCD14), el 40,5% de los pacientes presentaron un LBP mayor o igual a 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$, con una media de 14,75 (DE= 6,44), oscilando entre 0,86 y 32,27. No observándose diferencias en relación con el sexo de los participantes (mujeres: 14,73, DE= 6,36; varones: 14,78, DE= 6,81; $t=0,024$, $p= 0,981$).

Ningún paciente presentó un sCD14 mayor o igual a 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$, con una media de 2,59 (DE= 0,81), oscilando entre 0 y 4,69. No observándose diferencias en relación con el sexo de los participantes.

Con respecto a la edad sí se halló una relación significativa con la variable sCD14 ($t= 0,432$; $p= 0,008$), pero no con LBP ($t = 0,202$; $p=0,232$).

2.1. Relación con adherencia a dieta mediterránea e IPAQ

Para comprobar la posible relación entre las escalas de Adherencia a la Dieta Mediterránea y de actividad física (IPAQ) y LBP y sCD14 se realizó un ANOVA de 3 grupos.

Se puede afirmar que no se evidenciaron diferencias significativas entre los diferentes grupos ($p > 0,05$).

2.2. Relación con la gravedad clínica

Con la intención de conocer la posible asociación entre el grado de permeabilidad intestinal y la gravedad clínica, se realizó una correlación de Pearson utilizando las variables LBP y sCD14, y las variables CGI, la escala de Depresión de Hamilton y la escala de Young para la evaluación de la Manía.

No se obtuvo significación estadística ($p > 0,05$) con ninguna de las variables mencionadas, como se puede observar en la tabla 1.

2.3. Relación con síndrome metabólico y marcadores de inflamación sistémica

Para establecer una posible asociación entre la permeabilidad intestinal y el Síndrome Metabólico se realizó una comparación de medias de los niveles de LBP y sCD14 para la presencia de Síndrome Metabólico y de cada uno de los parámetros que corresponden a criterios de Síndrome Metabólico. No se observaron diferencias en las concentraciones de LBP entre los pacientes con Síndrome Metabólico en comparación con los pacientes que no presentaban Síndrome Metabólico (media= 16,54; DE= 6,78 vs. media= 13,78, DE= 6,18; $t = 1,25$, $p = 0,218$). Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas de los niveles de LBP en aquellos pacientes con Perímetro Abdominal patológico frente a los que no lo presentaron (media= 16,92, DE= 6,30 vs. media= 11,08, DE= 2,85; $t = 2,93$, $p = 0,006$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas a nivel del HDL, triglicéridos, glucosa en ayunas y tensión arterial.

En relación con la obesidad, se demostró una correlación significativa entre LBP y el IMC ($t = 0,401$; $p = 0,015$) pero no con sCD14.

Por otro lado, se observó un estado de inflamación sistémica de bajo grado (PCR $\geq 0,3$ mg/dL) en casi de la mitad de la muestra (46,5%). Para analizar si existe relación entre LBP y sCD14 con un estado de inflamación sistémica, se realizó un análisis de correlaciones entre las variables LBP, sCD14 y PCR. Se demostró correlación tanto de LBP con PCR ($r = 0,371$, $p = 0,024$) como también de sCD14 con PCR ($r = 0,385$, $p = 0,019$).

2.4. Relación con la fase actual del trastorno bipolar

Del total de la muestra un 85,7% de los pacientes se encontraban en fase eutímica (Escala de Young ≤ 6 ; Escala de Hamilton ≤ 7), mientras que un 14,3% en fase depresiva (Escala de Young ≤ 6 ; Escala de Hamilton > 7).

Para analizar si existen diferencias entre LBP y sCD14 en relación con la fase del trastorno bipolar en la que se encuentran los pacientes se llevó a cabo una prueba T de Student. No se tuvieron en cuenta los pacientes con clínica mixta debido al número reducido de pacientes en esta fase (N= 2). La media de LBP y sCD14 se muestra en la tabla 2. No se observaron diferencias significativas de los niveles de LBP ni de los niveles de sCD14 en ninguna de las fases (Tabla 2).

Tabla 2. Diferencias entre fase de TBP: depresión vs eutimia

	Eutimia	Depresión	T Student
	\bar{X} (DE)	\bar{X} (DE)	t (p)
LBP	14,376 (DE= 6,710)	15,191 (DE= 6,284)	t= -0,379 (p= 0,707)
sCD14	0,749 (DE= 0,167)	2,346 (DE= 0,855)	t= 1,687 (p= 0,101)

LBP: proteína de unión a lipopolisacáridos; sCD14: CD14 soluble; \bar{x} : media; DE: desviación estándar

3. Variables asociadas con translocación bacteriana intestinal.

Por último, se llevaron a cabo 2 modelos de regresión lineal múltiple para las variables LBP y sCD14, considerando aquellas variables que resultaron significativas en el análisis bivariado (y sexo por criterio experto).

Para LBP se obtuvo un modelo significativo (F= 11,307; $p < 0,01$; $R^2 = 0,407$) en el que entraron las variables PCR ($\beta = 0,476$; $t = 3,380$; $p = 0,002$) y obesidad

abdominal ($\beta = 0,303$; $t= 2,153$; $p= 0,039$). Ambas explican el 40,7% de la varianza de LBP.

Sin embargo, para sCD14 se obtuvo un modelo ($F= 8,490$; $p= 0.06$; $R^2=0,200$) en el que solo la edad resultó significativa ($\beta = 0,447$; $t= 2,914$; $p=0,006$).

DISCUSIÓN

Este estudio pretende analizar el grado de permeabilidad intestinal en una muestra de pacientes con trastorno bipolar, a través del análisis en sangre de marcadores indirectos de translocación bacteriana intestinal (LBP y sCD14). Para ello, se analizó de forma inicial la proporción de pacientes que presentaban niveles incrementados de estos marcadores, así como la existencia de diferencias significativas según el sexo y la edad. Posteriormente, se analizaron las posibles relaciones entre permeabilidad intestinal e inflamación de bajo grado, así como con síndrome metabólico. Además, se trató de analizar si un grado elevado de permeabilidad intestinal se relacionaba con la gravedad a nivel psicopatológico que presentaban estos pacientes.

Los resultados mostraron que más de un tercio de los pacientes estudiados (40,5%) presentaron niveles elevados de permeabilidad intestinal, presentando niveles de LBP superiores o iguales a 15 µg/dL. En cuanto a sCD14 ningún paciente presentó niveles superiores o iguales a 5 µg/dL, oscilando entre entre 0 y 4,69. Sin embargo, tres investigaciones sobre la permeabilidad intestinal y el trastorno bipolar que analizaron sCD14 en sangre mostraron un aumento de los niveles de sCD14 en los pacientes con trastorno bipolar frente a los controles⁽³³⁻³⁵⁾. La ausencia de grupo de control en nuestro estudio impide confirmar estos hallazgos.

Por otro lado, únicamente se encontró un estudio en trastorno bipolar en el que LBP fue utilizado como marcador de permeabilidad intestinal. En este estudio se incluyeron tres grupos, un grupo de pacientes con trastorno bipolar, un grupo de pacientes con esquizofrenia y un grupo control. Se determinó que no existían diferencias significativas en los niveles de LBP entre el grupo de trastorno bipolar frente al grupo control sano.

Sin embargo, observaron que los niveles de LBP en el grupo con trastorno bipolar estaban reducidos significativamente en comparación con los niveles en el grupo con esquizofrenia⁽³³⁾.

La edad media de nuestro estudio fue de 46 años, algo superior a la de los distintos estudios que estudiaron permeabilidad intestinal en los pacientes con trastorno bipolar⁽³³⁻³⁵⁾. Sin embargo, al igual que en los estudios mencionados se observó un predominio de mujeres⁽³³⁻³⁵⁾.

Se ha descrito en la literatura una mayor prevalencia de síndrome metabólico y de sus componentes en los pacientes que padecen trastorno bipolar⁽³⁶⁻³⁸⁾. La prevalencia de síndrome metabólico en la muestra fue de 35,1% lo que concuerda con lo observado en estudios previos que relacionan el síndrome metabólico con el trastorno bipolar⁽³⁶⁻³⁸⁾. La obesidad abdominal es, al igual que en otros estudios, el parámetro más frecuentemente alterado⁽³⁹⁾. El IMC medio fue similar al obtenido en los distintos estudios con los que se compararon⁽³³⁻³⁵⁾.

Nuestros hallazgos no identifican relación entre el síndrome metabólico y los parámetros de permeabilidad intestinal, sin embargo, al valorar los criterios de síndrome metabólico por separado se obtuvo una relación significativa entre los valores de LBP y el Perímetro Abdominal. No se han encontrado estudios previos que relacionen la permeabilidad intestinal con el síndrome metabólico, pero sí con el IMC. En nuestro estudio se observó correlación positiva entre los valores de IMC y LBP, a diferencia del único estudio que utiliza LBP como marcador de permeabilidad intestinal, que no identifica esta relación⁽³³⁾. En ninguno de los estudios previamente mencionados se observó relación entre los niveles de sCD14 y el IMC⁽³³⁻³⁵⁾.

Diversos estudios han identificado que existe un estado pro-inflamatorio en pacientes con trastorno bipolar⁽¹⁸⁾. Nuestros resultados apoyan estos hallazgos, identificando hasta cerca del 50% de pacientes con inflamación sistémica de bajo grado, respaldado por niveles de PCR superiores a 0,3 mg/dL.

La relación entre la inflamación y la permeabilidad intestinal se ha replicado en diferentes estudios en otras patologías como la esquizofrenia. Estos estudios no solo han descrito relación entre LBP y sCD14 con PCR sino también con otros parámetros inflamatorios como IL-6 o el recuento de Células Natural Killers⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

En nuestro estudio se demostró relación directa entre los niveles tanto de LBP y como de sCD14 con los niveles en sangre de PCR, como ya se había observado en los estudios previamente mencionados⁽³³⁻³⁵⁾.

Dada la limitada cantidad de estudios que analizan la relación de los marcadores de translocación bacteriana con los parámetros de inflamación en población con trastorno mental grave serían necesarias nuevas investigaciones centradas en los índices inflamatorios para así plantear nuevas hipótesis.

Por último, en relación con la gravedad clínica y las diferentes fases clínicas del trastorno bipolar se analizó la posible asociación con estos marcadores. Sin embargo, no se identificaron asociaciones entre las variables de gravedad clínica y los marcadores de translocación bacteriana. En este estudio se valoraron como variables de gravedad clínica la escala CGI, la escala de Depresión de Hamilton y la escala de Young para la evaluación de la Manía. El único estudio que evaluó las mismas variables de gravedad clínica fue el de Jakobsson et al., que tampoco identificó ninguna asociación con estos marcadores⁽³⁴⁾.

Además, tampoco se identificaron diferencias de permeabilidad intestinal en función de la fase clínica del trastorno bipolar (eutimia vs. depresión) en el momento de la evaluación.

Limitaciones y fortalezas

El estudio presentó las siguientes limitaciones:

- No se contó con un grupo de control de personas sanas, por lo que no se pudieron extraer conclusiones sobre permeabilidad intestinal en pacientes con trastorno bipolar frente a la población general sana.
- El tamaño de la muestra fue limitado.
- El perfil de pacientes fue heterogéneo, con un amplio rango en el tiempo de evolución de enfermedad o la edad.
- No se exploró el posible efecto de los tratamientos psicofarmacológicos (antipsicóticos, eutimizantes, antidepresivos) en el grado de permeabilidad intestinal.

Por otro lado, la presente investigación posee una serie de fortalezas frente a los otros estudios:

- Se llevó a cabo una evaluación psicométrica precisa.
- Se tuvieron en cuenta diferentes factores, no siempre analizados en otros estudios, como dieta y ejercicio físico. Sin embargo, estos datos fueron recogidos mediante escalas autoaplicadas, lo que puede conllevar algunos sesgos.

CONCLUSIONES

1. Más de un tercio (40,5%) de los pacientes con trastorno bipolar presentan una permeabilidad intestinal aumentada, considerando niveles plasmáticos de LBP ≥ 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$. No se han demostrado diferencias significativas entre la edad y el grado de permeabilidad intestinal evaluada mediante las concentraciones de LBP en los pacientes con trastorno bipolar. Sí se observó una correlación positiva entre sCD14 y la edad, siendo mayores los niveles de sCD14 a mayor edad.
2. El grado de permeabilidad intestinal no se asocia con la gravedad clínica del trastorno, ni con la presencia de síndrome metabólico. Sin embargo, sí se observan niveles más elevados de LBP en pacientes con obesidad abdominal. Por otro lado, el grado de permeabilidad intestinal se asocia con un estado de inflamación sistémica de bajo grado, correlacionando positivamente los niveles de LBP y sCD14 con la concentración de PCR, confirmándose esta relación en el análisis de regresión únicamente para LBP.
3. No existen diferencias en el grado de permeabilidad intestinal en función de la fase clínica actual del trastorno bipolar (eutimia vs. depresión).

BIBLIOGRAFÍA

1. Nguyen TT, Hathaway H, Kosciolk T, Knight R, Jeste DV. Gut microbiome in serious mental illnesses: A systematic review and critical evaluation. *Schizophr Res*. 2021 Aug; 234:24-40. doi: 10.1016/j.schres.2019.08.026.
2. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. *N Engl J Med*. 2020 Jul 2; 383(1):58-66. doi: 10.1056/NEJMra1906193.
3. Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, Birmaher B, Tohen M, Suppes T. Early Intervention in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2018 May 1; 175(5):411-426. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17090972.
4. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2020 Jan 18; 22(2):6. doi: 10.1007/s11920-020-1130-0.
5. Kupfer DJ, Regier DA, Arango López C, Ayuso-Mateos JL, Vieta Pascual E, Bagney Lifante A. DSM-5 : manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales / [American Psychiatric Association, comité elaborador, David J. Kupfer, Darrel A. Regier ; traducción y revisión científica de la ed. española, Celso Arango López, José Luis Ayuso Mateos, Eduard Vieta Pascual ; traductores, Alexandra Bagney Lifante ... et al.]. [Internet]. 2014 [citado 30 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat07109a&AN=tbuo.01222350&site=eds-live>
6. Malhi GS, Bell E, Boyce P, Bassett D, Berk M, Bryant R, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord*. 2020 Dec; 22(8):805-821. doi:

10.1111/bdi.13036.

7. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb; 9(2):137-150. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3.

8. Bessonova L, Ogden K, Doane MJ, O'Sullivan AK, Tohen M. The Economic Burden of Bipolar Disorder in the United States: A Systematic Literature Review. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020 Sep 7; 12:481-497. doi: 10.2147/CEOR.S259338.

9. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013 May 11; 381(9878):1654-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60855-7.

10. Wilson DR. Evolutionary epidemiology and manic depression. *Br J Med Psychol*. 1998 Dec; 71 (Pt 4):375-95. doi: 10.1111/j.2044-8341.1998.

11. Johansson V, Kuja-Halkola R, Cannon TD, Hultman CM, Hedman AM. A population-based heritability estimate of bipolar disorder – In a Swedish twin sample. *Psychiatry Res*. 2019 Aug; 278:180-187. doi: 10.1016/j.psychres.2019.06.010.

12. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM Jr, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*. 2017 Apr; 22(4):527-536. doi: 10.1038/mp.2016.120.

13. Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Mar; 122:28-37. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.031.

14. Rosenblat JD. Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder.

Psychopharmacology (Berl). 2019 Oct; 236(10):2909-2921. doi: 10.1007/s00213-019-5175-x.

15. Sayana P, Colpo GD, Simões LR, Giridharan VV, Teixeira AL, Quevedo J, et al. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatr Res.* 2017 Sep; 92:160-182. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.03.018.

16. Li H, Hong W, Zhang C, Wu Z, Wang Z, Yuan C, et al. IL-23 and TGF- β 1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode. *J Affect Disord.* 2015 Mar 15; 174:361-6. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.033.

17. Dickerson F, Severance E, Yolken R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav Immun.* 2017 May; 62:46-52. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.010.

18. Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME, Teixeira AL. Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019 Feb; 177:12-19. doi: 10.1016/j.pbb.2018.12.006.

19. Sublette ME, Cheung S, Lieberman E, Hu S, Mann JJ, Uhlemann AC, et al. Bipolar disorder and the gut microbiome: A systematic review. *Bipolar Disord.* 2021 Sep; 23(6):544-564. doi: 10.1111/bdi.13049.

20. Evans SJ, Bassis CM, Hein R, Assari S, Flowers SA, Kelly MB, et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *J Psychiatr Res.* 2017 Apr; 87:23-29. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.12.007.

21. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019 Oct 1; 99(4):1877-2013. doi:

10.1152/physrev.00018.2018.

22. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 24; 23(19):11245. doi: 10.3390/ijms231911245.

23. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Oct 19; 17(20):7618. doi: 10.3390/ijerph17207618.

24. Lucidi L, Pettorruso M, Vellante F, Di Carlo F, Ceci F, Santovito MC, et al. Gut Microbiota and Bipolar Disorder: An Overview on a Novel Biomarker for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 2; 22(7):3723. doi: 10.3390/ijms22073723.

25. Kiecolt-Glaser JK, Wilson SJ, Bailey ML, Andridge R, Peng J, Jaremka LM, et al. Marital distress, depression, and a leaky gut: Translocation of bacterial endotoxin as a pathway to inflammation. *Psychoneuroendocrinology.* 2018 Dec; 98:52-60. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.08.007.

26. Flowers SA, Ward KM, Clark CT. The Gut Microbiome in Bipolar Disorder and Pharmacotherapy Management. *Neuropsychobiology.* 2020; 79(1):43-49. doi: 10.1159/000504496.

27. Safadi JM, Quinton AMG, Lennox BR, Burnet PWJ, Minichino A. Gut dysbiosis in severe mental illness and chronic fatigue: a novel trans-diagnostic construct? A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2022 Jan; 27(1):141-153. doi: 10.1038/s41380-021-01032-1.

28. Ferreira S, Masi J, Giménez V, Carpinelli MM, Laterza O, Hermoso M, et al. Effect

of gluten-free diet on levels of soluble CD14 and lipopolysaccharide-binding protein in adult patients with celiac disease. *Cent Eur J Immunol*. 2021; 46(2):225-230. doi: 10.5114/ceji.2021.107012.

29. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020 May; 23(3):189-230. doi: 10.5223/pghn.2020.23.3.189.

30. Grunwald U, Krüger C, Westermann J, Lukowsky A, Ehlers M, Schütt C. An enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of solubilized CD14 in biological fluids. *J Immunol Methods*. 1992 Nov 5; 155(2):225-232. doi: 10.1016/0022-1759(92)90289-6.

31. Zweigner J, Gramm HJ, Singer OC, Wegscheider K, Schumann RR. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood*. 2001 Dec 15; 98(13):3800-8. doi: 10.1182/blood.v98.13.3800.

32. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med*. 2019 Sep; 49(12):1958-1970. doi: 10.1017/S0033291719001454.

33. 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 Aug; 148(1-3):130-7. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.018.

34. Jakobsson J, Bjerke M, Sahebi S, Isgren A, Ekman CJ, Sellgren C, et al. Monocyte

and microglial activation in patients with mood-stabilized bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2015 Jul; 40(4):250-8. doi: 10.1503/jpn.140183.

35. Tanaka T, Matsuda T, Hayes LN, Yang S, Rodriguez K, Severance EG, et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Res*. 2017 Feb; 115:59-63. doi: 10.1016/j.neures.2016.11.002.

36. McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HTT, Kahn LS, et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: An international perspective. *J Affect Disord*. 2010 Nov; 126(3):366-87. doi: 10.1016/j.jad.2010.04.012.

37. McElroy SL, Keck PE. Metabolic Syndrome in Bipolar Disorder: A Review With a Focus on Bipolar Depression. *J Clin Psychiatry*. 2014 Jan; 75(1):46-61. doi: 10.4088/JCP.13r08634.

38. 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*. 2015 Oct; 14(3):339-47. doi: 10.1002/wps.20252.

39. Kumar A, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G, Raguram R, Grover S, Aswath M. Prevalence of metabolic syndrome and its clinical correlates among patients with bipolar disorder. *Asian J Psychiatry*. 2017 Apr; 26:109-14. doi: 10.1016/j.ajp.2017.01.020.

40. Weber NS, Gressitt KL, Cowan DN, Niebuhr DW, Yolken RH, Severance EG. Monocyte activation detected prior to a diagnosis of schizophrenia in the US Military

New Onset Psychosis Project (MNOPP). *Schizophr Res.* 2018 Jul; 197:465-469. doi: 10.1016/j.schres.2017.12.016.

41. Caso JR, MacDowell KS, González-Pinto A, García S, de Diego-Adeliño J, Carceller-Sindreu M, et al. Gut microbiota, innate immune pathways, and inflammatory control mechanisms in patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2021 Dec 21; 11(1):645. doi: 10.1038/s41398-021-01755-3.

42. Ishida I, Ogura J, Aizawa E, Ota M, Hidese S, Yomogida Y, et al. Gut permeability and its clinical relevance in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2022 Mar; 42(1):70-76. doi: 10.1002/npr2.12227.