

# Psihijatrijski bolesnik i debljina

---

Tkalčević, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:630009>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Tkalčević**

# **PSIHIJATRIJSKI BOLESNIK I DEBLJINA**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju „Vrapče“ pod vodstvom doc. dr.sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ADHD – *attention deficit hyperactivity disorder* (poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje/poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću)

AMP – adenzin monofosfat

CRP – C-reaktivni protein

DALY – *disability-adjusted life-year* (godina života prilagođena invaliditetu)

DM – *diabetes mellitus* (šećerna bolest)

EASO – *European Association for the Study of Obesity* (Europsko udruženje za proučavanje debljine)

GBD – *Global Burden of Disease* (globalno opterećenje bolešću)

HDL – *high-density lipoprotein*

HPA – *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* (hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežna os)

IL-6 – interleukin 6

ITM/BMI – indeks tjelesne mase; *body mass index*

kcal – *kilocalories* (kilokalorije)

MDD – *major depressive disorder* (veliki depresivni poremećaj/epizoda)

MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 10.revizija

NAFLD – *nonalcoholic fatty liver disease* (nealkoholna masna bolest jetre)

OGTT – *oral glucose tolerance test* (test oralne podnošljivosti glukoze, test opterećenja glukozom)

SZOWHO – Svjetska zdravstvena organizacija; *World Health Organization*

TNF- $\alpha$  – tumorski faktor nekroze alfa

YLD – *years of healthy life lost due to disability*

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
1.1. Debljina .....	1
1.2. Mentalni poremećaji .....	2
2. DEBLJINA I PSIHIČKI POREMEĆAJI .....	4
3. POREMEĆAJI RASPOLOŽENJA I DEBLJINA .....	7
3.1. Depresija i debljina .....	7
3.1.1. Povezanost depresije i debljine .....	7
3.1.2. Čimbenici povezanosti depresije i debljine .....	9
3.2. Bipolarni poremećaj i debljina .....	14
4. SHIZOFRENIJA I DEBLJINA .....	17
4.1. Shizofrenija .....	17
4.2. Povezanost shizofrenije i debljine .....	18
4.3. Čimbenici povezanosti shizofrenije s debljinom .....	19
4.4. Metabolički sindrom i shizofrenija .....	21
5. POREMEĆAJI LIČNOSTI I DEBLJINA .....	23
6. DEBLJINA KAO POSLJEDICA UPORABE PSIHOFAKAMA .....	25
6.1. Antipsihotici kao uzrok povećane tjelesne mase .....	25
6.2. Ostali lijekovi .....	28
7. LIJEČENJE BOLESNIKA S PSIHIJATRIJSKOM BOLESTI I DEBLJINOM .....	29
7.1. Nefarmakološko liječenje .....	29
7.2. Farmakološko liječenje .....	31
8. ZAKLJUČAK .....	32
9. ZAHVALE .....	33
10. LITERATURA .....	34
11. ŽIVOTOPIS .....	46

## SAŽETAK

Naslov rada: Psihijatrijski bolesnik i debljina

Autor: Maja Tkalčević

Debljina je jedna od najčešćih bolesti današnjice koja povećava rizik nastanka mnogih drugih tjelesnih bolesti, ali i psihičkih poremećaja. Štoviše, osobe koje boluju od mentalnih poremećaja češće imaju prekomjernu tjelesnu masu ili debljinu u odnosu na opću populaciju, npr. prevalencija debljine u općoj populaciji je 20-30 %, a u osoba koje boluju od psihijatrijskih poremećaja je čak do dva puta veća. Očekivano trajanje života u osoba s nekim psihijatrijskim poremećajima je kraće u odnosu na opću populaciju, što se pripisuje i utjecaju debljine na povećanje mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti u ovih bolesnika. S obzirom na veliku dvosmjernu povezanost ovih bolesti, važno je uočiti koji su mehanizmi nastanka te veze kako bi se moglo kvalitetnije intervenirati, tj. spriječiti njihov nastanak ili liječiti ako su iste već prisutne. Osim čimbenika vezanih uz stil života osoba oboljelih od psihijatrijskih bolesti (nezdrave prehrambene navike i sjedilački način života) povećanje tjelesne mase nastaje i zbog raznih bioloških čimbenika te kao nuspojava uporabe nekih psihofarmaka. Osobe s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom češće imaju teže oblike bolesti i lošije ishode liječenja psihijatrijskih bolesti te češće prekidaju uzimanje terapije u odnosu na osobe normalne tjelesne mase. Za kontrolu i smanjenje tjelesne mase u psihijatrijskih bolesnika, koriste se razne bihevioralne i farmakološke metode liječenja.

Ključne riječi: psihijatrijske bolesti, pretilost, prekomjerna tjelesna masa, mentalni poremećaji, psihofarmakološki lijekovi

## SUMMARY

Title: Psychiatric patient and obesity

Author: Maja Tkalčević

Obesity is one of the most common diseases today, which increases the risk of many other physical diseases, but also mental disorders. Moreover, people with mental disorders are more likely to be overweight or obese than the general population, e.g., the prevalence of obesity among the general population is 20-30 %, and among people with psychiatric disorders is up to twice as high. Life expectancy in people with some psychiatric disorders is shorter than in the general population, which is also attributed to the impact of obesity on the increase in cardiovascular disease mortality in these patients. Considering the great bidirectional connection between these diseases, it is important to notice what are the mechanisms of this connection in order to better intervene, i.e., prevent their occurrence or treat them if they are already present. Apart from the factors related to the lifestyle of people with psychiatric illnesses (unhealthy eating habits and sedentary lifestyle), weight gain arises due to various biological factors and as a side effect of some psychopharmacs. People who are overweight and obese are more likely to have more severe forms of diseases and worse outcomes of treatment for psychiatric disorders, and are more likely to stop their therapy compared to people with normal body weight. Various behavioural and pharmacological methods of treatment are used to control and reduce body weight in psychiatric patients.

Keywords: psychiatric illness, obesity, excessive body mass, mental disorder, psychopharmacological drugs

# 1. UVOD

## 1.1. Debljina

Debljina je bolest definirana prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva u organizmu, nastaje unosom veće količine energije nego što organizam može potrošiti što posljedično narušava zdravlje. Kao okvirni pokazatelj debljine najčešće se koristi indeks tjelesne mase, dobiven dijeljenjem tjelesne mase u kilogramima s kvadratom tjelesne visine u metrima. Na temelju njegova iznosa, debljina se dijeli na prekomjernu tjelesnu težinu ( $ITM$  25-29.9  $kg/m^2$ ) i pretilost ( $ITM > 30 kg/m^2$ ), odnosno debljinu u užem smislu (1, 2). Osim  $ITM$ -a, kao mjerilo zdravstvenih rizika pretilosti koristi se i opseg struka jer se nakupljanje masnog tkiva abdominalno, tj. visceralno smatra većim rizikom od nakupljanja u ostalim dijelovima tijela. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) odredila je granične vrijednosti koje ukazuju na povećan rizik za zdravlje, u žena je to opseg jednak ili veći od 80 cm, a u muškaraca 94 cm ili više (3,4).

Debljina danas doseže pandemijske razmjere te je prema posljednjim podacima Svjetske zdravstvene organizacije broj osoba s prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću veći od 1,9 milijardi, od kojih je 650 milijuna pretilo (1, 2). Pretilost je bitan rizični čimbenik nastanka kardiovaskularnih bolesti (hipertenzije, infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta), šećerne bolesti tipa 2 (DM tip 2), nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD), opstruktivne apneje, muskuloskeletnih bolesti, Alzheimerove bolesti, depresije te nekih vrsta karcinoma. S obzirom na razvoj komorbiditeta, pretilost dovodi do smanjene kvalitete života, produktivnosti, češćih hospitalizacija, ranije nesposobnosti, nezaposlenosti te povećanog mortaliteta čime postaje teret i za samog



bolesnika, njegovu okolinu, a i ekonomski teret za zdravstvo i društvo u cjelini. Očekivano trajanje života u pretilih bolesnika je smanjeno za oko 5 do 20 godina, ovisno o težini bolesti nastale uslijed razvoja pretilosti (5-7).

U 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) pretilost je svrstana u skupinu „Endokrine, nutritivske i metaboličke bolesti“ te su u ovoj klasifikaciji izostavljeni ostali čimbenici nastanka bolesti, npr. psihološki faktori, potrošnja energije, sjedilački način života. Kao preduvjet kvalitetne dijagnostike i liječenja pretilosti nužno je preciznije definirati njenu patogenezu, stoga je Europsko udruženje za proučavanje debljine (EASO) smatralo važnim u 11. reviziji MKB-a unaprijediti dijagnostičke kriterije temeljene na stupnju pretilosti, etiologiji i rizicima po zdravlje (8).

## 1.2. Mentalni poremećaji

Mentalno zdravlje SZO definira kao stanje blagostanja u kojem je osoba svjesna svojih sposobnosti, može učinkovito raditi, doprinositi zajednici i nositi se s normalnim životnim stresovima. Na mentalno zdravlje, kao važnu komponentu cjelokupnog zdravlja osobe, utječu razni čimbenici, uključujući biološke, socioekonomske i okolišne (9). Mentalne poremećaje obilježavaju neobične misli, ponašanja, osjećaji, doživljaji i odnosi s drugim ljudima.

Ovom skupinom bolesti zahvaćeno je više od milijarde ljudi u svijetu što čini oko 16 % populacije. Osim što su vrlo česte, nerijetko su kroničnog tijeka uz početak u mlađoj životnoj dobi, narušavaju kvalitetu života bolesnika te uzrokuju veliku potrošnju

zdravstvenih resursa zbog broja hospitalizacija psihičkih bolesnika. U svim zemljama svijeta, teret uzrokovan mentalnim bolestima ima stalni trend rasta zbog značajnog utjecaja ove skupine bolesti na zdravlje i kvalitetu života pojedinca, društvo i ekonomiju cjelokupnog stanovništva (10-12).

Poremećaji mentalnog zdravlja su vodeći uzrok hospitalizacija radno aktivnog stanovništva u Republici Hrvatskoj, a udio psihijatrijskih bolesti u ukupnom pobolu prepoznatom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Republici Hrvatskoj je 4-5 %. Među psihijatrijskim bolestima, 2017. godine prema učestalosti predvodile su podskupine shizofrenije, shizotipnih i sumanutih poremećaja, afektivni poremećaji te poremećaji uzrokovani psihoaktivnim tvarima od kojih su prema broju hospitalizacija najzastupljeniji poremećaji uzrokovani alkoholom. Prema Studiji globalnog opterećenja bolesti (*GBD study*) iz 2019. godine, mentalni poremećaji nalaze se na 7. mjestu prema broju godina prilagođenih invalidnosti (DALY) te su drugi vodeći uzrok YLD-a (godina zdravog života izgubljenih zbog nesposobnosti) u svijetu. U Hrvatskoj, psihijatrijske bolesti zauzimaju 3. mjesto u vodećim skupinama bolesti prema istraživanju opterećenja bolestima (13-15).

Većina psihijatrijskih bolesti očitovanih u odrasloj dobi počinje već u djetinjstvu i adolescenciji, na što ukazuju razne retrospektivne i prospektivne studije. U svrhu ranije dijagnostike, početka liječenja te prevencije pogoršanja, važno je uočiti rizične čimbenike, veličinu problema, proširenost te napredovanje ovih bolesti u mladih ljudi (16). Razne studije pokazuju da se osobe koje boluju od psihijatrijskih bolesti, zbog osjećaja diskriminacije u različitim sferama života, ne obraćaju liječniku te je samim time

stigma vezana za mentalne bolesti glavna prepreka adekvatnom prepoznavanju i tretmanu (17).

## **2. DEBLJINA I PSIHIČKI POREMEĆAJI**

Osobe koje boluju od mentalnih poremećaja izložene su većem pobolu i smrtnosti od tjelesnih kroničnih bolesti u odnosu na opću populaciju te je njihovo očekivano trajanje života skraćeno za 10 do 20 godina. Brojne studije pokazuju čak 2 do 3 puta povećani mortalitet u osoba s teškim psihičkim bolestima uključujući shizofreniju, depresiju, tj. veliki depresivni poremećaj (MDD), shizoafektivni poremećaj i bipolarni poremećaj. Iako najveći relativni rizik od smrtnosti predstavlja samoubojstvo, koje je u ovih bolesnika 20 puta češće nego u općoj populaciji, oko tri četvrtine smrti uzrokovano je prirodnim uzrocima zbog tjelesnih bolesti, najčešće kardiovaskularnih (18-21).

Etiologija povećanja incidencije kardiovaskularnih bolesti je multifaktorijalna, uključujući genetske čimbenike, stil života, čimbenike vezane uz same mentalne bolesti te njihovu terapiju. Najčešći prepoznati čimbenici koji doprinose porastu kardiovaskularnog mortaliteta u bolesnika s depresijom, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem su promjenjivi faktori rizika: pretilost, dijabetes, hipertenzija, dislipidemija i pušenje. Relativni rizik koji se pripisuje ovim čimbenicima je 1 do 5, tj. omjer vjerojatnosti nastanka smrtnosti srčano-žilnog sustava je 1-5 puta veći u skupine koja je izložena ovim čimbenicima rizika u odnosu na onu koja nije. Kao i u općoj populaciji, čimbenici vezani uz način života, uključujući loše prehrambene navike te sjedilački način života,

daju velik doprinos povećanom riziku razvitka tjelesnih bolesti u psihijatrijskih bolesnika (22-24). Osim socioekonomskih i bihevioralnih čimbenika rizika nastanka pretilosti u psihijatrijskih bolesnika, istraživanja pokazuju moguću genetsku i biološku podlogu, uključujući disregulaciju HPA (hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežne) osi, ostale hormonalne i imunološke promjene, kao što je promijenjena ekspresija citokina nađena kod depresije i psihoze (25-27).

Fizičko zdravlje osoba s mentalnim poremećajima je često narušeno, velik dio ima prekomjernu tjelesnu težinu ili pretilost, a posljedično tome i inzulinsku rezistenciju, hiperkolesterolemiju te bolesti srčano-žilnog sustava. Kako bi se učinkovito riješili problemi komorbiditeta tjelesnih i mentalnih bolesti, nužan je holistički pristup koji nudi i olakšavanje tegoba bolesnika, ali uzima u obzir i njegove emocionalne i socijalne potrebe. Kako bi se poboljšalo cjelokupno zdravlje, potrebno je od samog početka pratiti stanje bolesnika te osim farmakološke terapije, intervenirati i promjenama životnog stila što je često od najvećeg učinka pri čemu veliki utjecaj ima suradljivost pacijenta (18, 24). Unatoč visokoj prevalenciji debljine i ostalih rizičnih čimbenika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, istraživanja pokazuju njihovo nedovoljno liječenje kod bolesnika s mentalnim poremećajima u odnosu na opću populaciju te je bitno razlučiti je li problem ove nejednakosti zdravlja sama nedostatnost pružanja zdravstvene skrbi, smanjeno prepoznavanje tjelesne problematike od strane stručnjaka, učinak mentalne bolesti kao takve, stil života pojedinca ili terapija psihofarmacima (18, 28, 29).

Pretilost kao jedan od najbitnijih faktora rizika za kardiometaboličke bolesti ima gotovo dva puta veću prevalenciju u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima nego u

zdrave populacije. Posebno osjetljivom skupinom za razvoj debljine smatraju se adolescenti s mentalnim poremećajima jer u te populacije porast tjelesne mase osobito pridonosi teretu psihičke bolesti povećanjem stigmatizacije, vršnjačkog nasilja, nižeg samopouzdanja i društvenog funkcioniranja što vodi povećanju psihološkog distresa i depresivnog raspoloženja. Zbog stigme, adolescenti se rjeđe javljaju liječniku, manje angažiraju oko liječenja vlastitog stanja te se često odupiru redovitom uzimanju terapije, osobito ako ona kao nuspojavu ima povećanje tjelesne mase (30-34). Adolescenti s mentalnim poremećajima češće navode nezdrave životne navike, odnosno tjelesnu neaktivnost i lošije prehrambene izbore, npr. adolescenti s težim depresivnim simptomima navode veći kalorijski unos te odabir procesuirane i energetski guste hrane, tj. velike kalorijske, ali niske nutritivne vrijednosti (35-37). Iz navedenih razloga, jasna je važnost razumijevanja etiologije i mehanizma nastanka debljine radi poboljšanja zdravstvenih ishoda u ovih pacijenata, djelujući na sve navedene uzročne čimbenike (38).

Neke studije pokazuju izrazite razlike u indeksu tjelesne mase među psihijatrijskim poremećajima, najviše vrijednosti povezane su s dijagnozama shizofrenije ili shizoafektivnog poremećaja, najniže s anksioznošću, poremećajima ličnosti, distimijom, blažim depresivnim tegobama, a srednje vrijednosti pronađene su u osoba s težim afektivnim poremećajima (39).

Iako su mehanizmi nastanka povezanosti debljine s mentalnim poremećajima i dalje djelomično nepoznati, naglašen je snažan utjecaj ove povezanosti na kvalitetu života pojedinaca. Osobe s pretilošću uz najmanje jednu psihijatrijsku bolest navode značajno

nižu kvalitetu života u odnosu na one bez mentalnih poremećaja, ali ne nužno samo u psihosocijalnom aspektu kvalitete života, nego i u fizičkom (40).

### **3. POREMEĆAJI RASPOLOŽENJA I DEBLJINA**

#### **3.1. Depresija i debljina**

##### **3.1.1. Povezanost depresije i debljine**

Depresija je česta mentalna bolest i jedan od najvažnijih uzroka invalidnosti u svijetu. Prema procjenama, u svijetu oko 264 milijuna ljudi pati od depresije te je njena pojavnost dvostruko veća u žena nego u muškaraca, što se pripisuje utjecaju mjesečnih varijacija spolnih hormona koje uzrokuju promjene metabolizma drugih hormona i neurotransmitora, prvenstveno serotonina (41, 42). Simptomi depresije su tuga, gubitak interesa i zadovoljstva u svakodnevnim aktivnostima, osjećaj krivnje i niskog samopoštovanja, poremećaj spavanja i apetita, umor, poremećaj pažnje i slaba koncentracija. Osobe koje boluju od depresije često se žale i na brojne tjelesne tegobe bez jasnoga organskog uzroka. Tijek depresije može biti kontinuiran ili povratni, tj. ponavljajućih epizoda, ali oba oblika znatno narušavaju sposobnost ljudi da se nose sa svakodnevnim životom i funkcioniraju na poslu ili u školi. U svom najtežem obliku, depresija kao tragični ishod može imati samoubojstvo (10, 42).

Mnoge longitudinalne epidemiološke studije pokazale su dvosmjernu povezanost depresije s pretilošću. S jedne strane, u osoba s povećanim indeksom tjelesne mase

prisutna je veća prevalencija poremećaja raspoloženja nego u osoba normalne tjelesne mase. Osim toga, dokazan je i obrnuti smjer veze ovih dviju bolesti, istraživanja pokazuju da adolescenti koji boluju od depresije imaju 70 % veći rizik nastanka pretilosti (43, 44).

Povezanost depresije i povećane tjelesne mase izraženija je u žena nego u muškaraca. Period osobito visokog rizika za razvoj ovog komorbiditeta u djevojaka je adolescencija, prospektivnim istraživanjima pokazano je da je depresija nastala u ranom adolescentnom razdoblju povezana s povećanim rizikom nastanka pretilosti, a pretilost nastala u kasnoj adolescenciji uzrokuje povećanu vjerojatnost nastanka depresije kasnije u životu žena (45).

Nastanak debljine ovisi i o tipu depresije, pri čemu je atipična depresija snažnije povezana s povećanjem tjelesne mase i pretilošću. Razlog tomu je povećanje apetita i želja za slatkom hranom što se pojavljuje kao simptom ovog subtipa depresije, a samim time dovodi do porasta tjelesne mase. Osim toga, u ovih osoba prisutno je i psihomotorno usporavanje te osjećaj težine u udovima što uzrokuje smanjenje tjelesne aktivnosti i nedovoljnu dnevnu potrošnju energije (10, 46).

Istraživanjima su identificirani rizični faktori nastanka istovremene prisutnosti poremećaja raspoloženja i pretilosti ili prekomjerne tjelesne težine, neki od njih su: bračni status, tj. osobe koje su u braku, osobe koje imaju više djece ili braće i sestara, starija dob, duži period bolesti, nedostatna tjelesna aktivnost, pušenje, više razine serumskih triglicerida, život u manje napučenom mjestu, niži socioekonomski status te niža razina obrazovanja. Neki od ovih čimbenika dodatno doprinose nedovoljnoj fizičkoj

aktivnosti. Osim toga, prekomjerna tjelesna težina ili pretilost je povezana s većom i jačom prisutnošću simptoma depresije i slabijim odgovorom na liječenje (39).

### 3.1.2. Čimbenici povezanosti depresije i debljine

Međuodnos debljine i depresije može se objasniti kroz utjecaj bioloških, psihosocijalnih i bihevioralnih čimbenika.

Biološki mehanizam, čiji utjecaj se spominje u raznim istraživanjima, je imunološko-upalna aktivacija, s obzirom na to da obje bolesti imaju povećane upalne markere: C-reaktivni protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) i tumorski faktor nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ). Navedeni proupalni citokini, prvenstveno IL-6, povezani su s povišenom aktivnošću HPA osovine koja se smatra glavnim sustavom posredovanja između genetskih i okolišnih čimbenika te se njena disregulacija smatra patofiziološkim mehanizmom koji je ključan element zajedničke biološke podloge depresije i pretilosti. Povećanje aktivnosti HPA osi dovodi do povećanih razina kortizola koji povećava tîk, odabir hrane visoke kalorijske vrijednosti te potiče adipogenezu i nakupljanje masnog tkiva, osobito u abdominalnoj regiji te smanjuje energetske potrošnje potiskujući termogenezu u smeđem masnom tkivu (47-49).

Jedinstveni model koji prikazuje utjecaj dugotrajne disregulacije i hiperaktivnosti HPA osi je Cushingov sindrom kojeg karakteriziraju velike količine kortizola, a klinički se prezentira pretilošću i depresijom, odnosno promjenama raspoloženja. Poremećeno raspoloženje u osoba s Cushingovim sindromom često je u obliku velikog depresivnog



poremećaja, koji je ponekad i prva klinička prezentacija ovog sindroma te razlog zbog kojeg pacijenti traže liječničku pomoć. Pri dugotrajnoj izloženosti visokim razinama kortizola dolazi do oštećenja i gubitka neurona u limbičkim regijama osjetljivim na stres i povezanim s depresijom, kao što su hipokampus i amigdala (50). Psihijatrijski simptomi mogu biti uspješno liječeni inhibitorima kortikosteroida ili uklanjanjem tumora hipofize ili nadbubrežne žlijezde koji su uzrokovali Cushingov sindrom. Uzevši u obzir činjenicu kako je odgovor na ovakvu terapiju bolji nego na klasične antidepresive u ovih osoba, evidentan je ključni učinak HPA osovine i povišene razine kortikosteroida na razvoj mentalnih poremećaja u bolesnika s Cushingovim sindromom. Poznato je da povećana koncentracija glukokortikoida rezultira povećanjem tjelesne mase i metaboličkim promjenama tipičnim za pretilost, kao što je hiperinzulinemija, hiperplazija beta-stanica gušterače te inzulinska rezistencija (49). Osobe s hiperkortizolemijom često imaju redukciju volumena amigdale, oštećenja memorije, depresiju i atrofiju mozga koja je često prisutna i u pretilih osoba. Istraživanja na štakorima pokazuju da su ključna područja za porast tjelesne mase smještena u amigdali, odnosno prisutnost malih lezija u posterodorzalnoj regiji medijalne amigdale uzrokuju debljanje u štakora. Funkcionalna magnetska rezonancija pokazuje povećanu aktivnost amigdale na vizualne podražaje vezane uz hranu, ali i povećanu aktivnost kod osoba s depresijom te smanjenu prilikom remisije bolesti i terapije antidepresivima (51, 52).

Jedan od mehanizama je neuroendokrina regulacija homeostaze energije leptinom. Leptin nastaje u bijelom masnom tkivu proporcionalno količini masnog tkiva, a djeluje anoreksogeno, odnosno kao negativan signal za nakupljanje masti. Veže se na hipotalamičke receptore čime aktivira proopiomelanokortinske neurone, a oni

interakcijom s ostalim moždanim centrima, ujedinjenjem fizioloških i bihevioralnih procesa, suprimiraju unos hrane i promiču potrošnju energije (53). Osim toga, istraživanja pokazuju postojanje utjecaja leptina na raspoloženje. U bihevioralnim testovima na životinjskim modelima pokazan je antidepresivni učinak periferne i središnje primjene leptina, odnosno reverzija depresiji sličnog ponašanja uzrokovanog kroničnim neočekivanim stresom. Učinak leptina na raspoloženje nastaje različitim mehanizmima: izravnom djelovanju na neurone preko receptora u hipokampusu i amigdali, pojačanjem neurogeneze i neuroplastičnosti hipokampusa i kore velikog mozga te modulacijom već navedene HPA osovine i imunološkog sustava. Smatra se da rezistencija organizma na leptin, koja je prisutna u pretilih osoba, predstavlja fenotipski rizik za nastanak depresije. U skladu s tim, genetske delecije leptinskih receptora u hipokampusu i korteksu u miševa izazivaju hiperleptinemiju i fenotip sličan depresiji, rezistentan na terapiju antidepresivima: fluoksetinom i dezipraminom (47, 54-56).

Moždana regija koja se povezuje s depresijom i pretilošću je inzula. Osim što je okusno područje, odgovorna je i za interocepciju, odnosno dobivanje upalnih i visceralnih signala, tj. senzacija iz ostatka organizma. Neuroimaging u ljudi pokazuje da je osjetljivost inzule na vizualni prikaz hrane prouzrokovana njenom reakcijom na cirkulirajuće markere dostupnosti energije kao što su glukoza i inzulin, što je u suglasnosti s njenom ulogom u visceralnoj interocepciji (47, 57, 58). U bolesnika s pretilošću, smanjena je senzitivnost na interoceptivne znakove sitosti, tj. ne postoji očekivani pad aktivnosti inzule na znakove hrane postprandijalno koji je prisutan u osoba normalnog indeksa tjelesne mase (59). Poremećaji poput depresije djelomično

nastaju zbog pogrešne percepcije i atribucije signala iz ostatka tijela što odgovara zapažanju da neki od najraširenijih simptoma depresije uključuju tjelesne smetnje i promijenjenu sliku o svome tijelu. Dosljedno tomu, jedna od najčešćih značajki depresije opisanih neuroimagingom je promijenjena aktivnost inzule (47).

Izuzev bioloških mehanizama povezanosti depresije i debljine, snažan utjecaj imaju razni bihevioralni i psihosocijalni čimbenici. Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, trend porasta prevalencije pretilosti u svijetu nastaje zbog usvajanja sjedilačkog načina života, konzumacije visokokalorične hrane, smanjenje broja sati spavanja i fizičke aktivnosti. Udruživanje više štetnih navika u osoba s depresijom češće je nego u opće populacije, u njih su vjerojatnija ponašanja poput pušenja, prekomjerne konzumacije alkohola, loše higijene spavanja i prehrambenih navika te sedentarnost. Nadalje, navedena ponašanja uzrokuju disregulaciju bioloških procesa kod depresije i pretilosti, npr. nedovoljna količina spavanja dovodi do povećane razine kortizola, leptina, upalnih markera i inzulinske rezistencije što je povezano s povećanjem rizika nastanka i depresije i debljine (47).

Ključnu ulogu u nastanku ovih bolesti ima i emocionalno prejedanje, odnosno konzumiranje hrane kao odgovor na negativne emocije te se ono povezuje s depresijom i debljinom. Istraživanja ukazuju na uvjerljivu povezanost poremećaja raspoloženja i pretilosti s poremećajem kompulzivnog prejedanja i bulimijom nervozom. Stoga, kompulzivno prejedanje i bulimija nervoza čest su komorbiditet velikom depresivnom poremećaju i pretilosti u općoj populaciji. Kliničke studije ukazuju na povećanu učestalost promjena raspoloženja u pretilih osoba s poremećajem kompulzivnog

prejedanja u odnosu na zdrave pojedince. S obzirom na ove činjenice, jedan mogući mehanizam povezanosti depresije i debljine potencijalno je njihova veza s kompulzivnim prejedanjem. Usprkos tomu, neki kompulzivno prejedanje smatraju samo nespecifičnim obilježjem psihopatologije, uključujući afektivnu nestabilnost i simptome depresije (47, 60).

Neka istraživanja proučavala su utjecaj pozitivne obiteljske anamneze depresije te je pronađeno da ona značajno povećava vjerojatnost nastanka komorbiditeta pretilosti i depresije. Nadalje, dokazano je i značajno povećanje rizika nastanka ovog komorbiditeta u odraslih osoba koje su u djetinjstvu doživjele seksualno ili tjelesno zlostavljanje (48).

Postoje dosljedni pokazatelji povezanosti nezadovoljstva slikom vlastitog tijela, zabrinutosti tjelesnom masom i građom s vezom debljine i depresivnih simptoma. Neki autori sugeriraju povezanost nezadovoljstva izgledom sa snižavanjem samopouzdanja što potom dovodi do povećanja depresivnih simptoma. Posljedično, smatra se da pojedinci koji boluju od pretilosti češće doživljavaju ove tegobe nezadovoljstva te se iz tog razloga negativna slika o vlastitom izgledu smatra ključnim čimbenikom povezanosti ovih poremećaja. Nadalje, kao važan faktor s negativnim efektom na ove bolesti je doživljavanje stigmatizacije i diskriminacije temeljene na tjelesnoj masi koje osobe s pretilošću navode, što je dodatan uzrok niskog samopouzdanja te negativne slike o sebi (48, 61).

Psihološki čimbenici (poglavito bihevioralni) su, s obzirom na svoju promjenjivost i dostupnost utjecaju, glavna terapijska meta zaustavljanja začaranog kruga povezanosti depresije i debljine (47, 60).

### 3.2. Bipolarni poremećaj i debljina

Bipolarni afektivni poremećaj je onesposobljavajuća i kronična neuropsihijatrijska bolest karakterizirana kompleksnom kliničkom slikom, izmjenjivanjem maničnih s depresivnim epizodama odvojenim periodima remisije, odnosno normalnog raspoloženja. Ovim poremećajem zahvaćeno je oko 45 milijuna ljudi na svijetu (10, 41, 62).

Bipolarni poremećaj često je povezan s drugim psihijatrijskim ili tjelesnim komorbiditetima. Istraživanja pokazuju da su osobe s bipolarnim poremećajem u većoj stopi zahvaćene metaboličkim sindromom u odnosu na opću populaciju. Zabrinjavajuća činjenica za prognozu je to što je u više od 60 % pacijenata zabilježena pretilost koja pogoršava težinu bolesti, utječe na kogniciju i funkcionalne ishode. Abdominalna pretilost češća je u žena s bipolarnim poremećajem u odnosu na muškarce s istom bolešću i s oba spola u općoj populaciji. Razlog većoj prevalenciji povećane tjelesne mase i metaboličkih smetnji u žena djelomično se pripisuje fenomenološkim obilježjima bolesti u žena. Bipolarni poremećaj kod žena se klinički prezentira prevladavanjem depresivnih perioda, s više sezonskih varijacija raspoloženja te povećanom sklonošću recidivu. Ostali potencijalni čimbenici koji povećavaju rizik nastanka pretilosti u žena su

stil života, češća uporaba farmakoterapije, reproduktivni i ostali životni događaji, uključujući seksualno ili tjelesno zlostavljanje (62-64).

Povišeni ITM u osoba s bipolarnim poremećajem povezuje se s dužim i većim brojem depresivnih epizoda, kroničnim tijekom bolesti, slabijim odgovorom na liječenje, suicidalnim idejama te pokušajima samoubojstva, anksioznim poremećajima i većim funkcionalnim oštećenjem u smislu negativnog utjecaja na pažnju, memoriju, verbalnu tečnost, brzinu psihomotornih procesa te izvršnih radnji. Neke studije pokazale su negativnu povezanost pretilosti i konzumacije psihoaktivnih tvari u osoba s bipolarnim poremećajem (63, 65, 66).

Prediktorima naknadnog porasta indeksa tjelesne mase u osoba s bipolarnim poremećajem, ali i u mladih zdravih pojedinaca smatraju se niži rezultati prilikom ispitivanja pažnje, verbalne i radne memorije te sveukupno niže kognitivno funkcioniranje. Cilj poboljšanja kognicije i radne memorije smatra se važnim načinom minimiziranja porasta tjelesne mase u ovih bolesnika (67).

Biološki čimbenici koji su moguća veza debljine i bipolarnog poremećaja su hormoni za kontrolu apetita (leptin i grelin) te abnormalnosti u moždanim sklopovima vezanim uz apetit i sustav nagrade koji se smatraju podlogom ovog poremećaja, a mogu dovesti do povećanog unosa hrane, ponašanja vezanih uz povećanu potražnju hrane, osobito one koja stvara užitek i osjećaj nagrade (68).

Nadalje, debljina izrazito mijenja biologiju masnog tkiva, stvaranjem proupalnog stanja što nakon nekog vremena uzrokuje disfunkciju epitela, a posljedično i oštećenja organa, razvoj povišenoga krvnog tlaka, šećerne bolesti te srčano-žilnih bolesti. Unatoč

nedovoljno poznatom utjecaju debljine na mozak, neka istraživanja pokazala su da neki upalni citokini uspijevaju prijeći krvno-moždanu barijeru što je osobito izraženo u kroničnim upalnim stanjima kao što je pretilost kada je integritet barijere smanjen. Mozak je stoga vjerojatno, kao i ostatak organizma, osjetljiv na upalno oštećenje uzrokovano debljinom (68).

Istraživanja su pokazala povezanost povišenog ITM-a s oštećenjima integriteta temporoparijetookcipitalne bijele tvari u odraslih s epizodom manije koja je u remisiji, što ukazuje da debljina vjerojatno uzrokuje promjene građe mozga u dijelovima vezanim za patofiziologiju bipolarnog poremećaja u ranoj fazi bolesti (69). Osim toga, abnormalnosti su pronađene i u bijeloj tvari frontalnih režnjeva, regiji *corpus callosum* i prednje limbičke mreže. Smatra se da je disregulacija raspoloženja povezana s patologijom bijele tvari i nedostatnom frontalnom modulacijom subkortikalnih i limbičkih struktura. Nadalje, snimke magnetske rezonancije pokazuju i smanjenje volumena sive tvari u područjima odgovornim za kogniciju i regulaciju raspoloženja, npr. u lijevom ventromedijalnom temporalnom korteksu i obostrano u cingularnim vijugama. Štoviše, povišeni indeks tjelesne mase u osoba s bipolarnim poremećajem povezuje se sa smanjenjem ukupnog volumena mozga, kao i ukupnom razinom sive tvari u usporedbi s osobama normalne tjelesne mase (62). Nadalje, oslikavanje magnetskom rezonancijom u odraslih osoba i adolescenata pokazalo je i značajnu redukciju volumena amigdale, ključnog područja za obradu emocija i pamćenje emocionalno nabijenih podataka. Ove spoznaje vode do zaključka kako povećani indeks tjelesne mase uzrokuje pogoršanje osnovne neuropatologije bipolarnog poremećaja, djelujući na kognitivne funkcije i regulaciju raspoloženja (62, 70).

## 4. SHIZOFRENIJA I DEBLJINA

### 4.1. Shizofrenija

Shizofrenija je teški mentalni poremećaj kojeg karakteriziraju različite kognitivne, emocionalne i bihevioralne disfunkcije, odnosno izobličenja mišljenja, percepcije, osjećaja, jezika, ponašanja i doživljaja samoga sebe. Uobičajena psihotična iskustva koja mogu otežati normalno učenje ili rad bolesnika su halucinacije i sumanute misli (10, 42). Shizofrenijom je zahvaćeno oko 20 milijuna ljudi na svijetu, a u Republici Hrvatskoj je vodeća dijagnoza prema korištenju dana bolničkog liječenja (15, 41). Pojavljuje se obično u kasnijoj adolescentnoj ili ranoj odrasloj dobi, u žena obično kasnije što se pripisuje protektivnom djelovanju estrogena na dopaminske neurone. Stigma i diskriminacija ovih bolesnika mogu rezultirati u nedostatnom pristupu zdravstvenim i socijalnim uslugama i skrbi. Nadalje, osobe s psihotičnim poremećajima često su i žrtve kršenja njihovih ljudskih prava što se najčešće očituje dugotrajnim prisilnim smještajem u psihijatrijskim ustanovama (10, 42).

Uz adekvatno liječenje i podršku okoline, osobe sa shizofrenijom mogu voditi produktivan život, ostvarivati vlastite potencijale i biti integrirani u društvo. Kao osnova oporavka ovih bolesnika može poslužiti olakšano, potpomognuto življenje, stanovanje, zaposlenje i rad, čime će ove osobe lakše dobiti ili zadržati posao, sudjelovati u aktivnostima i prihvatiti vlastitu ulogu u društvu (10).



## 4.2. Povezanost shizofrenije i debljine

U osoba sa shizofrenijom prevalencija pretilosti iznosi 45-55 %, što je oko 2 puta više nego u općoj populaciji (71). Smatra se da je etiologija pretilosti u bolesnika sa shizofrenijom multifaktorijalna, može se povezati s obilježjima same bolesti kao što su nedovoljna tjelesna aktivnost i socijalno povlačenje, loše prehrambene navike, loša kvaliteta života i nedostatna dostupnost zdravstvenoj skrbi, ali i genetska predispozicija. Ostali faktori rizika uključuju ženski spol, stariju dob, samački status, niži stupanj obrazovanja, nezaposlenost i siromaštvo, odnosno niži socioekonomski status. Ključan čimbenik nastanka je i uporaba antipsihotika koji kao nuspojavu imaju porast tjelesne mase. Sjedilački način života, odnosno smanjena tjelesna neaktivnost i nezdrav način prehrane, prisutni su češće kod bolesnika u kojih dominiraju negativni simptomi bolesti, uz viši stupanj poremećaja izvršnih funkcija (72, 73). Neke studije uočavaju i dvostruko veću učestalost pretilosti u žena u odnosu na muškarce što je moguće objasniti povećanim nakupljanjem visceralnog masnog tkiva u starijoj životnoj dobi u žena, osobito nakon menopauze, što se pripisuje smanjenoj produkciji estrogena (74).

Osim činjenice kako neke značajke shizofrenije povećavaju rizik nastanka pretilosti, isto tako i sama pretilost pogoršava mentalno stanje ovih bolesnika. Istraživanja pokazuju kako osobe s višim indeksom tjelesne mase imaju slabije rezultate u testu odgođenog prisjećanja i verbalne memorije, slabiju radnu memoriju i neurokognitivne funkcije. Nadalje, neuroimagingom se pokazalo kako pretilost vjerojatno doprinosi disrupciji integriteta bijele tvari blokiranjem strukturalne povezanosti kortikolimbickih veza koje sudjeluju u neurokognitivnim funkcijama (72).

### 4.3. Čimbenici povezanosti shizofrenije s debljinom

Patofiziološki mehanizmi nastanka komorbiditeta shizofrenije i pretilosti su vrlo kompleksni, odnosno obuhvaćaju genetske i biološke čimbenike te one vezane za stil života što se djelomično može pripisati kliničkoj slici shizofrenije, odnosno posljedicama njenih simptoma (75).

U osoba koje boluju od shizofrenije, stanje upalnog odgovora koje se nalazi u podlozi debljine i njenih komplikacija, uključujući inzulinsku rezistenciju i metabolički sindrom, pripisuje se konzumaciji nezdrave prehrane. Istraživanja pokazuju da bolesnici sa shizofrenijom imaju visok kalorijski unos, konzumiraju hranu bogatu zasićenim masnim kiselinama koje se povezuju s nastankom inflamatornih procesa, a unose nedovoljno vlakana, voća, folata i nezasićenih masnih kiselina koje pomažu suzbijanju upalnih procesa. Upalni markeri koji se povezuju s ovakvim načinom prehrane su TNF- $\alpha$ , IL-6 i CRP koji mogu potaknuti razvoj ili pogoršati postojeći metabolički sindrom u bolesnika s genetskom ili metaboličkom predispozicijom. Ovi procesi osobito štete bolesnicima sa shizofrenijom koji u osnovi već imaju povišene razine oksidativnog stresa, visoke razine proupalnih citokina te razne metaboličke abnormalnosti (75, 76).

Nadalje, metabolički poremećaji se povezuju s hiperaktivnošću HPA osovine uzrokovane visokim razinama stresa iz djetinjstva ili u odrasloj dobi, koje pacijenti s dijagnozom psihoze redovito prijavljuju. Disregulacija HPA osi povećava razinu kortizola i uzrokuje glukokortikoidnu rezistenciju, što vodi do povećane akumulacije visceralnog masnog tkiva, promjena u leptinskoj signalizaciji, inzulinskoj rezistenciji i toleranciji

glukoze. Štoviše, kronični upalni proces, karakteriziran povećanom razinom CRP-a uzrokovan je i ponavljajućim epizodama psihološkog stresa (76).

Oksidativni stres je stanje obilježeno hiperprodukcijom slobodnih kisikovih radikala i nedostatkom staničnih antioksidansa kao mehanizama obrane od istih. Smatra se procesom uključenim u patofiziologiju shizofrenije, ali i pretilosti. Istraživanja u bolesnika sa shizofrenijom pokazala su poremećenu aktivnost antioksidativnih enzima superoksid dismutaze, katalaze, glutation peroksidaze, povišene razine produkata lipidne peroksidacije, kao i smanjen broj neenzimatskih antioksidansa u krvnoj plazmi te u cerebrospinalnom likvoru. Također, nakupljanje masnog tkiva i debljina povezani su s povećanim oksidativnim stresom. Istraživanja ukazuju na pozitivnu povezanost povećanog indeksa tjelesne mase s razinom biomarkera i produkata oksidativnih procesa te negativnu korelaciju s učinkovitim antioksidativnim sustavom. Smatra se da slobodni kisikovi radikali mogu pojačavati adipogenezu te utjecati na stvaranje adipocitokina (77).

Poseban interes za istraživanje izaziva utjecaj neurotransmitora dopamina na vezu shizofrenije i pretilosti s obzirom na to da je njegova neravnoteža jedno od obilježja shizofrenije, a uz to smatra se odgovornom za regulaciju unosa hrane modulacijom sustava za nagradu u mozgu preko mezolimbickih krugova. U odnosu na pojedince normalne tjelesne mase, dostupnost dopaminskih D2 receptora u strijatumu u pretilih osoba smanjena je razmjerno indeksu tjelesne mase. S obzirom na ulogu dopamina u modulaciji motivacije i sustava za nagradu, u osoba koje boluju od pretilosti može izazvati patološki unos hrane, odnosno kompulzivno prejedanje kao kompenzatorno

rješenje za smanjenu aktivaciju ovih krugova. Niske razine D2 receptora prisutne su i kod osoba ovisnih o raznim supstancama, uključujući kokain, alkohol i opijate što vodi do spoznaje da je ova *down* regulacija vezana s ovisničkim ponašanjem, bez obzira na to je li vezana uz hranu ili uz neke psihoaktivne tvari poput droga i alkohola. Hranjenje je ponašanje koje osim osiguravanja energije za preživljavanje ujedno izaziva i osjećaj užitka i zadovoljstva te povećava koncentraciju dopamina u *nucleus accumbensu* što izaziva stanje euforije slično onome kod zlouporabe droga. Iz tog razloga smatra se da je *down* regulacija D2 receptora kompenzatorna pojava nastala kao odgovor na povišene razine dopamina uzrokovane prekomjernom stimulacijom hranjenjem. Međutim, neki autori smatraju kako su osobe s manjim brojem D2 receptora podložnije ovisničkom ponašanju u smislu prekomjernog unosa hrane. Iz tog razloga, osobe koje boluju od pretilosti i poremećaja kompulzivnog prejedanja, kao i ovisnici o drogama i kockanju, pokazuju „sindrom nedostatka nagrade“ uzrokovan smanjenjem broja dopaminskih receptora (78).

#### 4.4. Metabolički sindrom i shizofrenija

Metabolički sindrom, također zvan i sindrom X, SZO definira kao patološko stanje karakterizirano hipertenzijom, hiperlipidemijom, abdominalnom pretilošću i inzulinskom rezistencijom. Skup ovih povezanih metaboličkih rizičnih faktora dovodi do povećanja prevalencije dijabetesa tipa 2 i aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti uključujući koronarnu bolest srca i moždani udar. Štoviše, osim na tjelesno zdravlje, navedene

metaboličke abnormalnosti utječu i na lošiju kvalitetu života, terapijsku nesuradljivost i slabije funkcionalne ishode (79, 80).

Osobe sa shizofrenijom imaju kraće očekivano trajanje života u odnosu na opću populaciju, a najčešći uzrok povećanog mortaliteta su kardiovaskularne bolesti koje su usko vezane s povišenom učestalošću metaboličkog sindroma u ovih bolesnika. Istraživanja pokazuju da je metabolički sindrom značajno viši u starijih osoba, ženskog spola, dužeg trajanja bolesti, pušača, a obilježja su mu visok sistolički i dijastolički tlak, visoke razine triglicerida, niske razine HDL-kolesterola i visoke vrijednosti glukoze natašte (80).

Istraživanja ukazuju i na moguću povezanost shizofrenije i dijabetesa tipa 2, npr. uočeno je kako braća i sestre osoba koje boluju od shizofrenije imaju značajno povišene vrijednosti glukoze u OGTT-u. Osim toga, u osoba sa shizofrenijom dokazana je i češća pozitivna obiteljska anamneza dijabetesa tipa 2. Ove spoznaje dovode do zaključka kako shizofrenija i šećerna bolest potencijalno imaju zajedničke etiološke čimbenike koji mogu, ali ne moraju biti genetski. Neke studije pokazale su da su neki od faktora nastanka obje bolesti niska porođajna masa, prenatalni stres, tj. gestacijski, porođajni i razvojni problemi. Osim toga, u istraživanjima navode se i zajednički lokusi i polimorfizmi određenih gena koji se smatraju važnim za patogenezu obje bolesti, npr. gen za proupalni citokin TNF- $\alpha$ , što vodi do zaključka kako disregulacija imunološkog sustava i posljedična upala može biti zajednički etiološki faktor shizofrenije i dijabetesa (81, 82).

## 5. POREMEĆAJI LIČNOSTI I DEBLJINA

Znanstvena istraživanja pokazuju kako su osobe s poremećajima ličnosti sklonije nastanku debljine. U ženskoj općoj populaciji, vidljiva je povezanost izbjegavajućeg ili antisocijalnog poremećaja ličnosti s teškom pretilošću. Nadalje, povećani rizik nastanka debljine uočen je i u žena s paranoidnim ili shizotipnim poremećajem. Kliničke studije pokazale su veću učestalost poremećaja ličnosti u osoba koje boluju od kompulzivnog prejedanja, najčešće u žena. Uočen je slabiji uspjeh terapije debljine u osoba oba spola koje imaju neki od poremećaja ličnosti (83). Također, poznato je da poremećaji kontrole impulsa poput ADHD-a predstavljaju rizični čimbenik za pretilost ili prekomjernu tjelesnu masu u dječjoj ili odrasloj dobi. Stoga, smatra se da postoji određena veza i s poremećajima ličnosti, naročito graničnim poremećajem koji nastaje kao posljedica poremećaja kontrole impulsa. Istraživanja povezanosti crta ličnosti i debljine ukazuju na utjecaj impulzivnosti na nekontrolirano prejedanje te često vodi do pozitivne energijske bilance u tijelu što uzrokuje prekomjernu tjelesnu masu i pretilost (83, 84).

S obzirom na biološke i socioekonomske mehanizme nastanka i održavanja pretilosti, u zadnjih nekoliko godina dolazi do porasta interesa za istraživanje veze crta ličnosti i debljine. Crte ličnosti imaju važnu ulogu u razvoju debljine, neke od njih su protektivni, a neke rizični čimbenici za nastanak. U rizične čimbenike svrstani su neuroticizam, impulzivnost i osjetljivost na nagradu, dok se protektivnim čimbenicima smatraju savjesnost i samokontrola. Savjesnost je mjera samodiscipline i regulacije unutarnjih poriva te tako služi kao način kontrole impulzivnog ponašanja usmjerenog na osjećaj nagrade uzrokovan hranjenjem. Iz tog razloga, kao terapijske mjere kontrole ili

snižavanja tjelesne mase, ključno je prepoznati skupine bolesnika kojima mogu pomoći specifične mjere poput jačanja vještina samokontrole (84).

U općoj populaciji, učestalost graničnog poremećaja ličnosti je oko 2 %, dok je prevalencija istog u populaciji žena koje boluju od pretilosti te su liječene na razini primarne zdravstvene zaštite 7 %. Za razliku od toga, u populaciji žena koje se aktivno liječe programima za poremećaje hranjenja, 40 % ima zadovoljene kriterije za granični poremećaj ličnosti. Nedostaci ove studije su, kao prvo, moguća slučajna povezanost ovih poremećaja s obzirom na malu razliku u prevalenciji graničnog poremećaja u općoj populaciji te u bolesnica s pretilosti. Kao drugo, moguće je da su se instrumentima korištenim za detekciju graničnog poremećaja izmjerili simptomi ili značajke neke druge psihološke disfunkcije poput posttraumatskog stresnog poremećaja. U skladu s tim, uočena je značajna povezanost seksualne traume s pretilošću gdje teži oblici zlostavljanja rezultiraju većom tjelesnom masom. Stoga se može pretpostaviti da su emocionalne posljedice doživljene traume zbunjujući (*confounding*) čimbenik, tj. posrednik u odnosu debljine i graničnog poremećaja ličnosti (85).

U žena, antisocijalni poremećaj ličnosti je također povezan s prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću. Antisocijalni poremećaj ličnosti karakteriziran je obrascem neodgovornog, impulzivnog, agresivnog ponašanja bez grižnje savjesti te je povezan sa značajnim teretom i za same pojedince, ali i za njihovu okolinu. Uzrok tomu je i bolest sama po sebi, ali i njeni komorbiditeti poput poremećaja raspoloženja, anksioznih poremećaja, ovisnosti te drugih poremećaja ličnosti. Osim toga, ovaj poremećaj je povezan s povišenim pobolom i smrtnosti, povezanih s ozljedama te kroničnim

bolestima poput dijabetesa, bolesti jetre i artritisa, što je djelomično uzrokovano istovremeno prisutnim ovisnostima i drugim psihijatrijskim poremećajima, ali mogući faktor je i povišena prevalencija debljine u ovih bolesnika koja je primijećena posljednjih nekoliko desetljeća (86).

## **6. DEBLJINA KAO POSLJEDICA UPORABE PSIHOFAARMAKA**

### **6.1. Antipsihotici kao uzrok povećane tjelesne mase**

Tijekom uporabe raznih psihofarmaka, kao nuspojava nastaje povećanje tjelesne mase, a najizraženije je prilikom uzimanja antipsihotika, posebice druge generacije. Antipsihotici druge generacije, tzv. atipični antipsihotici temeljna su terapija psihotičnih poremećaja, a sve se češće propisuju i za ostale indikacije poput teške depresije, bipolarnog poremećaja te ponekad u *off label* uporabi za nesanicu ili anksioznost. Debljanje kao glavni neželjeni učinak uporabe ove skupine lijekova utječe na kvalitetu života i oporavak bolesnika te pobol od drugih tjelesnih bolesti, npr. dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti te je iz tog razloga često razlog prestanka uzimanja terapije, tj. nesuradljivosti bolesnika (87).

Premda je točna etiologija nedovoljno poznata, atipični antipsihotici povezani su s porastom tjelesne mase, nakupljanjem masnog tkiva te neželjenim metaboličkim učincima. Značajni porast tjelesne mase može biti vidljiv već unutar 12 tjedana od početka uzimanja ovih lijekova. Intenzitet debljanja razlikuje se u pojedinaca, neki



dobivaju više na tjelesnoj masi od ostalih, rizik debljanja viši je u male djece nego u adolescenata i mlađih odraslih ljudi. Povećanje tjelesne mase i količine masnog tkiva može rezultirati metaboličkim sindromom i šećernom bolesti tipa 2 koji se očituju inzulinskom rezistencijom, intolerancijom glukoze, dislipidemijom, hipertenzijom i povećanim rizikom nastanka srčano-žilnih bolesti (88).

Utjecaj antipsihotika na tjelesnu masu nastaje zbog raznih i kompleksnih mehanizama, uključujući periferne puteve preko jetre, mišića i masnog tkiva te kroz interakcije s raznim neurotransmitorskim receptorima, kao što su histaminski, muskarinski, dopaminergički, serotoninergički i adrenergički. Antipsihotici druge generacije imaju antagonistički učinak na hipotalamičke receptore: histaminske (H1) i serotoninске. Razina H1 antagonizma različitih antipsihotika smatra se modulatorom ponašanja vezanog uz hranjenje (povećani apetit i smanjen osjećaj sitosti) što se temelji na povezanosti afiniteta vezanja različitih lijekova na ove receptore s porastom tjelesne mase. Antipsihotici s minimalnim afinitetom za ove receptore, npr. aripiprazol, ziprasidon i haloperidol su povezani s malim porastom tjelesne mase, dok su oni visokog afiniteta, poput klopazina, olanzapina, tioridazona, risperidona i klorpromazina povezani s klinički značajnim porastom tjelesne mase. Olanzapin i klopapin imaju najsnažnije metaboličke učinke koji se povezuju i s kratkoročnim i dugoročnim utjecajem na razvoj antipsihoticima inducirane pretilosti. Kratkoročno djelovanje nastaje aktivacijom AMP-aktivirane protein kinaze kao poznatog regulatora hranjenja čime dolazi do porasta kalorijskog unosa, a dugoročni učinak nastaje preko smanjenja termogeneze u smeđem masnom tkivu te smanjenja lipolize, a povećanja lipogeneze u bijelom masnom tkivu (88, 89).

Uočeno je kako antipsihotici moduliraju hormonsku signalizaciju leptina, grelina i adiponektina, disreguliraju metabolizam glukoze i lipida te utječu na proizvodnju citokina TNF- $\alpha$ . U životinjskim modelima, u usporedbi s kontrolnom skupinom, štakori koji su primali olanzapin imali su povećano nakupljanje visceralnog masnog tkiva te porast infiltracije makrofaga u adipocitima. Porast tjelesne mase, kao i snižene razine grelina uočene su isključivo u ženskih štakora, osobito u onih koji primaju niže doze olanzapina. Nekoliko studija na ljudima također je pokazalo povezanost atipičnih antipsihotika s ekspresijom peptidnih hormona i porastom tjelesne mase (88, 90-93).

Neka istraživanja proučavala su vezu između debljanja izazvanog antipsihoticima i crijevne mikrobiote pri čemu se najviše studija baziralo na metaboličkim ishodima i utjecajem na mikrobiotu tijekom uzimanja risperidona i olanzapina, najčešće uporabljenih antipsihotika koji vode značajnom porastu tjelesne mase. Primijećena je smanjena raznolikost vrsta crijevnog mikrobioma (što je inače obilježje crijeva osoba koje boluju od pretilosti) u osoba koje su liječene antipsihoticima, značajnije izražena u žena. Olanzapin potencijalno ima izravni antimikrobni učinak na neke bakterijske vrste crijevnog mikrobioma što je pokazano u istraživanju rasta dviju bakterijskih vrsta uobičajeno nastanjenih u crijevu: *Escherichia coli* i *Enterococcus faecalis* (88).

## 6.2. Ostali lijekovi

Osim antipsihotika, povećanje tjelesne težine kao nuspojava uočeno je i tijekom uporabe nekih antidepresiva i stabilizatora raspoloženja. Od svih antidepresiva, najznačajniji utjecaj na tjelesnu težinu imaju starije generacije antidepresiva: triciklički antidepresivi (amitriptilin) i inhibitori monoaminoooksidaze, a od lijekova novijih generacija mirtazapin. Najčešće propisivana skupina antidepresiva, tj. selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina najčešće ne utječu na tjelesnu masu ili ponekad, kao i bupropion, uzrokuju smanjenje tjelesne mase (94). S obzirom na veću prevalenciju depresivnih i anksioznih poremećaja u populaciji u odnosu na psihotične poremećaje, porast tjelesne mase kao nuspojava antidepresiva nije beznačajan s obzirom na to da je i minimalni porast u 10-40 % svjetske populacije u kojih se ovi lijekovi propisuju, ukupno veći teret za stanovništvo od izraženijeg porasta tjelesne mase u 1 % populacije koja boluje od shizofrenije te se liječi antipsihoticima (95).

Lijekovi koji se primjenjuju u terapiji bipolarnog i shizoafektivnog poremećaja također imaju utjecaj na povećanje tjelesne mase koji je podjednak učinku antipsihotika. Najveći porast tjelesne mase uzrokuju valproat, antiepileptik korišten kao stabilizator raspoloženja te na drugom mjestu litij. Debljanje kao dugoročni neželjeni učinak uporabe ovih lijekova interferira s terapijskom suradljivošću bolesnika te samim time negativno utječe na oporavak, tj. liječenje primarne psihijatrijske bolesti (96, 97).

## **7. LIJEČENJE BOLESNIKA S PSIHIJATRIJSKOM BOLESTI I DEBLJINOM**

### **7.1. Nefarmakološko liječenje**

Osobe s težim mentalnim poremećajima imaju značajno veći broj kardiovaskularnih rizičnih faktora te iz tog razloga, a i zbog manje adekvatne zdravstvene skrbi umiru u prosjeku 15 do 30 godina ranije od opće populacije. Strategije kojima se pokušava umanjiti kardiometabolički rizik u tih osoba, često izazvan i liječenjem antipsihoticima su: bihevioralne intervencije u smislu unaprjeđenja stila života, prebacivanje na antipsihotike nižeg rizika te dodatak lijekova za regulaciju lipida, glukoze te potencijalno snižavanje tjelesne mase. Svaka od ovih strategija ima podjednak opseg učinka na smanjenje tjelesne mase koji iznosi otprilike 3 kilograma kroz 3 do 6 mjeseci (98).

U ovih bolesnika, nužno je praćenje, mjerenje indeksa tjelesne mase i opsega struka najmanje jednom godišnje te ih je bitno educirati o povezanosti pretilosti s povećanim pobolijevanjem od dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti te ukupne smrtnosti. Uloga psihijatra je podučiti te motivirati bolesnike kako bi uveli nužne promjene načina života, odnosno prestali pušiti, usvojili zdraviju prehranu te regularnu tjelesnu aktivnost. Osobe s jednim ili više rizičnih čimbenika (hipertenzija, dislipidemija, hiperglikemija) ključno je informirati kako trajno smanjenje tjelesne mase od najmanje 3 do 5 % doprinosi njihovom zdravlju. U namjeri snižavanja tjelesne težine bitan je energijski deficit, tj. potrošnja energije veća od unosa što se održava propisivanjem dijeta koje ograničavaju velik unos zasićenih masti i ugljikohidrata i hrane s niskim udjelom vlakana te sveukupnim smanjenjem kalorijskog unosa za 500 do 759 kcal na dan (99). Sastav

makronutrijenata manje je važan od ograničavanja kalorijskog unosa, ali je primijećen veći gubitak mase pri konzumaciji mediteranske prehrane i hrane s manje ugljikohidrata. Jačini učinka gubitka mase osim pridržavanja uputa o pravilnoj prehrani doprinosi i povećana tjelesna aktivnost, po mogućnosti minimalno 6 mjeseci sudjelovanje u sveobuhvatnim programima promjene životnog stila uključujući individualne ili grupne treninge visokog intenziteta, oko 200 do 300 minuta tjedno. Preferiraju se aerobne aktivnosti naspram vježbi snage koje ne pospješuju gubitak tjelesne mase. Za tjelesno neaktivne osobe, programi vježbanja započinju nižim intenzitetom, kao što je hodanje 2 do 3 puta tjedno po 30 minuta. Barijatrijska kirurgija, tj. operacije sa svrhom liječenja debljine dolaze u obzir u odraslih ljudi s ITM > 40 kg/m<sup>2</sup> te za osobe s bolestima vezanima uz pretilost s ITM > 35 kg/m<sup>2</sup> nakon prehrambenih i bihevioralnih intervencija (73).

Randomizirana kontrolirana istraživanja ukazuju na statistički i klinički značajan uspjeh sniženja tjelesne mase nakon prebacivanja terapije s antipsihotika visokog rizika debljanja kao nuspojave na one kod kojih je taj rizik minimalan, od čega se najučinkovitiji pokazao 12-mjesečni pokušaj prebacivanja na ziprasidon koji je doveo do smanjenja indeksa tjelesne mase s 35,1 na 32,8 kg/m<sup>2</sup>. Nedostatak istraživanja je nepostojanje kontrolne skupine koja bi nastavila uzimati prethodni antipsihotik te nedostatak standardizirane psihosocijalne podrške tijekom intervencije (100).

Nefarmakološki pristup u smislu promjene životnog stila obećava veći uspjeh od pokušaja korištenja pomoćnih lijekova za smanjenje tjelesne mase (101).

## 7.2. Farmakološko liječenje

U kontroli porasta tjelesne težine u psihijatrijskih bolesnika pokušalo se koristiti nekoliko vrsta lijekova, uključujući hipoglikemike (metformin), antiepileptike (topiramata), antagoniste H<sub>2</sub> histaminskih receptora (famotidin, nizatidin), antiparkinsonike i antivirusne lijekove (amantadin) te antidepressive (reboksetin, fluoksetin, fluvoksamin). Metaanaliza 40 poznatih istraživanja pokazuje kako je najviše je proučavan utjecaj metformina čiji je sigurnosni profil dobro utvrđen u odraslih i u djece, uz uobičajene nuspojave mučnine, povraćanja i proljeva (98, 101, 102). Metaanaliza pokazuje srednju vrijednost razlike od 3 kg uz liječenje metforminom u odnosu na placebo u istraživanjima koja traju do 24 tjedna, odnosno smanjenje ITM za oko 1 kg/m<sup>2</sup> (103).

Terapija adjuvantnim lijekovima najčešće se započinje u slučajevima kada se nefarmakološke opcije nisu pokazale uspješnima ili ih je bilo nepraktično izvesti, kao i zamjenu antipsihotika. Najviše dokaza o uspješnosti postoji za metformin, a učinkovitim su se pokazali i topiramata, aripiprazol, sibutramin i reboksetin koji imaju različite mehanizme prevencije ili liječenja porasta tjelesne mase. Metformin i rosiglitazon poboljšavaju inzulinsku rezistenciju, dok aripiprazol, metformin i sibutramin smanjuju razine lipida. Sniženje tjelesne mase za 7 % smatra se klinički značajnim te je liječenje metforminom rezultiralo klinički značajnim uspjehom u oko polovice liječenih pacijenata, a prednost metformina je i u kontroli glikemije. Uporaba topiramata manje je proučavana, ali kao ishod može imati smanjenje mase za oko 4 kilograma (103).

## 8. ZAKLJUČAK

Uzevši u obzir veliki teret koji nose psihijatrijski poremećaji i debljina za samog pojedinca, a i za cjelokupno stanovništvo, zdravstvo i ekonomiju, ključno je uvidjeti na koje promjenjive čimbenike liječnici, ali i bolesnici mogu djelovati kako bi smanjili učestalost te poboljšali kvalitetu života i ishode liječenja ovih bolesti. Razumljivo je da zbog apatije, gubitka interesa i motivacije za bilo kakve aktivnosti, stigmatizacije te povlačenja iz okoline, osobe koje boluju od psihijatrijskih bolesti često nisu dovoljno motivirani niti uključeni u brigu i kontrolu nad vlastitom tjelesnom masom i cjelokupnim tjelesnim zdravljem, stoga je važna uloga zdravstvenih djelatnika povećati cjelokupnu skrb o ovim bolesnicima, a ne fokusirati se isključivo na psihički aspekt njihova zdravlja. Kako bi se unaprijedila mogućnost intervencije, nužno je proširiti spoznaje o još nedovoljno razjašnjenim mehanizmima koji su spona između prekomjerne tjelesne mase ili debljine i mentalnih poremećaja.

## **9. ZAHVALE**

Zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Miroslavu Hercegu, na pomoći, savjetima i dobroj volji prilikom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima Stjepanu i Ružici, sestri Antoneli te bakama Ani i Jagi koji su mi uvijek, a posebice za vrijeme studija bili bezuvjetna podrška i emocionalni i financijski oslonac. Hvala što ste imali razumijevanja za moje fakultetske obveze te bili uz mene u svim lijepim, ali i teškim trenucima tijekom studiranja.

Zahvaljujem i svim svojim prijateljima bez kojih bi ovih 6 godina fakulteta bilo puno teže prolaziti, hvala na dijeljenju istih studentskih muka i zajedničkom učenju, ali i na svim lijepim neformalnim druženjima i kavama uz koje nam je bilo lakše ostvarivati naše ciljeve.



## 10. LITERATURA

1. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. WHO; 2019 [pristupljeno 07.04.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski dan osviještenosti o debljini [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [pristupljeno 07.04.2022. ]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/hrvatski-dan-osvijestenosti-o-debljini-16-03-2018/>
3. Janssen I , Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current national institutes of health guidelines. Arch Intern Med.2002; 162:2074–2079.
4. Susan B Racette, Susan S Deusinger, Robert H Deusinger, Obesity: Overview of Prevalence, Etiology, and Treatment, Physical Therapy, <https://doi.org/10.1093/ptj/83.3.276>
5. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
6. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA. 2003;289(2):187-93. doi: 10.1001/jama.289.2.187.
7. Woolf AD, Pflieger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ. 2003;81(9):646-56. [Epub 2003 Nov 14]
8. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, Baker JL, Blaak E, Durrer Schutz D, i sur. A Proposal of the European Association for the Study of Obesity to Improve the ICD-11 Diagnostic Criteria for Obesity Based on the Three Dimensions Etiology, Degree of Adiposity and Health Risk. Obes Facts. 2017;10(4):284-307. doi: 10.1159/000479208. [Epub 2017 Jul 22]
9. World Health Organization. Mental health: strengthening our response [Internet]. WHO; 2018 [pristupljeno 08.04.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>

10. World Health Organization. Mental disorders [Internet]. WHO; 2019 [pristupljeno 08.04.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
11. Global Health Data Exchange. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) results [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation; 2017 [pristupljeno 08.04.2022.]. Dostupno na: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Odjel za mentalne poremećaje [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021 [pristupljeno 08.04.2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-mentalne-poremecaje/>
13. 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;9(2):137-150. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3. Epub 2022 Jan 10.
14. Štrkalj Ivezić S, Jukić V, Štimac Grbić D, Čelić I, Brečić P, Silobrčić Radić M, i sur. Organizacija liječenja oboljelih od mentalnih poremećaja u Republici Hrvatskoj. *Acta Med Croatica*. [Internet]. 2018 [pristupljeno 08.04.2022.];72(2):179-187. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/199524>
15. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Mentalni poremećaji u Republici Hrvatskoj [Internet]. 2018. [pristupljeno 08.04.2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Bilten-mentalne.pdf>
16. Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Ustün TB. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(4):359-64. doi: 10.1097/YCO.0b013e32816ebc8c.
17. Švab V. Stigma in mental disorders: What is psychiatry able to do? *Psychiatr Danub*. 2018;30(4):172-174.
18. Robson D, Gray R. Serious mental illness and physical health problems: a discussion paper. *Int J Nurs Stud*. 2007;44(3):457-66. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2006.07.013. Epub 2006 Sep 27.

19. Holt, R. and Peveler, R. (2010), Diabetes and cardiovascular risk in severe mental illness: a missed opportunity and challenge for the future. *Pract Diab Int*, 27: 79-84ii. Dostupno na: <https://doi.org/10.1002/pdi.1451>
20. Vreeland B. Bridging the gap between mental and physical health: a multidisciplinary approach. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 4:26-33.
21. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000;177:212-7. doi: 10.1192/bjp.177.3.212.
22. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, i sur. Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(10):1493-500. doi: 10.4088/jcp.v67n1002.
23. Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;110(1-2):149-55. doi: 10.1016/j.jad.2007.12.233. Epub 2008 Jan 29.
24. Citrome L, Yeomans D. Do guidelines for severe mental illness promote physical health and well-being? *J Psychopharmacol*. 2005;19(6 Suppl):102-9. doi: 10.1177/0269881105059505.
25. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 1999;99(16):2192-217. doi: 10.1161/01.cir.99.16.2192.
26. Brown AD, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs*. 2009;23(7):583-602. doi: 10.2165/00023210-200923070-00004.
27. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 2:S50-5. doi: 10.1038/sj.ijo.0801278.
28. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, i sur. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia:

- data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res.* 2006;86(1-3):15-22. doi: 10.1016/j.schres.2006.06.026. Epub 2006 Aug 1.
29. De Hert M, Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: The METEOR Study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(Suppl. 4):S444.
30. Daumit GL, Clark JM, Steinwachs DM, Graham CM, Lehman A, Ford DE. Prevalence and correlates of obesity in a community sample of individuals with severe and persistent mental illness. *J Nerv Ment Dis.* 2003;191(12):799-805. doi: 10.1097/01.nmd.0000100923.20188.2d.
31. Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, Blumenthal JA, Fabricatore AN, Daumit GL, i sur. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med.* 2009;36(4):341-50. doi: 10.1016/j.amepre.2008.11.020.
32. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, i sur. Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone. *J Neural Transm.* 2008;115(11):1599–608.
33. Rankin J, Matthews L, Cobley S, Han A, Sanders R, Wiltshire HD, i sur. Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. *Adolesc Health Med Ther.* 2016;7:125-146. doi: 10.2147/AHMT.S101631.
34. Stevens SD, Herbozo S, Morrell HE, Schaefer LM, Thompson JK. Adult and childhood weight influence body image and depression through weight stigmatization. *J Health Psychol.* 2017;22(8):1084-1093. doi: 10.1177/1359105315624749. Epub 2016 Jan 28.
35. Mooreville M, Shomaker LB, Reina SA, Hannallah LM, Adelyn Cohen L, Courville AB, i sur. Depressive symptoms and observed eating in youth. *Appetite.* 2014;75:141-9. doi: 10.1016/j.appet.2013.12.024. Epub 2014 Jan 12.
36. O'Neil A, Quirk SE, Housden S, Brennan SL, Williams LJ, Pasco JA, i sur. Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a

- systematic review. *Am J Public Health*. 2014;104(10):e31-42. doi: 10.2105/AJPH.2014.302110.
37. Castillo F, Francis L, Wylie-Rosett J, Isasi CR. Depressive symptoms are associated with excess weight and unhealthier lifestyle behaviors in urban adolescents. *Child Obes*. 2014;10(5):400-7. doi: 10.1089/chi.2014.0042. Epub 2014 Sep 2.
  38. Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI. Obesity in Adolescents with Psychiatric Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(1):3. doi: 10.1007/s11920-019-0990-7.
  39. Miola A, Pinna M, Manchia M, Tondo L, Baldessarini RJ. Overweight in mood disorders: Effects on morbidity and treatment response. *J Affect Disord*. 2022;297:169-175. doi: 10.1016/j.jad.2021.10.032. Epub 2021 Oct 23.
  40. Baumeister H, Balke K, Härter M. Psychiatric and somatic comorbidities are negatively associated with quality of life in physically ill patients. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(11):1090-100. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.03.011. Epub 2005 Aug 15.
  41. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
  42. Begić D, Jukić V, Medved V. *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
  43. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157240. doi: 10.1371/journal.pone.0157240.
  44. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med*. 2008;70(3):288-97. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181651651. Epub 2008 Mar 31.
  45. Marmorstein NR, Iacono WG, Legrand L. Obesity and depression in adolescence and beyond: reciprocal risks. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(7):906-11. doi: 10.1038/ijo.2014.19. Epub 2014 Jan 31.

46. Lasserre, A.M., Glaus, J., Vandeleur, C.L., et al., 2014. Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference, and fat mass: a prospective, population-based study. *JAMA Psychiatry* 71, 880–888. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.411>.
47. Milaneschi Y, Simmons WKA-Ohoo, Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry*. 2019;24(1):18-33. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0017-5>
48. Preiss K, Brennan L, Clarke D. A systematic review of variables associated with the relationship between obesity and depression. *Obes Rev*. 2013;14(11):906-18. <https://doi.org/10.1111/obr.12052>
49. Bornstein SR, Schuppenies A, Wong ML, Licinio J. Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene-environment interactions. *Mol Psychiatry*. 2006;11(10):892-902. doi: 10.1038/sj.mp.4001873. Epub 2006 Aug 1.
50. Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2017;22(6):900-909. doi: 10.1038/mp.2016.60. Epub 2016 May 3.
51. King BM, Cook JT, Rossiter KN, Rollins BL. Obesity-inducing amygdala lesions: examination of anterograde degeneration and retrograde transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(4):R965-82. doi: 10.1152/ajpregu.00249.2002. Epub 2002 Nov 14.
52. Holsen LM, Zarcone JR, Thompson TI, Brooks WM, Anderson MF, Ahluwalia JS, et al. Neural mechanisms underlying food motivation in children and adolescents. *Neuroimage*. 2005;27(3):669-76. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.043.
53. Van Der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell*. 2015;161:119–32 [Internet]. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.008>.
54. Lu XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(6):648-52. doi: 10.1016/j.coph.2007.10.010. Epub 2007 Nov 26.

55. Guo M, Huang TY, Garza JC, Chua SC, Lu XY. Selective deletion of leptin receptors in adult hippocampus induces depression-related behaviours. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(4):857-67. doi: 10.1017/S1461145712000703. Epub 2012 Aug 29.
56. Guo M, Lu XY. Leptin receptor deficiency confers resistance to behavioral effects of fluoxetine and desipramine via separable substrates. *Transl Psychiatry.* 2014;4(12):e486. doi: 10.1038/tp.2014.126.
57. Barrett LF, Simmons WK. Interoceptive predictions in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(7):419-29. doi: 10.1038/nrn3950. Epub 2015 May 28.
58. Kroemer NB, Krebs L, Kobiella A, Grimm O, Vollstädt-Klein S, Wolfensteller U, *i sur.* (Still) longing for food: insulin reactivity modulates response to food pictures. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(10):2367-80. doi: 10.1002/hbm.22071. Epub 2012 Mar 28.
59. Dimitropoulos A, Tkach J, Ho A, Kennedy J. Greater corticolimbic activation to high-calorie food cues after eating in obese vs. normal-weight adults. *Appetite.* 2012;58(1):303-12. doi: 10.1016/j.appet.2011.10.014. Epub 2011 Oct 30.
60. McElroy SL, Allison DB, Bray GA. *Obesity and Mental Disorders.* New York: Taylor & Francis Group; 2006
61. Markowitz S, Friedman MA, Arent SM. Understanding the relation between obesity and depression: causal mechanisms and implications for treatment. *Clin Psychol Sci Pract* 2008; 15: 1–20.
62. Liu CS, Carvalho AF, Mansur RB, McIntyre RS. Obesity and bipolar disorder: synergistic neurotoxic effects? *Adv Ther.* 2013;30(11):987-1006. doi: 10.1007/s12325-013-0067-7. Epub 2013 Nov 6.
63. Mazza E, Poletti S, Bollettini I, Locatelli C, Falini A, Colombo C, *i sur.* Body mass index associates with white matter microstructure in bipolar depression. *Bipolar Disord.* 2017;19(2):116-127. doi: 10.1111/bdi.12484. Epub 2017 Apr 18.
64. Baskaran A, Cha DS, Powell AM, Jalil D, McIntyre RS. Sex differences in rates of obesity in bipolar disorder: postulated mechanisms. *Bipolar Disord.* 2014;16(1):83-92. doi: 10.1111/bdi.12141. Epub 2013 Oct 29.

65. Chouinard VA, Pingali SM, Chouinard G, Henderson DC, Mallya SG, Cypess AM, et al. Factors associated with overweight and obesity in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders. *Psychiatry Res.* 2016;237:304-10. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.024. Epub 2016 Jan 14.
66. Cohen RA. Obesity-associated cognitive decline: excess weight affects more than the waistline. *Neuroepidemiology.* 2010;34:230-231.
67. Bond DJ, Torres IJ, Lee SS, Kozicky JM, Silveira LE, Dhanoa T, et al. Lower cognitive functioning as a predictor of weight gain in bipolar disorder: a 12-month study. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(3):239-249. doi: 10.1111/acps.12674. Epub 2016 Dec 20.
68. Bond DJ. Investigating the complex relationship between bipolarity and obesity: "Not because it is easy, but because it is hard". *Bipolar Disord.* 2019;21(2):106-107. doi: 10.1111/bdi.12703. Epub 2018 Oct 25.
69. Kuswanto CN, Sum MY, Yang GL, Nowinski WL, McIntyre RS, Sim K. Increased body mass index makes an impact on brain white-matter integrity in adults with remitted first-episode mania. *Psychol Med.* 2014;44(3):533-41. doi: 10.1017/S0033291713000858. Epub 2013 Apr 26.
70. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(12):1201-8. doi: 10.1001/archpsyc.60.12.1201.
71. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, VAN Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry.* 2009;8(1):15-22. doi: 10.1002/j.2051-5545.2009.tb00199.x. Erratum in: *World Psychiatry.* 2011 Feb;10(1):78.
72. Tian Y, Liu D, Wang D, Wang J, Xu H, Dai Q, et al. Obesity in Chinese patients with chronic schizophrenia: Prevalence, clinical correlates and relationship with cognitive deficits. *Schizophr Res.* 2020;215:270-276. doi: 10.1016/j.schres.2019.10.017. Epub 2019 Oct 22.
73. Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, De Hert M, Correll CU. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management.



- Acta Psychiatr Scand. 2015;132(2):97-108. doi: 10.1111/acps.12445. Epub 2015 May 27.
74. Li Q, Chen D, Liu T, Walss-Bass C, de Quevedo JL, Soares JC, i sur. Sex Differences in Body Mass Index and Obesity in Chinese Patients With Chronic Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(6):643-648. doi: 10.1097/JCP.0000000000000594. Erratum for: *J Clin Psychopharmacol.* 2017 Apr;37(2):168.
75. Nadalin S, Rebić J, Ružić K, Ilinović K, Šendula Jengić V, Peitl V i sur. Kliničke i biokemijske značajke pretilosti u pacijenata sa shizofrenijom. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2020 [pristupljeno 15.04.2022.];56(2):166-177. [https://doi.org/10.21860/medflum2020\\_237304](https://doi.org/10.21860/medflum2020_237304)
76. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatr Res.* 2013;47(2):197-207. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.10.005. Epub 2012 Nov 12.
77. An H, Du X, Huang X, Qi L, Jia Q, Yin G, i sur. Obesity, altered oxidative stress, and clinical correlates in chronic schizophrenia patients. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):258. doi: 10.1038/s41398-018-0303-7.
78. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, i sur. Brain dopamine and obesity. *Lancet.* 2001;357(9253):354-7. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03643-6.
79. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
80. Sweileh WM, Zyoud SH, Dalal SA, Ibwini S, Sawalha AF, Ali I. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Palestine. *BMC Psychiatry.* 2012;12:235. doi: 10.1186/1471-244X-12-235.
81. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Parellada E, Justicia A, Garcia-Rizo C, Esmatjes E, i sur. Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;103(1-3):110-3. doi: 10.1016/j.schres.2008.04.017. Epub 2008 Jun 2.

82. Fernandez-Egea E, Miller B, Bernardo M, Donner T, Kirkpatrick B. Parental history of type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res.* 2008;98(1-3):302-6. doi: 10.1016/j.schres.2007.10.002. Epub 2007 Nov 26.
83. Gerlach G, Loeber S, Herpertz S. Personality disorders and obesity: a systematic review. *Obes Rev.* 2016;17(8):691-723. doi: 10.1111/obr.12415. Epub 2016 May 27.
84. Gerlach G, Herpertz S, Loeber S. Personality traits and obesity: a systematic review. *Obes Rev.* 2015;16(1):32-63. doi: 10.1111/obr.12235. Epub 2014 Dec 2.
85. Sansone RA, Sansone LA, Wiederman MW. The comorbidity, relationship and treatment implications of borderline personality and obesity. *J Psychosom Res.* 1997;43(5):541-3. doi: 10.1016/s0022-3999(97)00119-0.
86. Goldstein RB, Dawson DA, Stinson FS, Ruan WJ, Chou SP, Pickering RP, et al. Antisocial behavioral syndromes and body mass index among adults in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Compr Psychiatry.* 2008;49(3):225-37. doi: 10.1016/j.comppsy.2007.10.005. Epub 2007 Dec 21.
87. Speyer H, Westergaard C, Albert N, Karlsen M, Stürup AE, Nordentoft M, et al. Reversibility of Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:577919. doi: 10.3389/fendo.2021.577919.
88. Bretler T, Weisberg H, Koren O, Neuman H. The effects of antipsychotic medications on microbiome and weight gain in children and adolescents. *BMC Med.* 2019;17(1):112. doi: 10.1186/s12916-019-1346-1.
89. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 4:8-13.
90. Davey KJ, O'Mahony SM, Schellekens H, O'Sullivan O, Bienenstock J, Cotter PD, et al. Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. *Psychopharmacology.* 2012;221(1):155-69.
91. Raguett RM, Hahn M, Messina G, Chieffi S, Monda M, De Luca V. Association between antipsychotic treatment and leptin levels across multiple psychiatric

- populations: an updated meta-analysis. *Hum Psychopharmacol.* 2017;32(6):e2631.
92. Saprà M, Lawson D, Iranmanesh A, Varma A. Adiposity-independent hypoadiponectinemia as a potential marker of insulin resistance and inflammation in schizophrenia patients treated with second generation antipsychotics. *Schizophr Res.* 2016;174(1–3):132–6.
93. Baeza I, Vigo L, de la Serna E, Calvo-Escalona R, Merchan-Naranjo J, Rodriguez-Latorre P, i sur. The effects of antipsychotics on weight gain, weight-related hormones and homocysteine in children and adolescents: a 1-year follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26(1):35–46.
94. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 11:37-41.
95. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*, 8. izd. Williams & Wilkins: Baltimore, MD, 1998.
96. Baptista T, Teneud L, Contreras Q, Alastre T, Burguera JL, de Burguera M, de Baptista E, Weiss S, Hernández L. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry.* 1995;28(2):35-44. doi: 10.1055/s-2007-979586.
97. Antel J, Hebebrand J. Weight-reducing side effects of the antiepileptic agents topiramate and zonisamide. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(209):433-66. doi: 10.1007/978-3-642-24716-3\_20.
98. Correll CU, Sikich L, Reeves G, Riddle M. Metformin for antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: when, for whom, and for how long? *Am J Psychiatry.* 2013;170(9):947-52. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13060771.
99. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, i sur. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014; 129(25 Suppl 2):S102-38. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee. Epub 2013 Nov 12. Erratum in: *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S139-40.
100. Chen Y, Bobo WV, Watts K, Jayathilake K, Tang T, Meltzer HY. Comparative effectiveness of switching antipsychotic drug treatment to aripiprazole or ziprasidone for improving metabolic profile and atherogenic

- dyslipidemia: a 12-month, prospective, open-label study. *J Psychopharmacol.* 2012 Sep;26(9):1201-10. doi: 10.1177/0269881111430748. Epub 2012 Jan 9.
101. Citrome L, Vreeland B. Schizophrenia, obesity, and antipsychotic medications: what can we do? *Postgrad Med.* 2008;120(2):18-33. doi: 10.3810/pgm.2008.07.1786.
102. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, Yoshida K, Mimura M, Fleischhacker WW, i sur. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1385-403. doi: 10.1093/schbul/sbu030. Epub 2014 Mar 17.
103. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2231-2241. doi: 10.2147/NDT.S113099.

## 11. ŽIVOTOPIS

Zovem se Maja Tkalčević, rođena sam 20.09.1997. godine u Sisku. Živim u Brestu Pokupskom, mjestu pokraj Petrinje. Osnovnu školu pohađala sam u Prvoj osnovnoj školi Petrinja od 2004. do 2012. godine te 2012. upisala smjer opća gimnazija u Srednjoj školi Petrinja koju sam završila 2016. godine s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet upisala sam 2016. godine. Tijekom studiranja bila sam demonstrator na kolegiju Temelji neuroznanosti od akademske godine 2018./2019. do 2021./2022. te na kolegiju Histologija i embriologija 2018./2019. godine. Članica sam Studentske sekcije za neuroznanost i udruge studenata medicine CroMSIC. Radila sam kao pružatelj prve pomoći u Novalji u sklopu organizacije Cromedic u kolovozu 2021. godine te lipnju i srpnju 2022. Sudjelovala sam u četverodnevnoj edukaciji za liječnike u Zavodu za hitnu medicinu Sisačko-moslavačke županije 2021. godine. Prisustvovala sam 6. Kongresu hitne medicine u Rijeci od 25. do 27. ožujka 2022. te 6. Kongresu hitne medicine s međunarodnim sudjelovanjem u Vodicama od 03. do 05. lipnja 2022. U slobodno vrijeme, aktivno sam se bavila folklorom i salsom, a rekreativno biciklizmom i odbojkom. Aktivno se služim engleskim jezikom te pasivno njemačkim jezikom.