

Kako možemo poboljšati kliničke ishode razumijevanjem nerazdvoživosti uma i tijela?

Krstanović, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:771038>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Kristina Krstanović

**Kako možemo poboljšati kliničke ishode razumijevanjem
nerazdvoivosti uma i tijela?**

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u klinici za psihijatriju i psihološku medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Zorane Kušević, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023. Rad je predan kao ekvivalent rada "Kroflin K, Krstanović K, Kušević Z. How can we improve clinical outcomes by understanding the inseparability of mind and body?. Medica Jadertina. 2021;51(3):243-252."

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. RAZVOJ PSIHOSOMATSKE MEDICINE.....	2
3. STRES.....	3
4. EPIGENETIKA.....	5
5. KARDIOLOGIJA.....	6
6. GASTROENTEROLOGIJA.....	8
7. DIJABETOLOGIJA.....	9
8. DERMATOLOGIJA.....	10
9. ALEKSITIMIJA.....	12
10. PRIMJERI RJEŠENJA ZA POBOLJŠANJE KLINIČKIH ISHODA.....	13
11. ZAKLJUČAK.....	17
12. ZAHVALE.....	18
13. LITERATURA.....	19
14. ŽIVOTOPIS.....	25

SAŽETAK

Kako možemo poboljšati kliničke ishode razumijevanjem nerazdvoživosti uma i tijela?

Kristina Krstanović

Vrlo često medicinski ishod ne ovisi isključivo o laboratorijskim ili kliničkim nalazima, već i o onom nevidljivom dijelu svakog čovjeka – njegovom umu. Fokusirali smo se na prikaz neodvojivosti uma i tijela unutar različitih medicinskih specijalnosti, važnosti unapređenja komunikacijskih vještina i razumijevanja ljudske psihologije u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Primjeri i rješenja u ovom preglednom radu ilustriraju snagu neodvojivosti uma i tijela. Psihosomatski pristup zahtijeva sveobuhvatnu personaliziranu procjenu koja uzima u obzir interakciju uma, tijela i društvenog okruženja. Istražili smo psihosomatske pristupe u kardiologiji, gastroenterologiji, dijabetologiji i dermatologiji. Spominjući mnoge medicinske specijalnosti, možemo zaključiti da psihosomatski pristup ne treba ograničiti samo na psihijatriju, već ga treba uključiti u gotovo svaku kliničku praksu.

Ključne riječi: psihosomatska medicina; psihologija; stres; psihosomatski pristup; psihoterapija

SUMMARY

How can we improve clinical outcomes by understanding the inseparability of mind and body?

Kristina Krstanović

Very often the medical outcome does not depend exclusively on laboratory results or clinical findings, but also on the invisible part of every human - his mind. We focused on the inseparability of mind and body within different medical specialties, the importance of improving communication skills and understanding human psychology in everyday clinical practice. Examples and solutions in our review paper illustrate the strength of the inseparability of the mind and the body. The psychosomatic approach requires a comprehensive personalized assessment that takes into consideration the interaction of mind, body, and social environment. We studied psychosomatic approaches in cardiology, gastroenterology, diabetology, and dermatology. Mentioning many medical specialties, we can conclude that the psychosomatic approach should not be only restricted to psychiatry, but rather involved in almost any clinical practice.

Keywords: psychosomatic medicine; psychology; stress; psychosomatic approach; psychotherapy

1. UVOD

Vrlo često medicinski ishod ne ovisi isključivo o laboratorijskim ili kliničkim nalazima, već i o onom nevidljivom dijelu svakog čovjeka – njegovom umu. Zdravlje je stanje potpunog tjelesnog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsutnost bolesti (1). Ovu ideju biološke, psihološke i društvene uključenosti predložio je 1948. prvi predsjednik Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), Andrija Štampar, čija je definicija zdravlja i danas dio Ustava WHO-a. Nažalost, u ovo vrijeme svi smo suočeni s COVID19 pandemijom, te povezanim stresnim životnim događajima i nepredvidivim ishodima. Kako sve to može dovesti do narušavanja psiholoških i socijalnih sastavnica zdravlja, globalna neizvjesnost poslužila je kao motivacija za istraživanje područja psihosomatske medicine i mogućih rješenja za prevenciju razvoja ili daljnjeg napredovanja psihosomatskih bolesti. Sa željom razumijevanja psiholoških faktora, proučili smo povezane pokazatelje od početaka do današnjih važnih kliničkih i epidemioloških istraživanja. Fokusirali smo se na prikaz neodvojivosti uma i tijela unutar različitih medicinskih specijalnosti, važnosti unapređenja komunikacijskih vještina i razumijevanja ljudske psihologije u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ponudili smo i primjere rješenja za liječnike koji žele poboljšati kliničke ishode kroz implementaciju integrativnog pristupa u svoju svakodnevnu praksu.

2. RAZVOJ PSIHOSOMATSKE MEDICINE

Galen iz Pergamona, rimski liječnik čije su ideje bile prihvaćene sve do sredine 19. stoljeća, uveo je u medicinu ideju da su tuga, ljutnja i strah uzroci nekih bolesti (2). Godine 1637. Descartes je utjecao na razvoj zapadne medicine odvojivši samosvjesni subjekt "res cogitans" od nesvjesnog objekta, tj. ljudskog tijela "res extensa". S vremenom se Galenova praksa počela zanemarivati, a liječnici su se fokusirali na istraživanje isključivo "res extensa". Godine 1811. Johann Christian August Heinroth postao je voditelj novog Odsjeka za psihičku medicinu na Sveučilištu u Leipzigu. Sebe i svoje kolege smatrao je "liječnicima vidovnjacima", točnije, tvrdio je da su oni liječnici s velikim medicinskim, pedagoškim, filozofskim i teološkim znanjem (3). Heinroth je prvi osmislio pridjev koji je ostao prihvaćen u cijelom svijetu – psihosomatski (3). Godine 1818. opisao je da je nesanica uzrokovana psihosomatskim izvorima (4). Njemački liječnik Georg Groddeck smatra se utemeljiteljem moderne psihosomatske medicine. Groddeck je 1917. objavio "Psihičko kondicioniranje i psihoanalitičko liječenje organskih poremećaja" gdje opisuje da nesvjesne radnje određuju koliko su pojedinci osjetljivi na razvoj bolesti, prirodu bolesti i mogućnost oporavka (5). Godine 1942. Helen Flanders Dunbar postala je prva predsjednica nove udruge - "American Psychosomatic Society" i prva urednica njihovog časopisa "Psychosomatic medicine". Postavila je temelje za istraživanje odnosa između tipova osobnosti i razvoja bolesti. Dunbarov koronarni tip i danas poistovjećujemo s tipom A osobnosti, što ćemo kasnije detaljnije razjasniti (6). Godine 1977. Science je objavio članak u kojem je George Engel opisao biopsihosocijalni medicinski model. Tvrdio je da osim molekularne biologije na zdravlje i bolest utječu i psihološki i društveni čimbenici. Naveo je i da svaki liječnik ima važnu ulogu edukatora i psihoterapeuta te da znanjem psihološke medicine može ojačati odnos s pacijentom i njegovu vjeru u ozdravljenje (7). Danas, kada govorimo o personaliziranoj medicini kao najperspektivnijem modelu, ne smijemo dopustiti mogući istovremeni razvoj „depersonalizirane medicine“ zanemarujući psihološke i socijalne čimbenike (8).

3. STRES

Hans Selye prvi je upotrijebio riječ stres 1936. godine u časopisu Nature kada je detaljno opisao svoj dobro poznati opći adaptacijski sindrom. Sindrom ima tri faze: fazu uzbune, fazu otpora i fazu iscrpljenosti. Faza uzbune je odgovor na akutno djelovanje stresora. Kad se djelovanje stresa produži, slijedi faza prilagodbe koja se očituje generaliziranim adaptacijskim sindromom. Dugotrajnim djelovanjem stresora organizam postaje neotporan i dolazi do bolesti zbog iscrpljenosti adaptivnih mehanizama. Kvantitativno veći i dugotrajniji stresori nazivaju se distresori. Snaga i trajanje distresora nazivaju se alostatskim opterećenjem. Američki neuroendokrinolog McEwen (9) predložio je formulaciju odnosa između stresa i procesa koji vode bolesti na temelju koncepta alostaze, sposobnosti tijela da postigne stabilnost mijenjanjem fizioloških parametara kako bi odgovorilo na izazove. Dakle, alostatsko opterećenje odražava kumulativne učinke stresnih iskustava u svakodnevnom životu. Kada kronična izloženost fluktuirajućim i povišenim živčanim ili neuroendokrinim odgovorima premašuje individualne mogućnosti suočavanja, dolazi do alostatskog preopterećenja (10). Kiecolt-Glaser i sur. dokazali su da je kronični stresor (skrb o supružniku s demencijom) povezan s oslabljenim imunološkim odgovorom na cijepljenje protiv virusa gripe u usporedbi s podudarnim kontrolnim subjektima. Skrbnici su pokazali slabiji odgovor protutijela nakon cijepljenja, kao i niže razine interleukina 2 i interleukina 1 beta. Ovi podaci pokazuju da je smanjena regulacija imunološkog odgovora na cijepljenje protiv virusa influence povezana s kroničnim stresom kod starijih osoba (11). Opisali su učinci kroničnog stresa, ali akutni emocionalni ili fizički stres također može dovesti do razvoja značajnih bolesti. Provedeno je zanimljivo epidemiološko istraživanje kako bi se procijenio broj pacijenata prevezenih u hitne službe u 15 velikih njemačkih bolnica radi liječenja koronarne bolesti srca tijekom jednomjesečnog razdoblja Svjetskog prvenstva u nogometu u Njemačkoj. Dnevni broj pacijenata koji su posjećivali hitnu pomoć zbog akutne koronarne bolesti značajno je povećan za šest od sedam dana trajanja prvenstva, a zaključeno je da su kardiovaskularni događaji nastali zbog uzbuđenja gledanja nogometnih utakmica Svjetskog prvenstva (12). Drugi primjer je reverzibilni oblik Takotsubo kardiomiopatije ili takozvani "Sindrom slomljenog srca". Znakovi i simptomi uključuju bol u prsima, dispneju, elektrokardiografske promjene, povišene razine srčanog troponina I i kreatin kinaze MB frakcije. Ovaj fenomen prvi su opisali 1991. Dote i sur. koji je sindrom nazvao "Takotsubo like

cardiomyopathy" jer izgled srca podsjeća na lonac koji se u Japanu povijesno koristio za hvatanje hobotnice (tako na japanskom znači hobotnica; tsubo znači lonac). Srčana disfunkcija je prolazna, lijeva klijetka se vraća u normalu i kontraktilna funkcija se uspostavlja u roku od nekoliko dana do tjedana. Okidač može biti bilo koji stresan događaj: prekid veze, smrt voljene osobe, obiteljsko nasilje, izlazak na sud, ali i neki pozitivni događaji koji osobu pretjerano uzbuđuju poput zabave iznenađenja (13). Smatra se da do disfunkcije miokarda dolazi zbog povećane izloženosti miokarda katekolaminima tijekom simpatičke aktivacije. Wittstein i sur. pratili su povećanje razine adrenalina, noradrenalina i dopamina u plazmi koje su bile 2-3 puta više u bolesnika s Takotsubo kardiomiopatijom nego u onih s klasičnim infarktom miokarda (14). Srčani vrh posebno je osjetljiv zbog povećane distribucije adrenergičkih receptora (15). Većina pacijenata koji imaju Takotsubo kardiomiopatiju su žene u postmenopauzi. Možda endotelna disfunkcija, za koju se zna da se pogoršava nakon menopauze (zbog snižene razine estrogena), dodatno povećava ranjivost na simpatički posredovanu stimulaciju miokarda (16). U slučaju "sindroma slomljenog srca" vlastite etiologije i dodatnog stresa zbog bolesti i hospitalizacije postoji potreba za kontinuiranom psihološkom podrškom (13).

4. EPIGENETIKA

Biologija (genetika) definira epigenetiku kao proučavanje mitotičkih ili mejotičkih naslijeđenih promjena u ekspresiji gena ili staničnom fenotipu. Promjene su uzrokovane mehanizmima koji ne mijenjaju poredak nukleotida u molekuli DNK kao što to čine mutacije. Epigenetika se bavi nasljednim, ali i reverzibilnim oznakama koje se stavljaju na nepromijenjeni genom, pa se stoga naziv mutacija unutar epigenetike mijenja u "epimutacija", a u skladu s genetičkom terminologijom govorimo o "epigenomu" i "epigenotipu" (17). Jedan od osnovnih epigenetskih mehanizama uključenih u regulaciju ekspresije gena je metilacija DNA. DNA metilacija je ugradnja metilne skupine u citozin (uglavnom u CpG dinukleotidnim sekvencama) pomoću DNA metiltransferaza i najčešće negativno regulira ekspresiju gena u promotorima gena (18). Oberlander i sur. napravio je prvu studiju na ljudima koja je pokazala povezanost između prenatalne izloženosti depresivnom raspoloženju majke i statusa metilacije promotora i eksona 1F gena za glukokortikoidni receptor (NR3C1) u novorođenčadi (19). Fragment gena NR3C1 analiziran je u mononuklearnim stanicama krvi iz pupkovine. Izloženost povećanom depresivnom raspoloženju majke u trećem tromjesečju povezana je s povećanom neonatalnom metilacijom CpG3 mjesta u fragmentu NR3C1. Status metilacije CpG3 u novorođenčadi bio je povezan s većom reaktivnošću kortizola na stres kod dojenčadi. Povezanost između statusa metilacije CpG3 i tromjesečnog odgovora HPA na stres povećava mogućnost da neonatalna metilacija na ovom mjestu može ponuditi rani epigenetski marker izloženosti depresivnom raspoloženju majke u kasnoj gestaciji i riziku za promijenjenu funkciju HPA kod ljudi. Isti gen za glukokortikoidni receptor istraživali su McGowan i sur. koji su otkrili da zlostavljanje u djetinjstvu mijenja HPA reakcije na stres i povećava rizik od samoubojstva (19). Ispitali su epigenetske razlike u neuron-specifičnom glukokortikoidnom receptoru (NR3C1) promotoru između postmortalnih hipokampusa dobivenih od žrtava samoubojstva s poviješću zlostavljanja u djetinjstvu i od žrtava samoubojstva bez povijesti zlostavljanja u djetinjstvu. Zaključili su da su uzorci hipokampusa zlostavljanih žrtava samoubojstva pokazali povećanu metilaciju promotora egzona 1F NR3C1 u usporedbi sa žrtvama samoubojstva bez povijesti zlostavljanja. To je konkretan i tragičan dokaz o ulozi okoliša na genetski materijal (19).

5. KARDIOLOGIJA

Prema podacima u 2018. godini u Hrvatskoj je od kardiovaskularnih bolesti umrlo 23048 osoba, što je 43,7% od ukupnog broja umrlih. Te su godine kardiovaskularne bolesti odnijele 49% izgubljenih života žena i 38,3% muškaraca (20). Prema odgovorima na ljestvici težine simptoma depresije prikupljenim putem The European Health Interview Survey (EHIS) 2014. i 2015. godine, 10,3% stanovništva Hrvatske imalo je blage do umjerene simptome depresije, dok je 1,2% stanovništva imalo umjerene do teške simptome depresije (21). Ovi statistički podaci jasno ukazuju na visoku učestalost depresije i kardiovaskularnih bolesti u Hrvatskoj. Važno je prepoznati simptome depresije i uvesti terapiju sukladno stanju bolesnika. Nažalost, takvi su pacijenti često neprepoznati na bolničkim odjelima poput onih na kardiologiji te se njihovi simptomi depresije smatraju sasvim normalnom reakcijom na bolest. Međutim, depresivni simptomi i unipolarna depresija značajno utječu na daljnji oporavak bolesnika hospitaliziranih zbog infarkta miokarda. U bolesnika s rezultatom većim od 10 prema Beck Depression Inventory (BDI), mortalitet je bio 17,6% 18 mjeseci nakon infarkta, dok je u bolesnika s BDI rezultatom manjim od 10 mortalitet bio 2,7 % ($p=0,041$). Smrtnost je bila 20,0% u bolesnika s unipolarnom depresijom i 6,4% u onih bez dijagnoze unipolarne depresije (22). Lichtman JH i sur. u sklopu American Heart Association preporučuju kardiolozima i obiteljskim liječnicima probir kardiovaskularnih bolesnika s rizikom od simptoma depresije pomoću dva pitanja. Tijekom posljednja 2 tjedna, koliko ih je često mučio bilo koji od sljedećih problema: prvi - mali interes ili zadovoljstvo u obavljanju stvari, i drugi - osjećaj potištenosti, depresije ili beznađa? Ako je odgovor na oba pitanja potvrđan, preporuka je probir bolesnika sa svim stavkama PHQ-9 kako bi se na vrijeme prepoznala prepreka za prognozu kardiovaskularnog bolesnika (23). Epidemiološke podatke treba pojasniti s patofiziološkim odnosima simptoma depresije i kardiovaskularnih bolesti. Elovania i sur. otkrili su da su više razine simptoma depresije, kao što pokazuje BDI-21, povezane s višim razinama CRP-a (24). Ovaj se odnos zadržao kod muškaraca nakon uzimanja u obzir raznih drugih čimbenika rizika kao što su dob, viša razina glukoze, niži HDL, pretilost, viša razina triglicerida i pušenje. Kod žena je pretilost bila najočitiji čimbenik zabune u odnosu između depresije i CRP-a (24). Razine reaktivnog proteina C više od 10 mg/L koreliraju statistički značajno ($p<0,001$) s rizikom većim od 4% za razvoj smrtonosnog kardiovaskularnog događaja u sljedećih 10 godina (25). Uz upalu, kardiovaskularne bolesti su patofiziološki

povezane s agregacijom trombocita (26). Pacijenti s velikom depresijom imali su značajno povećanu aktivaciju trombocitnog fibrinogenkog receptora integrin α IIb- β 3 kompleksa, važne komponente zajedničkog puta za aktivaciju trombocita, u usporedbi sa zdravim kontrolnim osobama. Dodatno, površinska ekspresija P selektina, markera aktivacije trombocita, bila je značajno povećana u pacijenata s depresijom. Štoviše, povećano je i vezanje proteina aneksina V na trombocite. Povećana osjetljivost na aktivaciju trombocita može biti mehanizam po kojem je depresija značajan čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti i smrtnost nakon infarkta miokarda (26). Oksidativno oštećenje lipida također može predstavljati uobičajeni patofiziološki mehanizam kojim depresivne osobe postaju osjetljivije na aterosklerozu i njezine kliničke posljedice. Yager i sur. otkrio da je depresija povezana s oksidativnim oštećenjem (27). Uspoređujući vrijednosti biomarkera oksidativnog stresa 8-izo-prostaglandina F 2α , ispitanici s depresijom imali su razine koje su bile 2,34 puta više od kontrolnih ($p < 0,001$) (27). Osim depresije ne smijemo zanemariti druge psihosocijalne varijable kao što je ponašanje tipa A. Među srčanim bolesnicima, ponašanje tipa A može dovesti do minimiziranja psiholoških učinaka bolesti opasne po život i osjetljivosti na njezine posljedice, a time i do podcjenjivanja potrebe za promjenom nezdravih stilova života (28). Friedman i Rosenman identificirali su šest ključnih značajki ponašanja tipa A: intenzivan nagon za postizanjem ciljeva koje ste sami odabrali, ali obično loše definiranih; konkurentnost; ustrajna želja za priznanjem i napredovanjem; uključenost u nekoliko funkcija podložnih vremenskim ograničenjima; ubrzana brzina izvršavanja nekoliko fizičkih i mentalnih funkcija i povećana mentalna i fizička budnost (29). Sirri i sur. proveo Strukturirani klinički intervju za DSM-IV i Strukturirani intervju za dijagnostičke kriterije za psihosomatsko istraživanje (DCPR) koji identificira 12 klastera, uključujući ponašanje tipa A na uzorku od 1398 uzastopnih medicinskih pacijenata (198 s transplantacijom srca, 153 s infarkt miokarda, 190 s funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima, 104 s karcinomom, 545 s dermatološkim poremećajima i 208 upućeno na psihijatrijsko savjetovanje). Srčano stanje bilo je prisutno u 366 od 1398 pacijenata. Postojala je značajna razlika u prevalenciji ponašanja tipa A kod kardiovaskularnih bolesti (36,1%) u usporedbi s drugim medicinskim poremećajima (10,8%) (28). Takvom bolesniku potrebno je detaljno objasniti važnost primjerenog stava i pristupa njegovoj bolesti.

6. GASTROENTEROLOGIJA

Londonski Blitz pravi je pokazatelj kako stres i strah utječu na ljudski organizam u cjelini. Zračni udari koji su započeli u rujnu 1940. i završili u svibnju 1941. doveli su do povećanja mjesečnih incidenata perforacija ulkusa za 5,46% (30). Kao kontrolu koristili su podatke za razdoblja od 9 mjeseci, koliko je trajao Blitz, ali od siječnja 1937. do početka bombardiranja (30). Vrijedno je spomenuti i potres u Kobeu iz 1995. koji je u samo 20 sekundi ubio oko 6000 ljudi, a oko 300 000 ostavio bez krova nad glavom. Potres od 7,2 stupnja po Richteru primjer je stresnog događaja koji je postao predmet brojnih istraživanja. Iste je godine u 61 bolnici provedeno istraživanje koje potvrđuje da emocionalni stres povećava rizik od komplikacija peptičkog ulkusa poput perforacije ili krvarenja. Za kontrolnu skupinu koristili su podatke iz 1994. godine. Zanimljivo je da je u prva dva tjedna nakon potresa prijavljeno krvarenje iz 46,8% želučanih i 36,4% duodenalnih ulkusa. Za usporedbu s 1994. godinom gdje su brojke za isto razdoblje, isto područje Japana i iste čireve bile 10,7% i 2,9%. Autori su istaknuli preporuku prepisivanja lijeka protiv ulkusa u slučaju slične prirodne katastrofe onima koji u povijesti bolesti imaju peptički ulkus (31). Emocionalna napetost može biti popraćena poremećajima autonomnog sustava koji potiču spazam glatkih mišića ili hiperperistaltiku bilo gdje u gastrointestinalnom traktu. Mjesto mišićnog spazma određuje nastali klinički sindrom. Bolno gutanje i kardiospazam su ezofagealne manifestacije. Pilorospazam može biti neugodan rezultat lokalizacije spazma glatkih mišića u želucu. Bilijarna diskinezija, nepodnošljivost masti, pa čak i klinička žutica mogu biti posljedica spazma žučnog mjehura i bilijarnog stabla. Malapsorpcija crijevnog sadržaja može biti posljedica hiperperistaltike. Promjena peristaltike debelog crijeva može uzrokovati proljev, a lokalizirani spazam glatkih mišića debelog crijeva može uzrokovati bol ili zatvor (32).

7. DIJABETOLOGIJA

Veza između dijabetesa i depresije je dvosmjerna; depresija povećava rizik od razvoja dijabetesa tipa 2 za 60%, (33,34), a istraživanja pokazuju da su stope prevalencije depresije do tri puta veće u bolesnika s dijabetesom tipa 1 i dvostruko veće u osoba s dijabetesom tipa 2 u usporedbi s općom populacijom (35). Dokazano je da kronična aktivacija simpatičkog živčanog sustava i hiperkortizolemija potiču inzulinsku rezistenciju, visceralnu pretilost te razvoj metaboličkog sindroma i dijabetes melitusa tipa 2 (36). Višak kortizola dovodi do poremećaja neurogeneze u hipokampusu (37), regiji uključenoj u nastanak DM2, ali i nastanak depresije (38). Nadalje, kronični stres izravno ili preko hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine također dovodi do disfunkcije imunološkog sustava stimulirajući proizvodnju proupalnih citokina kao što su IL-1, IL-6 i TNF alfa. Oni djeluju na β -stanice gušterače i uzrokuju inzulinsku rezistenciju (39). Osim toga, pokazalo se da je povećan broj citokina u cirkulaciji povezan s razvojem autoimunog dijabetesa (40) te da također negativno utječu na metabolizam neurotransmitera, neuroendokrinu funkciju, i sinaptičku plastičnost mozga (41). Takve promjene u mozgu mogu dovesti do promjena u ponašanju i nezdravih stilova života kao što su tjelesna neaktivnost i nezdrava prehrana (42). Postoji problem koji se javlja u liječenju pacijenata kod kojih je dijagnosticirana depresija i dijabetes. Istraživanje povezanosti između upotrebe antidepresiva i kontrole glikemije pokazalo je da je kod odraslih s dijabetesom upotreba višestrukih podklasa antidepresiva značajno povećala razine HbA1C, što sugerira da bi liječenje depresije moglo biti faktor rizika za optimalnu kontrolu glikemije (43). Prethodne studije pokazale su da kratkotrajno liječenje antidepresivima nedijabetičara s depresijom ima povoljan učinak i poboljšava osjetljivost na inzulin, ali dugoročno gledano, učinci mogu biti suprotni. Noradrenergički antidepresivi su iznimka i mogu dovesti do oslabljene osjetljivosti na inzulin čak i kod nedijabetičara (44). Liječenje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina može poboljšati kontrolu glikemije u bolesnika s DM2 depresijom i jedina je klasa antidepresiva s potvrđenim korisnim učincima na kontrolu glikemije pri kratkoročnoj i dugotrajnoj primjeni (45). Važno je razumjeti moguće negativne učinke antidepresiva na kontrolu glikemije i pokušati ih svesti na minimum.

8. DERMATOLOGIJA

Da bismo razumjeli složene učinke neuroendokrinih odgovora na stres kod dermatoloških poremećaja, važno je razumjeti da imunološki sustav uvijek reagira kada se otpuste posrednici stresa kao što su supstanca P, ACTH i kortizol. Receptori za posrednike stresa mogu se pronaći na svakoj stanici dermisa i imunološkoj stanici koja se infiltrira u kožu (46). To uključuje protagoniste urođenog imuniteta kao što su mastociti, Langerhansove stanice, neutrofil i eozinofili, kao i specifične protagoniste adaptivnog imuniteta kao što su B i T stanice (46, 47, 48, 49). Akutno povišene, a zatim brzo opadajuće razine kortizola dovode do aktivacije prirodno-ubilačkih (NK) stanica u roku od nekoliko minuta i oslobađanja proupalnih citokina (TNF alfa, IFN gama) izazvanih Th1 odgovorom (46, 47). Iako ti adaptivni odgovori učinkovito uklanjaju nove mikrobe i tumorske stanice, oni su povezani s potencijalnom kolateralnom štetom, velikim utroškom energije i pogoršanjem nekih bolesti kao što je psorijaza. Za razliku od akutnog, kronični stres mijenja odgovor imunološkog sustava na daljnje stresore (47). Jutarnje povećanje kortizola se smanjuje, a osnovno izlučivanje povećava se tijekom dana kao dokaz promjene u hipotalamusno-hipofiznoj osi pod kroničnim stresom (46). Trajno povišene razine endogenog kortizola pomiču imunološki odgovor prema prevlasti Th2 stanica i posljedično otpuštanju protuupalnih citokina (IL-4, IL-5) koji potiskuju početni, pretežno stanični imunološki odgovor (46). Aktivacija humoralnog upalnog odgovora štedi energiju i izbjegava kolateralna oštećenja uzrokovana prekomjernim upalnim reakcijama, ali istovremeno slabi obranu od novih mikroba i tumorskih stanica. Nadalje, greške se javljaju u razlikama između “tuđeg” i “svog”, pa se aktiviraju proalergeni i autoimuni učinci. Osim sustavnog odgovora na stres, postoji i njegov lokalni pandan. Naime, keratinociti, fibroblasti, melanociti, Merkelove stanice i endotelne stanice koje proizvode posrednike stresa stvaraju vlastiti lokalni neuroendokrini sustav. Zanimljivo je da keratinociti mogu proizvoditi ne samo CRH, ACTH i kortizol, već i noradrenalin, neurotropine NGF i BDNF, kao i brojne druge posrednike stresa kao što je neuropeptid SP. Istodobno, oni imaju receptore za sve te posrednike stresa koji su važni u regulaciji proliferacije i upale (47). Mastociti koji su u bliskom kontaktu sa senzornim živčanim vlaknima igraju ključnu ulogu u pretjeranom imunološkom odgovoru na stres. Otpuštanjem tvari P, ta vlakna sustavno modificiraju odgovor na stres inhibiranjem HPA dok lokalno povećavaju osjetilnu percepciju, svrbež i eritem (50). I posttraumatski stres i depresija koreliraju s pojačanim

svrbežom i povišenim razinama IgE (46). Zanimljivo je da neuroendokrino-imunološki sustav u depresiji odgovara kroničnoj upali, posebno kronično promijenjenoj HPA i imunološkoj neravnoteži. Uz depresiju, nastali anksiozni poremećaji najčešći su mentalni poremećaji opaženi u dermatoloških pacijenata, s prevalencijom od približno 20% (46). Značajan psihijatrijski i psihosocijalni komorbiditet postoji u najmanje 30% dermatoloških bolesnika, a neliječeni komorbidni psihijatrijski poremećaji negativno utječu na učinkovitost standardne dermatološke terapije i prognozu psihičkih i tjelesnih bolesti (51). Općenito, pogoršanje kožnih lezija nakon akutnog stresa događa se unutar 24 sata (51). Pod psihosocijalnim stresom, tjelesnog i psihosocijalnog podrijetla, oko 50% bolesnika doživi egzacerbaciju. Kod psorijaze stres pojačava otpuštanje proupalnih citokina i neurogenu upalu. Kod atopijskog dermatitisa stres pogoršava Th2 odgovor i neurogenu upalu, a posljedično i težinu bolesti. Štoviše, izloženost stresu u maternici ili tijekom ranog razvoja povezana je s visokim razinama IgE, Th2 citokina i većom učestalošću simptoma atopijskog dermatitisa (46). S obzirom na sve ove pokazatelje, trebali bismo obratiti više pozornosti na smanjenje stresa, jer će to smanjiti i upale i učestalost egzacerbacija bolesti.

9. ALEKSITIMIJA

Peter Sifneos osmislio je pojam alexithymia 1973. prema direktnom prijevodu iz grčkog jezika; a-nedostatak, lexis-riječ, thymos-emocija (52). Aleksitimija uključuje sljedeće značajke: nemogućnost prepoznavanja i opisivanja emocija, nemogućnost razlikovanja osjećaja i tjelesnih senzacija kao rezultat emocionalnog uzbuđenja, sužene procese imaginacije i eksterno orijentirano mišljenje (53). Može se dijagnosticirati i uspješno liječiti, iako nije uključena u Međunarodnu klasifikaciju bolesti (53). Poticanje bolesnika na izražavanje emocija putem ponašanja, kao što su geste i pokreti, može pružiti važan izvor informacija koje im mogu pomoći u povezivanju sa svojim emocijama (54). U izvanbolničkoj općoj psihijatrijskoj populaciji prevalencija aleksitimije je oko 33%, dok je u psihijatrijskoj bolničkoj populaciji 47%. Valja napomenuti da aleksitimični depresivni bolesnici bez obzira na stupanj depresije imaju više suicidalnih ideja; više somatskih simptoma distresa i pokazali su znatno slabiji odgovor na terapiju antidepresivima (paroksetin) u usporedbi s nealeksitimijskim depresivnim pacijentima (55). Vodeća teorija aleksitimije je da poremećaj regulacije negativnih emocija rezultira promijenjenom autonomnom, endokrinom i imunološkom aktivnošću i tako stvara uvjete koji dovode do razvoja somatskih bolesti (56). Razine IL-1 β , IL-2, IL-4 i Th1 / Th2-limfocita (IL-2 / IL-10), CD4-limfocita, kao i omjer CD4:CD8-limfocita smanjene su kod žena s aleksitimijom (57). Identifikacija čimbenika rizika za aleksitimiju kod pacijenata oboljelih od raka mogla bi pomoći u poboljšanju kvalitete života ovih pacijenata (58). Pacijenti s aleksitimijom pokazali su manji napredak od pacijenata bez aleksitimije tijekom psihoterapije (59). Prepoznavanje bolesnika s opisanim poteškoćama aleksitimije može pomoći liječnicima u uspostavljanju boljih odnosa između pacijenta i liječnika.

10. PRIMJERI RJEŠENJA ZA POBOLJŠANJE KLINIČKIH ISHODA

Pronalaženje odgovarajuće, individualizirane terapije za pacijente sa psihosomatskim bolestima vrlo je dugotrajan proces koji zahtijeva prethodno dobro obavljen razgovor s pacijentom uz sveobuhvatnu procjenu stanja bolesnika i stvarnog uzroka njegove bolesti. Da bi se to postiglo, važno je osigurati dovoljno vremena za prvi pregled i razgovor s pacijentom. Također je vrijedno zabilježiti ključne izjave pacijentovim vlastitim riječima za korištenje u narednim intervjuima (32). Nažalost, trenutno u mnogim bolnicama to nije moguće jer liječnici, zbog preopterećenosti zdravstvenog sustava, moraju obaviti pregled pacijenta za 10-15 minuta ili manje. Kako ne bi izostala procjena psihosocijalnih čimbenika, potrebno je educirati liječnike primarne zdravstvene zaštite i specijaliste. U okviru psihodinamičkog pristupa u obiteljskoj medicini korisne su Balintove grupe (60). Michael i Enid Balint osnovali su Balintove grupe za pomoć liječnicima obiteljske medicine u svakodnevnom praktičnom radu. Polaznici Balint Grupe uče prepoznati i razumjeti psihološke procese i emocionalne potrebe somatskih bolesnika koji se javljaju u liječenju somatskih bolesti, čime se poboljšava kvaliteta liječenja (60). Uz psihološku podršku i intervenciju, liječnici mogu naučiti bolesnika koji ima psihosomatsku bolest kako smanjiti stres. Smanjenje razine stresa dovodi do boljeg pridržavanja, kako u redovitom uzimanju lijekova tako i u usvajanju zdravog načina života (61). Prva faza psihosomatskog pristupa podrazumijeva postizanje terapijskog odnosa uz međusobno povjerenje i motivaciju za liječenje (62). Potrebno je postići partnerstvo pacijent-liječnik u kojem liječnici i pacijenti zajedno donose zdravstvene odluke i plan koji pacijentima pruža vještine rješavanja problema kako bi poboljšali svoju samoučinkovitost (62). Važan korak u procesu ozdravljenja je poticanje pacijenata na promjenu loših navika. To se pokazalo teškim zadatkom u studiji opisanoj 2006. u časopisu "Patient Education Counseling" (63). Naime, oko 75% bolesnika s kardiovaskularnim bolestima nije moglo promijeniti svoje loše navike unatoč tome što su bili informirani o čimbenicima rizika. Pacijenti često niječu vezu između alostatskog opterećenja i simptomatologije jer nisu svjesni kašnjenja simptoma nakon stresnih razdoblja. Pogoršanje simptoma tijekom vikenda i godišnjeg odmora česta je manifestacija ovog kašnjenja (63). Osim učinkovite komunikacije, psihosomatski pristup podrazumijeva individualiziranu integraciju psihofarmakoloških i psihoterapijskih postupaka. Iako su antidepresivi učinkoviti u liječenju depresije na početku, (64) njihov učinak na poboljšanje medicinskih ishoda nije dokazan (65) i često uključuje nuspojave,

interakcije i povećanu vjerojatnost razvoja jatrogenih komorbiditeta (66). McEwen i Gianaros (67) napominju da se tablete za spavanje, anksiolitici i antidepresivi koriste za suzbijanje manifestacija alostatskog preopterećenja, ali i da ti agensi imaju nuspojave i interakcije koje mogu biti dugoročno štetne i ponekad ne rezultiraju rješenjem za problem za koji se koriste. Stoga je potreban razborit pristup propisivanju psihotropnih lijekova kako bi se osigurala ravnoteža između potencijalnih koristi i nuspojava. Općepoznate su poteškoće u uključivanje bolesnika sa psihosomatskim poremećajima u psihoterapiju. Takvi pacijenti često nerado sudjeluju u psihoterapiji i razmatraju doprinos psiholoških čimbenika njihovim somatskim manifestacijama (68). Kako bi se to izbjeglo, važno je postići obostrano ozračje razumijevanja i povjerenja tijekom prvog pregleda te tijekom procesa dijagnostike i liječenja. U radu sa psihosomatskim bolesnicima, koji su izrazito teška skupina bolesnika za psihoterapijski tretman, potrebno je eliminirati aktualne konfliktne situacije koje mogu značajno utjecati na psihoterapijski proces. Također, vrlo je važno spriječiti sklonost ka dubljoj regresiji, smanjiti otpornost i naučiti ih kako integrirati bolest u svakodnevni život, a sve to u optimalno brzom vremenu (53). Psihoterapijska tehnika izbora u psihosomatskoj medicini je suportivna psihoterapija čiji je cilj ublažiti i otkloniti tegobe te uspostaviti psihičku ravnotežu (69). Ne smijemo zanemariti važnu studiju opisanu 1990. u Lancetu (70). Ingvard Wilhelmsen i sur. pružali su kognitivnu psihoterapiju pacijentima s dijagnosticiranim ulkusom dvanaesnika u razdobljima bez H2 blokatora ili omeprazola. Nakon 11 mjeseci studija je prekinuta jer je 72% pacijenata koji su išli na psihoterapiju imalo relaps, dok su se u kontrolnoj skupini relapsi javili samo u 29% pacijenata. Ovakav ishod pokazao je da psihoterapiju ne treba uvoditi bez farmakoterapije u liječenju ulkusa dvanaesnika. Terapijski pristup u bolesnika s aleksitimijom i somatskim bolestima uključuje modalitete koji imaju potencijal povećati svijest o emocijama i povećati sposobnost regulacije i modulacije uzbuđenja kroz kognitivne procese (53). Takvi procesi uključuju maštanje, sanjarenje, igru, verbalnu komunikaciju i dijeljenje osjećaja s drugima. Usmjeravanje pacijentove pozornosti na izražavanje emocija putem ponašanja, kao što su geste i pokreti, može pružiti važan izvor informacija koje im mogu pomoći da se povežu s osjećajima (54). Ekspresivna art terapija koja uključuje crtanje, slikanje, bojanje i kiparstvo također se pokazala učinkovitom u pomaganju ljudima da istraže svoje osjećaje kroz kreativno izražavanje. Na taj način bolesnici s aleksitimijom ulaze u svoj unutarnji svijet i izgrađuju sposobnost procjene vlastitih osjećaja, senzacija i percepcija. U svom radu objavljenom 1994.

godine, Meijer-Degen opisuje iskustvo svoje pacijentice, navodeći važnost art terapije za nju: “Za mene je art terapija način izražavanja stvari koje nikada nisam mogla izraziti kroz razgovor. Samo kroz razgovor, nikada ne bih stigla tako daleko u svom procesu iscjeljenja kao sada. Kao dijete naučila sam svoje misli i osjećaje uvijek zadržati za sebe” (71). Za pacijente koji se osjećaju nelagodno razgovarati s drugima u detalje o svojim traumama i najdubljim mislima i osjećajima, ekspresivno pisanje može poslužiti. Pokazalo se da pisanje o emocionalnim iskustvima ima pozitivan učinak na fizičko i mentalno zdravlje. James W. Pennebaker (72) sažeo je rezultate nekoliko studija ekspresivnog pisanja u svom znanstvenom radu iz 1997. godine. Dokazani su pozitivni učinci na imunološku funkciju, uključujući rast T-pomoćnih stanica, odgovor protutijela na Epstein-Barr virus i odgovor protutijela na cijepljenje protiv hepatitisa B. Također su primijećene kratkoročne promjene u autonomnoj aktivnosti poput smanjenog pulsa i elektrodermalne aktivnosti. McGuire, Greenberg i Gevirtz (2005.) pokazali su da se pozitivni učinci na autonomnu aktivnost mogu dugoročno prenijeti na sudionike s visokim krvnim tlakom. Mjesec dana nakon ekspresivnog pisanja, oni koji su bili uključeni u proces otkrivanja emocija pokazali su niži sistolički i dijastolički krvni tlak nego prije pisanja. Četiri mjeseca nakon pisanja, dijastolički krvni tlak ostao je niži od početne vrijednosti (73). Meditacija je također izuzetno važna tehnika upravljanja stresom, a jednom kada se nauči, može se prakticirati bilo kada, bez posebnih uvjeta ili opreme. Svakako, to je i jedan od najjeftinijih načina smanjenja stresa. 2009. godine Manocha i sur. proveli su veliku studiju na 193 liječnika opće prakse. Poznato je da su oni populacija izložena velikom stresu pa je njihov odaziv bio velik. Održano im je predavanje i radionice s objašnjenjima kako prakticirati meditaciju, a po završetku dobili su zadatak meditirati dva puta dnevno sljedeća 2 tjedna. Upitnik Kesslerove ljestvice psihološkog stresa s 10 pitanja (K10) ispunili su liječnici na početku seminara i na kraju dvotjedne vježbe kod kuće. Prosječna vrijednost K10 prije programa bila je 17,2 (SD: 5,67), a nakon 2 tjedna 14,7 (SD: 3,92). Također, 25,1% sudionika iz kategorije visokog rizika za razvoj blagog poremećaja prešlo je u skupinu niskog rizika (74). Osim za ublažavanje stresa, meditacija se može koristiti i protiv boli. Kronična bol, psihosomatski poremećaj koji pogađa 20% europske populacije i 30% populacije SAD-a značajan je medicinski i društveni problem današnjice zbog svoje visoke prevalencije. Pokazatelj visokog društvenog opterećenja su troškovi povezani s bolovima koji premašuju troškove raka, bolesti srca i dijabetesa zajedno (75). Zanimljivo istraživanje provedeno je na 14 sudionika centra za tečajevе meditacije u Tel Avivu (76). Svi sudionici bili

su psihički zdrave osobe i nisu patili od kroničnih bolnih poremećaja. Njihov zadatak prije i nakon tečaja meditacije bio je na vizualnoj analognoj ljestvici ocijeniti intenzitet boli koju su osjećali nakon uranjanja ruke u ledenu vodu. Kasnije, u intervalima od 7 dana, svi su sudionici bili randomizirani da primaju intravenski nalokson ili fiziološku otopinu (placebo) prije meditacije. Rezultati su pokazali da je meditacija bez upotrebe ikakvih lijekova pridonijela smanjenju osjeta boli s prosječnih prijavljenih 6,11 na 4,21. Kada je primijenjen nalokson (opioidni antagonist), bol koju su prijavili bila je 5,2. Ova zapažanja potvrđuju da je endogeni opioidni sustav uzrokovao da sudionici osjećaju manje boli nakon meditacije. Svi sudionici su morali zadovoljiti uvjet da su meditirali najmanje godinu dana da bi sudjelovali. Zanimljivo je da je pronađena pozitivna korelacija između smanjenja boli nakon meditacije i godina iskustva meditacije (76). Ove studije mogu biti razlog za mnoge liječnike da počnu predlagati meditativne tehnike pacijentima u njihovoj svakodnevnoj praksi.

11. ZAKLJUČAK

Primjeri i rješenja u ovom preglednom radu ilustriraju snagu neodvojivosti uma i tijela. Spominjući brojne medicinske specijalnosti, možemo zaključiti da psihosomatski pristup ne treba ograničiti samo na psihijatriju, već uključiti u gotovo svaku kliničku praksu. Psihosomatski pristup zahtijeva sveobuhvatnu personaliziranu procjenu koja uzima u obzir interakciju uma, tijela i društvenog okruženja. Važno je educirati liječnike kako emocionalna opterećenja mogu utjecati na zdravstvene ishode, posebno liječnike obiteljske medicine koji su često prvi kojima se pacijenti obrate za pomoć. Psihosomatski pristup je model kojeg trebamo nastojati implementirati u svakodnevnu medicinsku praksu neovisno o budućem tehnološkom i farmakološkom razvoju.

12. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Zorani Kušević na pristupačnosti, podršci i svim savjetima tijekom pisanja diplomskog rada i ostalih zajedničkih radova.

Zahvaljujem svojoj obitelji, Luki i prijateljima na iznimnoj podršci tijekom cijelog studija.

13. LITERATURA

1. Kelley L. The World Health Organization (WHO). *World Heal Organ.* 2008;(October):1-157.
2. Ackerknecht EH. The history of psychosomatic medicine. *Psychol Med.* 1982;12(1):17-24.
3. Steinberg H, Himmerich H. Johann Christian August Heinroth (1773-1843): The First Professor of Psychiatry as a Psychotherapist. *J Relig Health.* 2012;51(2):256-268.
4. Steinberg H. Die Geburt des Wortes ‚psychosomatisch‘ in der medizinischen Weltliteratur durch Johann Christian August Heinroth. *Fortschritte der Neurologie. Psychiatrie.* 2007;75(7):413-417
5. Avila LA. Georg Groddeck: Originality and exclusion. *Hist Psychiatry.* 2003;14(1):83-101.
6. Hart CW. Biography as an Art Form: The Story of Helen Flanders Dunbar, M.D., Ph.D., B.D., and Med. Sci. D. *Journal of Religion and Health.* 2014;53(3):778-788
7. Engel G. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *American Association for the Advancement of Science.* 1977;196(4286):129-136.
8. Horwitz RI, Cullen MR, Abell J, Christian JB. (De)personalized Medicine. *Science (80-).* 2013;339(6124):1155-1156.
9. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87(3):873-904.
10. Gamulin S., Marušić M. and Kovač Z. (2011) *Pathophysiology, Book one.* 8th edition. Zagreb, Medicinska naklada, 2018; 595- 598
11. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, Malarkey WB, Sheridan J. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(7):3043-3047.
12. Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S, et al. Cardiovascular Events during World Cup Soccer. *N Engl J Med.* 2008;358(5):475-483.
13. Derrick D. The "broken heart syndrome": Understanding takotsubo cardiomyopathy. *Crit Care Nurse.* 2009;29(1):49-57.

14. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(6):539-548
15. Bybee K, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS. Review Systematic Review: Transient Left Ventricular Apical Ballooning: *Ann Intern Med*. 2004;141:858-865.
16. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: A systematic review. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1523-1529.
17. Bulić-Jakuš F. Epigenetika u reprodukciji i razvoju. *Paediatrica Croatica*. 2013;57(4):312-317
18. Sinčić N, Herceg Z. DNA methylation and cancer: Ghosts and angels above the genes. *Curr Opin Oncol*. 2011;23(1):69-76.
19. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*. 2009;12(3):342-348
20. Svjetski dan srca 2019. www.hzjz.hr. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/svjetski-dan-srca-2019/> Accessed November 24, 2020
21. Depresija. www.hzjz.hr. <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/depresija/> Accessed November 24, 2020.
22. Lespérance F, Frasere-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: A practical review. *J Psychosom Res*. 2000;48(4-5):379-391.
23. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, et al. Depression and coronary heart disease: Recommendations for screening, referral, and treatment - A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council o. *Circulation*. 2008;118(17):1768-1775.
24. Elovainio M, Aalto AM, Kivimäki M, et al. Depression and C-reactive protein: Population-based health 2000 study. *Psychosom Med*. 2009;71(4):423-430.

25. Cozlea DL, Farcas DM, Nagy A, et al. The impact of C reactive protein on global cardiovascular risk on patients with coronary artery disease. *Curr Heal Sci J*. 2013;39(4):225-231.
26. Ph D, Porter R, Kasey S, Marzec U, Harker A, Nemeroff B. Platelet Reactivity in Major Depression. 1996;(October):1313-1317.
27. Yager S, Forlenza MJ, Miller GE. Depression and oxidative damage to lipids. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(9):1356-1362.
28. Sirri L, Fava GA, Guidi J, et al. Type A behaviour: A reappraisal of its characteristics in cardiovascular disease. *Int J Clin Pract*. 2012;66(9):854-861.
29. Friedman M, Rosenman RH. Association of Specific Overt Behavior Pattern With Blood. *Jama*. 1959;169(12):96 – 106.
30. Spicer CC, Stewart DN, De DM, Winser R. PERFORATED PEPTIC ULCER DURING THE PERIOD OF HEAVY AIR-RAIDS. *The Lancet*. 1944;243(6279):14
31. Aoyama N, Kinoshita Y, Fujimoto S, et al. Peptic ulcer after Hanshin-Awaji earthquake: increased incidence of gastric ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93 (3): 311-316.
32. Smith VM. Psychosomatic Aspects of Gastrointestinal Diseases. *Psychosomatics*. 1963;4(2):85-90.
33. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2383-2390.
34. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2008;31(3):420-426.
35. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J Affect Disord*. 2012;142(SUPPL.):S8-S21.
36. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(7):374-381.
37. Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, et al. Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol*. 2006;18(6):393-411.
38. Moulton CD, Costafreda SG, Horton P, Ismail K, Fu CHY. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. *Brain Imaging Behav*. 2015;9(4):651-662.

39. Wang X, Bao W, Liu J, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2013;36(1):166-175.
40. Korczak DJ, Pereira S, Koulajian K, Matejcek A, Giacca A. Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: Evidence for a biological link. *Diabetologia*. 2011;54(10):2483-2493.
41. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24-31.
42. Bădescu S V., Tătaru C, Kobylinska L, et al. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life*. 2016;9(2):120-125.
43. Kammer JR, Hosler AS, Leckman-Westin E, Dirienzo G, Osborn CY. The association between antidepressant use and glycemic control in the Southern Community Cohort Study (SCCS). *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):242-247.
44. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: Synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(1):157-168.
45. Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(1):60-65.
46. Peters EMJ. Stressed skin? – a molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2016;14(3):233-252.
47. Madva EN, Granstein RD. Nerve-derived transmitters including peptides influence cutaneous immunology. *Brain Behav Immun*. 2013;34:1-10.
48. Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A, et al. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2012;1822(1):21-33.
49. Suárez AL, Feramisco JD, Koo J, Steinhoff M. Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: Pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(1):7-15.
50. Singh LK, Pang X, Alexacos N, Letourneau R, Theoharides TC. Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P: A link to neurogenic skin disorders. *Brain Behav Immun*. 1999;13(3):225-239.

51. Picardi A, Abeni D, Renzi C, Braga M, Melchi CF, Pasquini P. Treatment outcome and incidence of psychiatric disorders in dermatological out-patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2003;17(2):155-159.
52. Sifneos PE. The prevalence of "Alexithymic" characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom.* 1973;22(2-6):255-262.
53. Kusević Z, Marusić K. The relationship between alexithymia and morbidity. *Lijec Vjesn.* 2014;136(1-2):44-48.
54. Greenberg LS, Safran JD. Emotion in Psychotherapy. *Am Psychol.* 1989;44(1):19-29.
55. Vanheule S, Desmet M, Verhaeghe P, Bogaerts S. Alexithymic depression: Evidence for a depression subtype? [3]. *Psychother Psychosom.* 2007;76(5):315-316.
56. Bermond B. G. J. Taylor, R. M. Bagby and J. D. A. Parker (1997). *Disorders of Affect Regulation: Alexithymia in Medical and Psychiatric Illness* (Paperback edition 1999). Cambridge University Press. ISBN 0- 521-77850. *Clinical Psychology & Psychotherapy.* 2000;7(3):240-240
57. Guilbaud O, Curt F, Perrin C, et al. Decreased immune response in alexithymic women: A cross-sectional study. *Biomed Pharmacother.* 2009;63(4):297-304.
58. Ripetti V, Ausania F, Bruni R, Campoli G, Coppola R. Quality of life following colorectal cancer surgery: The role of alexithymia. *Eur Surg Res.* 2008;41(4):324-330.
59. Ogrodniczuk JS, Piper WE, Joyce AS. Effect of alexithymia on the process and outcome of psychotherapy: A programmatic review. *Psychiatry Res.* 2011;190(1):43-48.
60. Bilić, V. Balintove grupe. *Medix,* 83 (2009), 164-168
61. Ljubotina A, Freud PA. Stres i psihosomatske bolesti u obiteljskoj medicini. :143-146.
62. Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, Grumbach K. Patient self-management of chronic disease in primary care. *J Am Med Assoc.* 2002;288(19):2469-2475.
63. Emmen MJ, Peters E, Elving LD, et al. A brief behavioral feedback intervention in hospital outpatients with a high cardiovascular risk. *Patient Educ Couns.* 2006;60(1):32-40.
64. Chouinard G, Chouinard VA. New classification of selective serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *Psychother Psychosom.* 2015;84(2):63-71.
65. Jackson JL, DeZee K, Berbano E. Can treating depression improve disease outcomes? *Ann Intern Med.* 2004;140(12):1054-1056.

66. Fava GA, Sonino N. Depression associated with medical illness: Treatment considerations. *CNS Drugs*. 1996;5(3):175-189.
67. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med*. 2011;62:431-445.
68. Yasky J, King R, O'Brien T. Resistance, early engagement and outcome in psychoanalytic psychotherapy of patients with psychosomatic disorders. *Couns Psychother Res*. 2016;16(4):266-276.
69. Gregurek, R. Psihoterapijski pristup u psihosomatskoj medicine. *Medix*, 83 (2009), 154-156
70. Wilhelmsen I, Haug TT, Berstad A, Ursin H. Increased relapse of duodenal ulcers in patients treated with cognitive psychotherapy. *Lancet*. 1990;336(8710):307.
71. Meijer-Degen F, Lansens J. Alexithymia-A challenge to art therapy. The story of Rita. *Arts Psychother*. 2006;33(3):167-179.
72. Pennebaker JW. Writing about emotional experiences as a therapeutic process. *Psychol Sci*. 1997;8(3):162-166.
73. LeBlanc S, Bauer S, Mohiyeddin C. Expressive writing and health. *Adv Psychol Res Heal Behav*. 2014;(February):23-38.
74. Manocha R, Gordon A, Black D, Malhi G, Seidler R. Using meditation for less stress and better wellbeing. A seminar for GPs. *Aust Fam Physician*. 2009;38(6):454-458.
75. Radić M. Kronični bolni sindrom i depresija [diplomski rad]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2017.
76. Sharon H, Maron-Katz A, Ben Simon E, et al. Mindfulness Meditation Modulates Pain Through Endogenous Opioids. *Am J Med*. 2016;129(7):755-758.

14. ŽIVOTOPIS

Tijekom fakulteta sam se aktivno bavila javnim zdravstvom kao voditeljica javnozdravstvenih projekata ‘‘Koža pamti sve’’ i ‘‘Journal klub’’ u sklopu odbora za javno zdravstvo Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (CroMSIC). Kao aktivni član Sekcije za hipertenziju sudjelovala sam u javnozdravstvenom projektu ‘‘Lov na tihog ubojicu’’, a rezultate intervencije prezentirali smo na internacionalnom kongresu u Milanu. Sudjelovala sam na nekoliko studentskih i liječničkih kongresa iz različitih područja medicine. Dobitnica sam Dekanove nagrade i dviju Rektorovih nagrada Sveučilišta u Zagrebu. Također, bila sam višegodišnja dobitnica STEM stipendije i stipendije Grada Zagreba za izvrsnost. Tijekom studiranja sudjelovala sam i na nekoliko znanstvenih i profesionalnih razmjena u bolnicama u Italiji, Švicarskoj, Njemačkoj i Portugalu. Tijekom šeste godine radila sam kao nastavnica iz predmeta Anatomija i fiziologija u Zdravstvenom učilištu Zagreb.