

# PRETILOST KOD PSIHIJATRIJSKIH BOLESNIKA

---

**Krvar, Valentina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:942464>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Valentina Krvar

PRETILOST KOD PSIHIJATRIJSKIH BOLESNIKA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Valentina Krvar

PRETILOST KOD PSIHIJATRIJSKIH BOLESNIKA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: doc.dr.sc. Ivana Ljubičić Bistrović, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 15.lipnja u/na Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.prim.dr.sc. Daniela Petrić, dr.med.
2. doc.prim.dr.sc. Marija Vučić Peitl, dr.med.
3. doc.dr.sc. Jasna Grković, dr.med.

Rad sadrži 41 stranicu, 0 slika, 4 tablice, 84 literaturna navoda.

## Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Ivani Ljubičić Bistrović na pomoći, stručnom vodstvu i strpljenju pri izradi diplomskog rada. Puno hvala mojim roditeljima jer bez njih ne bih toliko uspjela, sestrama, dečku i prijateljima na pruženoj potpori i razumijevanju tijekom cijelog obrazovanja.

## Sadržaj

1. Uvod	1
2. Svrha rada	1
3. Pretilost	1
3.1. Etiologija	4
3.2. Epidemiologija i javnozdravstveni problem	5
3.3. Dijagnostika pretilosti	5
3.4. Psihoprofil pretilih osoba	6
4. Pretilost kod psihičkih poremećaja	6
4.1. Depresija i pretilost	8
4.1.1. Patofiziologija pretilosti kod depresije	9
4.1.2. Depresija u perimenopauzi, menopauzi, postmenopauzi	10
4.2. Shizofrenija i pretilost	10
4.2.1. Patofiziologija pretilosti kod shizofrenije	11
4.3. Psihofarmaci koji uzrokuju pretilost	12
4.3.1. Antipsihotici	12
4.3.1.1. Antipsihotici i njihovo djelovanje na metabolizam	13
4.3.1.2. Olanzapin i klopapin	14
4.3.1.3. Kvetiapin	16
4.3.1.4. Risperidon	16
4.3.2. Antidepresivi	17

4.3.2.1. Antidepresivi i njihov učinak na metabolizam	18
5. Prevencija pretilosti i odabir terapije kod psihijatrijskih pacijenata	21
5.1. Priprema jelovnika	22
5.2. Tjelovježba	22
5.3. Praktični savjeti za održavanje smanjene tjelesne mase	23
5.4. Druge metode liječenja	23
6. Rasprava	24
7. Zaključak	28
8. Sažetak	29
9. Summary	30
10. Literatura	31
11. Životopis	41

## **Popis skraćenica i akronima**

ITM – indeks tjelesne mase

BMI – (engl. body mass index)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

CT – kompjutorizirana tomografija

MR – magnetska rezonancija

UTZ – ultrazvuk

ADHD – poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje

POMC – pro-opiomelanokortin

IL – 6 – interleukin -6

TNF –  $\alpha$  - faktor tumorske nekroze alfa

CRP – C- reaktivni protein

LDL kolesterol – lipoprotein male gustoće

TCA – triciklički antidepresivi

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

MAOI – inhibitori monoaminooksidaze

SARI – serotoniniski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina

SNRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

DNRI – inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina



SIPPS – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

## **1. Uvod**

Prevalencija pretilosti u cijelom svijetu je u porastu. Isti trend vidimo i kod psihijatrijskih bolesnika što posebno zabrinjava obzirom da su kardiovaskularne bolesti jedna od ozbiljnih komplikacija pretilosti, a iste su vodeći uzrok smrti kod psihičkih bolesnika (1).

Pretilost se kod psihijatrijskih bolesnika može javiti kao nuspojava psihofarmaka koji se koriste u terapiji i kao posljedica simptoma same bolesti. Ovaj diplomski rad temeljen je na pregledu literature na temu pretilosti, pretilosti u sklopu psihijatrijskih poremećaja, objašnjenju povezanosti pretilosti i psihofarmaka (antipsihotika i antidepresiva) i ponudit će se preventivne metode kako bi se spriječio razvoj pretilosti.

## **2. Svrha rada**

Svrha ovoga rada je prikazati pretilosti kod psihijatrijskih poremećaja pregledom dostupne literature i provedenih istraživanja. Cilj je prikazati osnovne značajke psihičkih poremećaja kod kojih se pretilost može javiti i psihofarmake koji mogu uzrokovati pretilost. U kliničkoj praksi vidljivo je da unatoč svim saznanjima o psihičkim poremećajima i psihofarmakoterapiji dolazi do povećanja tjelesne mase. Tijekom psihijatrijskog liječenja treba voditi računa i o tjelesnoj masi jer njeno povećanje može uzrokovati pojavu drugih kroničnih bolesti.

## **3. Pretilost**

Prekomjerna težina i pretilost dva su pojma koja podrazumijevaju veći indeks tjelesne mase (ITM) ili veći BMI (engl. body mass index) u odnosu na tjelesnu težinu i visinu ili prema dobi i spolu. Bolest kao takvu, karakterizira prekomjerno nakupljanje masnog tkiva koje bitno narušava zdravlje, a uz to sama pretilost podloga je za razvoj drugih promjena u organizmu koje bitno utječu na zdravlje. Nazivi poput „velika pretilost“ te „patološka pretilost“ odnose se na tjelesnu masu koja je povećana za 40% iznad normale za dob, spol, visinu i zove se

„velika pretilost“, a ona pretilost kod koje to povećanje tjelesne mase prelazi iznad 70% nazivamo „patološka pretilost“ (2,3).

Normalni ITM je u rasponu od 18,5 do 24,9 kg/m<sup>2</sup>, prekomjerna tjelesna težina je u rasponu od  $\geq 25$  do 29,9 kg/m<sup>2</sup>, a pretilost  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Tri su stupnja pretilosti koja se dijele ovisno o ITM-u. Prvi stupanj pretilosti je onaj gdje je ITM između 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, drugi stupanj obuhvaća ITM između 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>, a trećem stupnju pripadaju pacijenti s ITM iznad 40 kg/m<sup>2</sup> (2).

Tablica 1. Klasifikacija tjelesne mase ( ITM kg/m<sup>2</sup>) prema SZO i pojavnosti komorbiditeta (4)

ITM kg/m <sup>2</sup>	SZO	Naziv	Komorbiditet
<18,5	Podvaga	Mršavost	-
18,5- 24,9	-	Normalno	-
25,0-29,9	I.stupanj prevage	Debljina	Prisutan
30,0-39,9	II.stupanj prevage	Pretilost	Vrlo prisutan
>40,0	III.stupanj prevage	Bolesna pretilost	Ekstremno prisutan

Postoje dva tipa pretilosti koji se razlikuju po funkciji i smještaju, a to su abdominalni (visceralni) i potkožni (subkutani) tip. Abdominalni tip pretilosti ima veći rizik od razvoja komplikacija jer adipociti tog tipa masnog tkiva luče citokine koji imaju sistemsko djelovanje. Ovaj tip pretilosti vezan je za oboljenje od metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti (5,6).

Pretilost možemo podijeliti obzirom na regionalnu raspodjelu tkiva koja se razlikuje kod muškaraca i žena, a genetski je uvjetovana. Prema toj podjeli razlikujemo ginoidni oblik i

androidni oblik. Ginoidni oblik ili tzv. „kruškoliki oblik“ ili „necentripetalni tip“ dominantno se javlja kod žena, a karakteristično se prepoznaje po većoj količini masnog tkiva na stražnjici i bokovima. Naime, kod androidnog ili tzv. „jabukolikog“ ili centripetalnog tipa pretilosti masno tkivo se dominantno nakuplja u gornjem dijelu abdomena i struka, tipičan je za muškarce. Kombinacija ova dva tipa regionalne raspodjele masnog tkiva češće se vidi kod žena (3,7).

Udio masnog tkiva različit je kod muškaraca i žena. Muškarci imaju veću količinu mišićnog tkiva u odnosu na žene, što je hormonski uvjetovano, ali i fiziološki. Udio masnog tkiva kod muškaraca iznosi oko 15%, a kod žena on iznosi oko 20- 30% što odgovara rezervi masnih stanica u dojčkama i bedrima kao energetska rezerva za potrebe u trudnoći i tijekom dojenja (3).

Danas se naglasak stavlja na nezarazne bolesti koje se mogu razviti kao posljedica debljine, a to su: kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, novotvorine, kronične opstruktivne plućne bolesti te mentalni poremećaji. Šećerna bolest tip 2, javlja se kao posljedica periferne inzulinske rezistencije u čijoj je podlozi pretilost. Također, primijećeno je kako se kod pretilih osoba češće javlja hiperlipoproteinemija i posljedična kolelitijaza, povećana mokraćna kiselina. Dokazane su strukturalne promjene srca uz povećanje srčanog i udarnog volumena srca, povećan krvni tlak koji kronično mogu dovesti do zatajenja srca ili koronarne bolesti srca. Zbog pritiska masnog tkiva na dijafragmu te povećane potrebe tkiva za kisikom, može se javiti promjena acidobaznog statusa (hiperkapnija uz hipoksiju), također je kod pretilih češći hipoventilacijski sindrom (8). Masno tkivo je i hormonski aktivno tkivo što se veže s pojavom zloćudne bolesti u pretilih osoba. Tako se kod muškaraca javljaju karcinom prostate i kolorektalni karcinom, a kod žena se javlja karcinom endometrija, vrata maternice, dojki i jajnika. U pretilih osoba češće se javljaju osteoartrotske promjene, proširene vene, a kod trudnica promjene se manifestiraju kao eklampsija, postpartalna hemoragija i povećana

tjelesna masa djeteta. Sve metaboličke promjene koje se javljaju kao posljedica pretilosti mogu se manifestirati sistemski. Već ITM povećava rizik za razvoj drugih bolesti u sklopu pretilosti, ali važna je i preraspodjela masnog tkiva (3,5,9).

### **3.1. Etiologija**

Točan uzrok pretilosti se ne zna jer postoji više čimbenika koju mogu utjecati na nastanak pretilosti. Smatra se da je omjer genoma naspram okolišu u odnosu 30:70 (5).

Neki od primarnih uzroka uključuju genetske čimbenike (polimorfizam), čimbenike u okolini (koji mogu utjecati na metabolizam već intrauterino, a kasnije imaju za posljedicu razvoj pretilosti u adolescentnoj ili odrasloj dobi); drugi okolišni čimbenici vezani su za kvalitetu hrane, dostupnost hrane, obiteljske okolnosti, zdravstveni odgoj, izloženost kemikalijama, mikroorganizmima, psihičkom stres, kultura, socio-ekonomsko stanje. Rijetki uzrok teške pretilosti koja se javlja već u djetinjstvu nastaje kao posljedica mutacije alela u melanokortikalnom putu koji je odgovoran za prijenos leptinskog signala važnog za smanjenje apetita. Velik utjecaj na sve veću incidenciju pretilosti ima i ponašanje pojedinca koje uključuje sjedilački način života, odabir hrane bogatom energijom, pića bogata šećerom, smanjenu tjelesnu aktivnost i drugo. Pretilost može bit uzrokovana i jatrogeno. Najčešći lijekovi koji mogu uzrokovati pretilost su: antipsihotici, antidepresivi, steroidi, beta blokatori, inzulin, antikonvulzivni lijekovi, litij, oralni kontraceptivi, antihistaminici. Oštećenja u području ventromedijalnog dijela hipotalamusa mogu dovesti do hiperfagije, u većini slučajeva kao posljedica infekcija, trauma ili zbog tumorske tvorbe koja stvara mehanički pritisak na taj dio mozga. Disfunkcija hipotalamusa može bit uzrok rijetkih sindroma (Prader-Williev sindrom, Laurence-Moon-Biedlov sindrom, Alstrom-Hallgrenov sindorm) koji se javljaju u ranom djetinjstvu, pripadaju sekundarnim uzrocima pretilosti uz druge endokrinopatije: hipotireoza, hiperkorticizam (Cushingov sy.), hiperinzulinizam,

hipogonadizam (manjak steroidnih hormona), manjak hormona rasta, sindrom policističnih jajnika. Liječenjem sekundarnih uzroka pretilosti smanjuje se i tjelesna masa radi čega se teži što ranijem otkrivanju i liječenju osnovne bolesti u sklopu koje se javlja pretilost (5,10).

### **3.2. Epidemiologija i javnozdravstveni problem**

Pretilost u svijetu raste i postala je javnozdravstveni problem na globalnoj razini. 2019. godine SZO u svojim podacima navodi kako je 1.9 milijuna ljudi pretilo (2).

Podaci za Republiku Hrvatsku kao i u SAD-u i većem dijelu Europe su u porastu. Udio pretilih muškaraca u Europi iznosi 23%, a udio pretilih žena iznosi 36%, dok je u Njemačkoj postotak osoba s prekomjernom tjelesnom masom već od 54%. Prema zadnjim podacima SZO u Hrvatskoj 64,4% Hrvata ima višak kilograma, a 53,6% Hrvatica, što bi odgovaralo da *"više od pola Hrvatica i oko 2/3 Hrvata ima ITM > 25 kg/m<sup>2</sup>"* (8). Zadnja istraživanja pokazuju kako je stopa pretilih u Hrvatskoj u porastu, a da se Hrvatska u Europi nalazi na 5. mjestu po broju pretilih ljudi s ITM > 30 kg/m<sup>2</sup> (8).

Prevenција debljine direktno se održava na smanjenje broja oboljelih od dijabetesa, smanjuje se broj smrti od bolesti srca i krvnih žila, onkoloških te psihijatrijskih bolesti. Broj odraslih koji su pretili povećao se kao i broj djece koja imaju prekomjernu tjelesnu masu. Istraživanje koje je provedeno u Hrvatskoj, u razdoblju od 12 godina (2003.-2015.), pokazuje kako je udio djece koja su pretela raste, a rezultati pokazuju skok pretilih s 20,8% na 34,9% (11).

### **3.3. Dijagnostika pretilosti**

Postoji nekoliko metoda kojima se procjenjuje debljina. Najlakša metoda za procjenu debljine je mjerenje ITM-a. Rezultati ITM-a nekada ne odgovaraju kliničkoj slici pacijenta, stoga se podaci nekada trebaju objektivizirati dodatnim mjerenjima. Druga mjerenja koja možemo koristiti uključuju antropometrijska mjerenja: opseg struka (u žena bi on trebao biti manji od

88 cm, u muškaraca manji od 104 cm), omjer opsega struka i bokova (u muškaraca on ne bi trebao bit veći od 1, a u žena veći od 0,8), mjerenje debljine kožnih nabora kaliperom te mjerenje subkutanog masnog tkiva pomoću kompjutorizirane tomografije (CT) ili magnetske rezonancije (MR). Visceralno tkivo više utječe na pojavu drugih komorbiditeta koji se mogu javiti uz pretilost, nego subkutano masno tkivo i zbog toga ga je važno procijeniti. Najčešće se visceralna pretilost utvrđuje ultrazvukom (UTZ), CT-om, MR-om te pomoću sagitalnog dijametra (5).

ITM kod starijih osoba nije glavna metoda za procjenu uhranjenosti jer starije osobe imaju manje mišićnog tkiva na račun povećanja masnog tkiva, što je posljedica normalnih fizioloških zbivanja, a ITM je kod njih niži nego bi trebao biti. Nasuprot tome, u osoba koje su fizički aktivne, s velikim udjelom mišićne mase, njihov ITM je izrazito veći od normalnog što ih nerijetko svrstava u skupinu preuhranjenih ( $BMI \geq 25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) do pretilih osoba ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (7).

### **3.4. Psihoprofil pretilih osoba**

Osobe koje su pretile karakterističnog su psihoprofila u kojem dominira psihološki aspekt pretilosti – prejedanje gdje strah, tjeskobu, samoću, tugu kompenziraju uzimanjem hrane ne bi li time smanjili emotivni disbalans, ali i uz njega se veže depresivnost, nisko samopoštovanje, loša slika o vlastitom tijelu. Važan dio psihosocijalnog aspekta pretilosti su i socijalni aspekti: predrasude o pretilim osobama, stigmatizacija pretilih što se odražava na nižu kvalitetu socijalnih odnosa, niži socioekonomski status (8,7,12).

## **4. Pretilost kod psihičkih poremećaja**

Pretilosti se može javiti kod nekih psihijatrijskih poremećaja, kao posljedica same bolesti koja zbog svoje prirode može dovesti do povećanja masnog tkiva. Najčešći psihijatrijski

poremećaji kod kojih se javlja pretilost su: poremećaji raspoloženja – među kojima se dominantno ističe depresija (kod pacijenata oboljelih od shizofrenije, ovisnosti o alkoholu, kod ADHD-a te u osoba s poremećajem ličnosti). Povećanje tjelesne mase primijećeno je i kod pacijenata nakon stresnog događaja te onih koji su bili fizički ili seksualno zlostavljani. Povezanost debljine i psihijatrijskih bolesti javlja se češće kod žena, a etiologija i dalje nije u potpunosti jasna (13,14).

Žudnja za hranom, opisuje se kao žudnja za alkoholom, drogom ili nekom drugom psihoaktivnom supstancom iako je pretilost lakša bolest u odnosu na ono što za sobom nosi apstinencijski sindrom (8).

Postoje različiti čimbenici koji mogu uvjetovati pojavu pretilosti kod mentalnih poremećaja. Neki od čimbenika su: čimbenici ponašanja (prihvatanje nezdravog stila života, unos prevelikih količina hrane u svrhu borbe protiv određene duševne smetnje i/ili bolesti, nepridržavanje programa za gubitak težine), biološki čimbenici (nuspojave lijekova), psihološki čimbenici (niska očekivanja od pokušaja gubitka suvišnih kilograma) te socijalni čimbenici (smanjena potpora obitelji i prijatelja) (3).

Patofiziologija prejedanja kod psihičkih poremećaja slična je onoj kao i kod ovisnosti o alkoholu ili psihoaktivnim tvarima. Naime, uočeno je da se u oba slučaja prilikom uzimanja hrane, alkohola ili drugih sredstava ovisnosti aktiviraju iste regije sustava za nagradu u mozgu. Aktivacija tog dijela mozga ovisi o koncentraciji dopamina koji vezanjem za svoje receptore daje osjećaj ugone, odnosno nagrade. Svaka daljnja aktivacija sustava za nagradu dovodi do zasićenja dopaminskih receptora dopaminom, a za postizanje istog osjećaja ugone, osoba treba uzeti još više supstanci kako bi postigla isti efekt. Slikovnim metodama dokazano je da ekstremno debele osobe kao i ovisnici o psihoaktivnim supstancama ili alkoholu, kockanju imaju nižu razinu dopaminskih (D2) receptora što odgovara opetovanoj konzumaciji



psihoaktivnih tvari, kao i kompulzivnom prejedanju. U osoba koje genetski imaju manje D2 receptora primijećeno je da su skloniji ljutnji i anksioznosti (13).

#### **4.1. Depresija i pretilost**

Pretilost kod pacijenta s depresijom veže se uz samu prirodu bolesti. Pacijenti s depresijom imaju manje socijalnih kontakata. Kod njih se često javlja gubitak zainteresiranosti za prijašnje interese što uz sniženo raspoloženje u osnovi same bolesti rezultira smanjenjem radne i socijalne funkcionalnosti i posljedično porastu tjelesne težine. Smatra se da je uzimanje hrane kod pacijenata s depresijom upravo jedan dio kompenzacije negativnih emocija i stoga ima anksiolitički efekt, a podlogu u svemu tome uz kompenzaciju negativnih emocija ima i pojačan apetit koji se javlja u depresiji (13).

Broj ljudi s depresijom unazad dvadeset godina povećao se za oko 20% što iznosi oko 200 milijuna više slučajeva no ranijih godina što ukazuje i na sve veći broj pretilih u toj populaciji, kao i korištenje antidepresiva koji kao takvi mogu dodatno utjecati na povećanje masnog tkiva. Prema podacima SZO (Svjetske zdravstvene organizacije) depresija postaje drugi vodeći zdravstveni problem na globalnoj razini nakon ishemijske bolesti srca (15).

Nesposobnost kontrole unosa hrane i dosljednog vježbanja može objasniti ponavljajuće epizode debljanja kod pacijenata s depresijom što je odraz same prirode bolesti i njezinih karakteristika. Istraživanja pokazuju da je serotonin u mozgu uključen u ove poremećaje raspoloženja i apetita; nedavne studije pokazale su da prehrambene i farmakološke intervencije koje povećavaju serotoninergičku aktivnost normaliziraju unos hrane i umanjuju depresivno raspoloženje, stoga je bitno uzimanje farmakološke terapije u svrhu liječenja osnove bolesti čime se smanjuju i njezine posljedice na druge sustave, u ovom slučaju regulacija apetita (16).

Na pojačano stvaranje masnog tkiva kod depresivnih osoba ima pušenje kao i konzumiranje alkohola, a zbog tjeskobe i snižene energije kao i poremećene kvalitete sna, osobe oboljele od depresije često uzimaju i više hrane ne bi li time povećali raspoloženje i dobili više energije.

Depresivno raspoloženje ne samo da narušava motivaciju, kvalitetu života i cjelokupno funkcioniranje već i povećava rizik od komplikacija pretilosti (17).

Povećanje tjelesne težine uočava se više kod žena nego muškaraca, obzirom na prevalenciju depresije koja se javlja češće kod žena, a drugi razlog su hormonalne razlike između spolova, gdje je zbog hormonalnog disbalansa u žena s depresijom primijećen i znatniji porast tjelesne mase nego u onih koje nemaju depresiju (18, 19).

#### **4.1.1. Patofiziologija pretilosti kod depresije.**

Važnu ulogu u regulaciji apetita preko pro-opiomelanokortina (POMC) ima serotonin. To je jedan od najvažnijih neurotransmitera živčanog sustava koji ima važnu ulogu kako u regulaciji apetita tako i u regulaciji raspoloženja, kognitivnim, emotivnim te autonomnim funkcijama. Posredno preko POMC-a serotonin ima važnu ulogu u energetske homeostazi. Serotonin inhibira oslobađanje dopamina (hormon kojim se stimulira apetit) čime se smanjuje njegov nivo u cirkulacije što je signal tijelu da nije gladno. Obzirom na to, kod depresije gdje je smanjena koncentracija serotonina i njegovih receptora ili kada su serotoninški receptori blokirani (određeni lijekovi blokiraju serotoninške receptore), dopamin je i dalje visok te umjesto da osoba ima osjećaj sitosti zbog neurohormonalnog disbalansa ona se i dalje osjeća gladno (20).

Postoji povezanost između sekrecije inzulina ovisno o razini serotonina. Tako je primijećeno da se zbog niske razine serotonina smanjila i sekrecija inzulina iz beta stanica pankreasa, što upućuje na to da serotonin ima važnu ulogu u regulaciji šećera, odnosno da može indirektno

utjecati na pojavu dijabetesa melitusa kod osoba koje imaju sniženu razinu serotonina kao u depresiji. Da bi se pojava šećerne bolesti kod tih pacijenata spriječila preporuča se redovito uzimanje antidepresiva u terapiji (13, 20).

#### **4.1.2. Depresija u perimenopauzi, menopauzi, postmenopauzi**

Fiziološka zbivanja u žene koja započinju u prosjeku od 45. godine do 55. godine imaju za posljedicu smanjenu produkciju spolnih hormona, što je normalno, ali zbog smanjene koncentracije hormona, estrogena i progesterona kod žena s depresijom u perimenopauzi, menopauzi, postmenopauzi uočen je veći porast tjelesne mase, odnosno masnog tkiva. Karakteristično smanjenje mišićne mase na račun povećanja masnog tkiva kao normalni fiziološki proces koji započinje u perimenopauzi u žena s depresijom može znatno dovesti do povećanja tjelesne mase jer upravo ta populacija žena s depresijom uz samu bolest ima češće poremećaje sna, umor, niže raspoloženje što onda dovodi do kompenzatornog unosa hrane, ali i već spomenuto posljedica je snižene razine hormona (20, 21).

Na pojavu pretilosti, kod žena s depresijom, zbog hormonalnih promjena mogu utjecati neki faktori kao što su niži socioekonomski status, bračno stanje, pušenje, rasa i od ranije poznata psihička bolest. Osnovu terapije kod te populacije čine antidepresivi te hormonalna nadomjesna terapija (13, 22).

#### **4.2. Shizofrenija i pretilost**

Na povećanje tjelesne težine, kao jednog od simptoma bolesti koji se javlja u shizofreniji, utječu mnogi čimbenici. Jedan od najvažnijih čimbenika su negativni simptomi shizofrenije koji su izraženiji u srednjoj životnoj dobi što povećava rizik za porast tjelesne mase. Avolicija (manjak motivacije), abulija (manjak zadovoljstva) uz socijalnu izolaciju, manjak interesa za

komunikaciju s ostalim ljudima te život u kućnom ambijentu bez puno kretanja dovodi do povećanja tjelesne težine u pacijenata oboljelih od shizofrenije.

Također treba spomenuti i druge čimbenike kao što su psihosocijalni te patologiju bolesti koja onemogućuje pacijentu da samostalno može donositi odluke vezane za dobrobit njegova zdravlja uključujući stvaranje zdravih navika u vidu tjelesnog kretanja, odabira niskokalorične hrane i redovito uzimanje dodataka prehrani koji su prijeko potrebni za održavanje tjelesne težine i unutarnje homeostaze uključene u metabolizam masti, ugljikohidrata i proteina. Socijalni čimbenici uključuju povlačenje, izolaciju, nezainteresiranost za društvena događanja, nezaposlenost koji indirektno dovode do smanjenja fizičke aktivnosti, usporenja metabolizma, smanjene potrošnje kalorija i gomilanja masnih stanica (13).

To je bolest koju karakteriziraju simptomi koji značajno narušavaju radno i socijalno funkcioniranje pacijenta kao posljedicu poremećaja mišljenja, emocija, ponašanja, manjak pažnje, nelogično povezivanju neprimjeren emotivno ponašanje i motoričke radnje što sve zajedno doprinosi nezdravim životnim navikama i posljedičnom razvoju pretilosti (23). Stalan unos glukoze i nezdrava prehrana kod psihijatrijskih pacijenata dovodi do konstantno povećane razine inzulina u krvi što kasnije rezultira pojavom periferne inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma (24, 25). Drugi uzrok pretilosti u shizofrenih pacijenata vezan je uz primjenu antipsihotika, lijekova, koji uz pozitivan terapijski uspjeh imaju i onaj negativni vezan za nuspojave, među kojima se ističe povećanje tjelesne mase (26).

Prevalencija debljine u općoj populaciji iznosi oko 25% u muškaraca dok u žena taj broj iznosi oko 34%, a u pacijenata oboljelih od shizofrenija iznosi 45%-55% što je gotovo dva puta više. (13)

#### **4.2.1. Patofiziologija pretilosti kod shizofrenije**

Osnovu pretilosti kod shizofrenih pacijenata čini poremećaj u regulaciji apetita za što su odgovorni geni za sintezu hormon grelina (hormon gladi) i leptina (hormon sitosti) zbog čije neravnoteže dolazi do pojačanog apetita i posljedičnog porasta tjelesne mase. Upalno zbivanje, koje je uvjetovano proinflamatornim citokinima kao što su IL- 6, TNF-  $\alpha$  i C-reaktivni protein (CRP), koji se sintetiziraju u adiocitima, kod shizofrenih bolesnika odgovorni su za komplikacije pretilosti što najčešće rezultira pojavom metaboličkog sindroma. Također, navode se i drugi čimbenici koji mogu dovest do metaboličkog sindroma poput nezdrave prehrane, ovisnost o pušenju koji povećavajući koncentraciju slobodnih masnih kiselina interferiraju s inzulinom i tako smanjuju osjetljivost tkiva na inzulin što rezultira pojavom šećerne bolesti i/ili metaboličkog sindroma. Također je utvrđeno da upalni odgovor kod shizofrenih bolesnika nastaje zbog simptoma bolesti (5, 27, 28). Osim duljine trajanja bolesti, u muškaraca oboljelih od shizofrenije na pojavu pretilosti utječe i razina triglicerida, dok kod žena pojava pretilosti ovisi o vrijednostima ukupnog kolesterola i LDL kolesterola. Upalno stanje uvjetuje inzulinsku rezistenciju, inhibira se endogeno stvaranje glukoze, a započinje oksidacija masnih kiselina što dovodi do pojave komplikacija u sklopu pretilosti (27, 28).

### **4.3. Psihofarmaci koji uzrokuju pretilost**

Porast tjelesne težine i metaboličke promjene kod psihijatrijskih pacijenata najviše se uočavaju kod primjene određenih antipsihotika i antidepresiva. Incidencija psihijatrijskih bolesti je sve više u porastu, kao i istovremeno upotreba različitih grupa psihofarmaka što može rezultirati pojavom pretilosti i drugih komorbiditeta koje za sobom nosi ta, sve češća metabolička bolest (29, 30).

#### **4.3.1. Antipsihotici**

Antipsihotici su lijekovi koji ublažavaju psihotične simptome u shizofreniji, u maničnoj fazi bipolarnog afektivnog poremećaja, kod sindroma ustezanja, no antipsihotici imaju i druge nepsihijatrijske indikacije zbog njihovog antiemetskog učinka (tipični antipsihotici), sedativnog (prometazin promazin-postoperativno), anestetskog uz primjenu opioida (droperidol s fentanilom u neuroleptivnoj analgeziji) (31).

Antipsihotike dijelimo u dvije osnovne skupine, tipične i atipične antipsihotike. Tipični antipsihotici ili antipsihotici prve generacije, starijeg su datuma, imaju više nuspojava te u liječenju shizofrenije imaju učinak samo na pozitivne simptome (halucinacije, ambivalencija, sumanute ideje te iskrivljena percepcija stvarnosti). Predstavnici tipičnih antipsihotika su: levopromazin, haloperidol, flufenazin, promazin dok su predstavnici atipičnih antipsihotika, odnosno antipsihotika druge generacije: sulpirid, risperidon, klopazin, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon, aripiprazol, asenapin, karpiprazin i brojni drugi. Novijeg su datuma, kompleksnije su farmakodinamike i imaju manje nuspojava (31, 32).

#### **4.3.1.1. Antipsihotici i njihovo djelovanje na metabolizam**

Povećanje tjelesne težine antipsihotičnim lijekovima je uobičajeno, a javlja se u do 85% bolesnika. Iako je točan mehanizam nejasan zna se da antipsihotici blokadom histaminskih (H1), serotoninских receptora (5-HT<sub>2</sub>-A, 5-HT<sub>2</sub>-C) te blokadom dopaminskih (D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>) receptora dovode do povećanja tjelesne težine, a značajno povećanje tjelesne težine povezano je i s povećanim apetitom i s promjenama u metaboličkim putevima. Povećanje tjelesne mase javlja se već u prvih šest mjeseci od početka terapije, neovisno o dozi (33, 34).

Usporedbom tipičnih i atipičnih antipsihotika, tipični antipsihotici imaju više neurotoksičnih nuspojava (parkinsonizam, distonija, tardivna diskinezija, ataksija) dok je kod atipičnih psihofarmaka ta nuspojava neznatna, dominantno se kod atipičnih antipsihotika ističu metaboličke nuspojave koje se često zajednički nazivaju metabolički sindrom. Među

psihofarmacima koji pripadaju drugoj generaciji antipsihotika, a uzrokuju prekomjerno nakupljanje masnih stanica te poremećaj metabolizma lipida ističu se klozapin i olanzapin, kvetiapin te risperidon (35).

Osim dominantnog djelovanja antipsihotika na receptore gdje inhibiraju oslobađanje neurotransmitera u sinaptičku pukotinu, oni djeluju i na metabolizam drugih molekula kao što je leptin. Izravno smanjuju osjetljivost leptina (hormona sitosti) na hranu, što ima za posljedicu povećanje apetita, razvoj rezistencije receptora na leptin što dovodi do stalnog osjećaja gladi i povećanja hormona grelina (hormon gladi) te povećanja tjelesne mase. Na povećanje tjelesne mase utječe i koncentracija neuropeptida Y koja je povećana nakon primjene psihofarmaka druge generacije (27,36).

Najveći utjecaj na metabolizam tj. na povećanje tjelesne mase redom imaju: olanzapin, zotepin, klozapin, iloperidon, klopromazin, kvetiapin, aripiprazol, risperidon. Tako se zaključuje da najveće povećanje tjelesne mase uzrokuju olanzapin i klozapin, dok aripiprazol i ziprasidon imaju najmanji učinak na povećanje tjelesne mase, a srednji učinak na porast tjelesne mase imaju kvetiapin i risperidon (13, 37).

Osnovna teorija o povećanju tjelesne mase veže se za profil nuspojava serotonin - dopaminskih antagonista te ovisi o afinitetu vezanja za pojedine receptore, u ovom slučaju o afinitetu vezanja za histaminske receptore (H1) (38).

Štetni učinci antipsihotika (klozapina, olanzapin, risperidona, kvetiapina...) važni su čimbenici smanjene kvalitete života i prerane smrti od kardiovaskularnih poremećaja u bolesnika s teškim mentalnim bolestima u usporedbi s općom populacijom (39).

#### **4.3.1.2. Olanzapin i klozapin**

Olanzapin je atipični antipsihotik koji u vrlo kratkom periodu može dovesti do značajnog porasta tjelesne mase što treba uzeti u obzir kod uvođenja terapije. Svoj učinak kao lijek druge generacije psihofarmaka u organizmu ostvaruje prvenstveno vezanjem za dopaminske (D2) i serotoninske (5HT2) receptore blokirajući vezanje neurotransmitora i prijenos impulsa između neurona. Olanzapin osim vezanja za spomenute receptore veže se i na histaminske (H1), adrenergične alfa 1, muskarinske receptore (M1-5) (40).

Klozapin je atipični antipsihotik koji se primjenjuje kod pacijenata sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem i to kod pacijenata koji nemaju odgovor na liječenje drugim antipsihotičnim lijekovima, kao drugi izbor antipsihotika, ili u onih s konstantnim samoubilačkim ili samoozljeđujućim ponašanjem (41). Klozapin se također veže na dopaminske (D1, D3, D4 i D5) receptore, također djeluje na histaminske (H1), muskarinske (M1) i serotoninske (5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT6 i 5-HT7) te na alfa-1-adrenoreceptorima (42).

Upravo blokadom histaminskih (H1) i serotoninskih (5HT2) receptora dolazi do značajnog porasta tjelesne mase, a uz blokadu dopaminskih (D2) receptora, taj učinak se potencira, a među najpotentnijim antipsihoticima ističu se klozapin i olanzapin. Oba lijeka mogu dovesti do pojave pretilosti, hiperkolesterolemije, hipertrigliceridemije, hiperglikemije. Nadalje, primjena ovih lijekova povisuje rizik za razvoj dijabetesa melitusa tip II (13, 43, 44).

Povećanje tjelesne mase na mjesečnoj razini kao nuspojava olanzapina u prosjeku iznosi oko 2,3 kg, što je za oko 1,5 kg više nego terapija antipsihoticima iste generacije, kao što su ziprasidon ili aripirazol (13). Neki autori opisuju i znatniji porast tjelesne mase od olanzapina u prvoj godini liječenja što iznosi i do 7 kg, ali uz niskokaloričnu hranu i tjelovježbu takvo povećanje tjelesne mase se prevenira (45). Terapija klozapinom dovodi prosječno do porasta tjelesne mase oko 1,7 kg, što je za 0,5 kg manje u odnosu na olanzapin (13, 46).

Tablica 2. Druga generacija antipsihotika i njihov učinak na metabolizam (47)



Lijek	Porast težine	Rizik za razvoj dijabetesa	Promjene u lipidogramu
Klozapin	+++	+	+
Olanzapin	+++	+	+
Risperidon	++	D	D
Kvetiapin	++	D	D
*Aripiprazol	+/-	-	-
*Ziprasidon	+/-	-	-

+ =povećava efekt, - =nema efekt, D = promjenjiv , \* novi lijekovi s ograničenim podacima

#### 4.3.1.3. Kvetiapin

Kvetiapin je u osnovi je serotoninski (5-HT<sub>2A</sub>) te dopaminski (D<sub>2</sub>) antagonist te ima izražen antihistaminski, antikolinergički i antiadrenergički učinak. U odnosu na paliperidon palmitat, aripiprazol, ziprasidon, risperidon i olanzapin, kod kvetiapina rjeđe se notira nuspojava parkinsonizam. Ovaj lijek također blokira histaminske (H<sub>1</sub>) receptore što pridonosi poboljšanju spavanja, što može u konačnici poboljšati poremećeno spavanje u pojedinim psihijatrijskim poremećajima (48).

Čini se da kvetiapin ima sličan profil debljanja kao risperidon i klozapin što se povezuje s antagonizmom na serotoninske (5-HT<sub>2C</sub>) i histaminske (H<sub>1</sub>) receptore čime uzrokuje povećanje tjelesne težine. Kvetiapin može dovesti do većeg povećanja tjelesne mase od ziprasidona i manje dobivanje na tjelesnoj masi od olanzapina i paliperidon palmitata (49, 50).

#### 4.3.1.4. Risperidon

Risperidon naspram drugih antipsihotika druge generacije može češće uzrokovati parkinsonizam. Također, u odnosu na druge lijekove iz iste skupine, risperidon češće uzrokuje prolaktinemiju. U odnosu na amisulprid i aripiprazol, risperidon uzrokuje veće povećanje tjelesne mase, ali manje od klozapina, olanzapina i kvetiapina (51).

Provedena istraživanja pokazuju kako je mjesečni prirast težine nakon uzimanja risperidona oko 0,640 kg što ga svrstava u lijekove s umjerenim do niskim rizikom za razvoj pretilosti. Opisano povećanje tjelesne težine nastaje zbog antagonizma risperidona na dopaminske (D2), serotoninске (5-HTC) te histaminske (H1) receptore (52, 53).

Tablica 3. Srednje povećanje tjelesne mase pri uporabi serotonin-dopaminskih antagonista u navedenim studijama, prilagođeno za period od 4 tjedna (38)

	Risperidon	Olanzapin	Klozapin	Sertindol	Ziprasidon
Simpson MM, 2001	0,60 kg	3,04 kg	0,88 kg	-	-
Lindenmayer JP, 2003	0,68 kg	2,08 kg	1,37 kg	-	-
Allison DB, 1999	0,84 kg	1,66 kg	1,78kg	1,17 kg	0,02 kg
Kučukalić A, 2004	0,64 kg	-	-	-	-

#### 4.3.2. Antidepresivi

Antidepresivi su lijekovi koji se koriste u liječenju depresije, depresivne epizode u bipolarnom poremećaju, ali i kod anksioznih poremećaja te kod poremećaja srodnih anksioznim (fobija, opsesivno-kompulzivni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj), u liječenju fibromialgija i drugo (54).

Antidepresive možemo podijeliti u nekoliko skupina ovisno o mehanizmu djelovanja. Skupine antidepresiva su: triciklički antidepresivi (TCA) (amitriptilin, imipramin) skupina tetracikličkih i monocikličkih antidepresiva (maprotilin, mirtazapin), inhibitori monoaminooksidaze (MAO I) (moklobemid, selegilin, fenelzin, tranilcipromin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) (fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram, escitalopram), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) (venlafaksin, duloksetin,), inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (reboksetin), inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (DNRI) (bupropion), serotoniniski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SARI) (trazodon, nefazodon), agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5HT<sub>2c</sub> receptora (agomelatin), inhibitori ponovne pohrane serotonina i modulatori serotoniniskih receptora (vortioksetin, vilazodon) (55).

#### **4.3.2.1. Antidepresivi i njihov učinak na metabolizam**

Prilikom uvođenja antidepresiva posebnu pozornost treba staviti na jednu od njihovih nuspojavu, a to je debljanje (56).

Najvećem povećanju tjelesne mase pridonose triciklički antidepresivi kao i inhibitori monoaminooksidaze (MAOI), skupina tetracikličkih i monocikličkih antidepresiva što ostvaruju vezanjem za histaminske (H<sub>1</sub>) receptore, dok inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) nemaju tako velik učinak na povećanje tjelesne težine. Među novijom generacijom antidepresiva koji uzrokuju povećanje tjelesne mase ističe se mirtazapin. Antidepresivi su najpropisivaniji psihofarmaci, a time raste i broj pacijenata s povećanom tjelesnom masom koja se razvije kao nuspojavom antidepresiva, što iznosi oko 1-3 kg više od početne tjelesne težine (13, 57, 58).

Lijekovi koji dovode do značajnog porasta mase su: amitriptilin, paroksetin te mirtazapin, dalje s manjim učinkom na porast tjelesne mase jesu: escitalopram, citalopram. Nasuprot tim

psihofarmacima, osobama s povećanom tjelesnom masom preporuča se uzimanje lijekova koji dovode do smanjenja tjelesne mase kao što su: fluvoksamin, fluoksetin, duleksetin, bupropion (59).

Amitriptilin je triciklički antidepresiv koji se veže na noradrenergičke i serotonergičke receptore te djeluje kao antagonist adrenergičnih alfa2 receptora, blokira serotoninske (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>) receptore te histaminske (H<sub>1</sub>) receptore (56, 60).

Zbog svojeg jakog antihistaminskog učinka te blokiranjem serotoninskih 5-HT<sub>2</sub> receptora uzrokuje pretilost (32). Od ostalih tricikličkih antidepresiva uz amitriptilin znatnom povećanju tjelesne mase pridonosi i imipiramin (55).

Mirtazapin je antidepresiv koji neselektivno inhibira ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina. Danas, ga neki autori svrstavaju u grupu noradrenergičkog i specifičnog serotonergičkog inhibitora (61, 54). To je noradrenergični i specifični serotonergički antidepresiv koji djeluje antagoniziranjem adrenergičnih alfa<sub>2</sub>-autoreceptora i alfa<sub>2</sub>-heteroreceptora, kao i blokiranjem serotoninskih (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>) receptora. Suha usta, sedacija te povećanje apetita i tjelesne težine najčešće su nuspojave mirtazapina koje ostvaruje blokiranjem serotoninskih (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>) te histaminskih receptora (H<sub>1</sub>) (62).

Zbog velikog afiniteta za histaminske (H<sub>1</sub>) receptore u odnosu na maprotilin, lijek iz iste skupine, osim povećanja tjelesne mase uzrokuje i sedaciju (56). Zabilježen je slučaj izrazitog povećanja tjelesne mase pri čemu je pacijent liječen mirtazapinom u dozi od 30 mg na tjedan, dobio 6,5 kg (63).

Porast tjelesne mase primijećena je i kod psihijatrijskih pacijenata koji su u svojoj terapiji uzimali lijekove iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS). Iz te skupine kao nuspojavu debljana imaju: escitalopram, citalopram te paroksetin (64).

Citalopram među SSRI ima najveći afinitet za histaminske (H1) receptore. Iako je taj afinitet, u odnosu na antihistaminike, mnogo manji, no ipak pri višim dozama treba razmotriti moguće nuspojave koje ostvaruje vezanjem za histaminske receptore te popratne nuspojave u vidu sedacije, pospanosti i porasta tjelesne težine. Escitalopram, iz iste skupine nema takav afinitet za histaminske receptore pa ne dovodi do povećanja tjelesne mase kao citalopram (64, 65).

Iz iste skupine, fluoksetin ima suprotan učinak na metabolizam masti tako što smanjuje tjelesnu masu. Iako, zna se da ne izaziva u akutnom liječenju porast mase, no u konačnici nakon dulje vremena i sam može uzrokovati povećanje tjelesne mase, ali ne značajno kao prethodno navedeni lijekovi iz iste skupine (13). Svojim afinitetom prema serotoninским (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>) receptorima suprimira apetit, što se povezuje s njegovim učinkom na smanjenje tjelesne mase (66).

MAO inhibitori obilježeni su pretežno neselektivnim djelovanjem na više receptora, čime se i objašnjava njihov učinak, ali i brojne nuspojave. Osim djelovanja na monoaminski sustav, imaju snažni antikolinergički, antihistaminski i antiadrenergički učinak. Tanilcipromin je antidepresiv koji pripada skupini MAO inhibitora. Koristi se u liječenju atipične depresije kod koje nije došlo do učinkovitosti na primijenjene antidepresive. Neselektivnim blokiranjem histaminskih (H1) receptora u pacijenta koji ga primjenjuju uzrokuje povećanje tjelesne mase (67).

Tablica 4. Relativni rizik za povećanje tjelesne mase uzrokovan antidepresivima (68)

Antidepresivi	Procijenjeni rizik
TCA	
Amitirptilin	3
Imipiramin	2
SSRI	
Fluoksetin, parksetin, sertralin, fluvoksamin, escitalopram	0-1

MAOI Fenelzin, tanilcipromin,	2-3
Nova generacija antidepresiva Bupropion, nefazodon, venlafaksin	0
Mirtazapin	4

TCA= triciklički antidepresivi, SSRI= selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina,  
MAOI= inhibitori monoaminooksidaze

### **5. Prevencija pretilosti i odabir terapije kod psihijatrijskih pacijenata**

Prije uvođenja lijekova koji mogu dovesti do povećanja tjelesne mase potrebno je procijeniti određene parametre kako bi se odabrao lijek s najmanje nuspojava. Procjenjuje se aktualna tjelesna težina, anamnestički se uzimaju podaci o osobnoj i obiteljskoj predispoziciji za pretilost te podaci o prisutnim komorbiditetima kao što su šećerna bolest i bolesti štitnjače koji bi zbog prirode bolesti s lijekovima mogli znatno utjecati na povećanje tjelesne mase. Važna je i edukacija pacijenta o nuspojavama lijekova i njihovom djelovanju.

Tijekom samog liječenja bitno je praćenje tjelesne težine, provođenje edukacija i motivacije u sklopu ambulantnog rada, dnevnih bolnica i tijekom bolničkog liječenja. Kroz edukacije pacijenti dobivaju savjete koji im pomažu u održavanju tjelesne mase, preporuča im se izbjegavanje samoinicijativnog vaganja i bilježenje podataka o tjelesnoj težini te količini hrane koju je osoba uzela (13).

Prije uvođenja medikacije i tijekom liječenja, uzimajući u obzir morbiditete koje pacijent ima, preporuča se praćenje tjelesne težine, krvnog tlaka, opsega struka, bokova, nadlaktice te praćenje već spomenutih laboratorijskih nalaza (lipidogram, glukoza HgA1c natašte, nakon 3 mjeseca, 6 mjeseci, 1 godinu i nakon toga svake godine) (34, 69).

Promicanjem mentalnog zdravlja te ranom intervencijom i prepoznavanjem psihičkih bolesti povećava se kvaliteta života, socijalna i radna sposobnost, a smanjuju simptomi bolesti što dovodi do povećanja cjelokupne kvalitete zdravlja uključujući i postizanje normalne tjelesne mase (70). Edukacija i informiranje pacijenta o pravilnoj prehrani te svakodnevnoj tjelesnoj aktivnosti od izrazite je važnosti, ali i podrška i motivacija pacijentu za promjenu stila života (71).

### **5.1. Priprema jelovnika**

Kako bi se pacijentima što više pomoglo u smanjenju tjelesne mase ili održavanju iste, pacijenti se kroz proces liječenja, a naročito kroz programe u dnevnoj bolnici educiraju. Uče kako izraditi jelovnik koji ima određenu energetska vrijednost i nutritivni sastav. Tako se preporuča jelovnik koji bi imao 55-60% ugljikohidrata, 15-20% obroka čine proteini, a ostalih 25-30% činile bi zdrave masti. Također se preporučuju namirnice s niskim glikemijskim indeksom, te mediteranska prehrana koja uključuje konzumaciju maslinovog ulja i ribe, voća, povrća, cjelovitih žitarica, peradi, orašastih plodova, uz mnogo začina kao što su bosiljak, češnjak, peršin, a isključuje velike količine crvenog mesa (6,72).

### **5.2. Tjelovježba**

Koristi tjelovježbe odavno su poznati zbog svog pozitivnog učinka na fizičko i mentalno zdravlje. Tjelovježba smanjuje tjelesnu masu, ali da bi se to postiglo potrebno je redovito vježbati i uklopiti tjelovježbu u svakodnevni život. Kroz edukacije potrebno je naglasiti neke od sljedećih stvari: tjelovježbu provoditi redovito u skladu sa svojim mogućnostima, naglasak staviti na povećanje samoeфикаsnosti, prilikom vježbanja fokus staviti na užitek umjesto na količinu i broj vježbi, poticati pacijenta da prevlada psihološke i fizičke prepreke (7).

Praktične preporuke za tjelovježbu uključuju 30 minuta dnevno hodanja najmanje 5 dana u tjednu, potom aktivnosti poput: pospremanja stana, vožnje biciklom, igranje tenisa, stolnog tenisa, golfa, radu u vrtu i drugo (7).

### **5.3.Praktični savjeti za održavanje smanjene tjelesne mase**

Preporuča se imati bar tri obroka dnevno uz dva međuobroka. Uvesti zdrave prehrambene navike u vidu konzumiranja hrane niske kalorične energije – ovo je osobito bitno ukoliko se osoba nađe u situaciji kad je izložena događajima kao što su rođendani, slavlja, službeni domjenci ili pak gledanje televizije, gdje je vjerojatnost za uzimanjem visokokalorične hrane velika (čips, kokice, gazirana pića, alkohol). Smanjenju i održavanju tjelesne mase doprinosi smanjena konzumacija slatkih i gaziranih pića s aditivima, konzumacija alkohola, preporuča se pijenje kave i čaja bez šećera. Za normalan rad metabolizma potrebna je određena količina obične vode, koja za odraslog čovjeka na dnevnoj bazi iznosi oko 2 litre. Od prehrambenih navika važna je raznolika prehrana uz već navedeno izbjegavanje visokokalorične hrane, ali uz uvođenje jelovnika s više povrća i kuhanih namirnica. Ukoliko osoba bude izložena stresnim situacijama, važno je osvijestiti da tada rješenje ne nalazi u hrani i da se takav obrazac kompenzira nekom drugom aktivnošću kao što su fizička aktivnost ili socijalni kontakt s drugom osobom (3).

### **5.4.Druge metode liječenja**

Ukoliko se kod pacijenta ne uspije edukativnim i preventivnim metodama postići smanjenje tjelesne težine, a da ona ugrožava stanje bolesnika, postoje druge metode liječenja pretilosti koje se provode u sklopu drugih specijalnosti (endokrinologija, kirurgija). Metode liječenja pretilosti uključuju medikamentozno liječenje (lijekovi koji smanjuju apetit, lijekovi koji smanjuju apsorpciju masti te oni koji povećavaju potrošnju energije), endoskopske metode (intragastrični balon, botulinum toksin) i kirurški pristup liječenju pretilosti (3,13,72).



Ukoliko se uvode antipsihotici poput olanzapina i klopazina za koje je poznato da povećavaju tjelesnu masu, takvim pacijentima se u terapiju može uvesti metformin od 1500–2000 mg dnevno u podijeljenim dozama. Pokazalo se da pomaže u prevenciji debljanja izazvanog antipsihotikom, čak i kod ljudi s normalnom razinom glukoze (34).

## **6. Rasprava**

Povećanu prevalenciju prekomjerne tjelesne težine i pretilosti, hiperglikemije, dislipidemije, hipertenzije i pušenja i znatno veću smrtnost u usporedbi s općom populacijom imaju osobe s psihičkim poremećajima. Psihijatrijski pacijenti imaju skraćen životni vijek za 25 do 30 godina potencijalnog života u usporedbi s općom populacijom, prvenstveno zbog prerane kardiovaskularne smrtnosti (73).

Podaci većine studija sugeriraju da je prevalencija dijabetesa i pretilosti među osobama sa shizofrenijom i afektivnim poremećajima oko 1,5–2,0 puta veća nego u općoj populaciji. Iako postoje i nedostaci provedenih studija, jer se u isto vrijeme nisu mogla provesti istraživanja nad svim čimbenicima rizika za razvoj dijabetesa (47).

Prekomjerno povećanje tjelesne težine, inzulinska rezistencija i dislipidemija tijekom liječenja antipsihoticima zabilježeni su krajem 1950-ih. Međutim, nakon 1990. godine zanimanje za ove probleme znatno se povećalo, uglavnom zbog velike sklonosti nekih novih atipičnih antipsihotika da dovode po pojave tih nuspojava (74).

Pretilost se kod shizofrenih pacijenata veže osim za samu bolest i za primjenu antipsihotičnih lijekova koju povećavaju razinu kortizola i dovede do inzulinske rezistencije. Kada se pojave pretilost ili druga stanja povezana s metaboličkim sindromom, preporuka je prelazak na lijekove s manje nuspojava ili dodavanje pomoćnih lijekova kako bi se poboljšalo liječenje ovih pacijenata sa što manje nuspojava razvoj (75).

Neki autori navode kako velik rizik za povećanje tjelesne mase, lipida i glukoze u krvi od prve generacije antipsihotika ima klorpormazin, dok vrlo nizak imaju haloperidol i perfenazin. Od druge generacije antipsihotika najveći rizik na metaboličke promjene i porast tjelesne mase imaju klozapin i olanzapin, dok umjeren rizik imaju iloperidon, paliperidon palmitat, risperidon te kvetiapin koji ima umjeren rizik za porast tjelesne mase i promjene u vrijednostima glukoze, ali visok rizik za povećanje lipida u krvi; nizak rizik nose asenapin, aripiprazol, amisulpirid, kariprazin te ziprasidon (39, 76).

Uspoređujući nuspojave olanzapina, kvetiapina te risperidona, svi su imali nuspojavu debljanje. Rezultati istraživanja nuspojava bili su sljedeći: za olanzapin - pospanost (53%), debljanje (51%) i nesanica (38%); za kvetiapin- pospanost (58%), povećani broj sati spavanja (42%) i debljanje (40%) i za risperidon- pospanost (50%), menstrualne nepravilnosti u žena (47%) i debljanje (41%). Ovi lijekovi su podjednako učinkoviti u liječenju prve psihotične epizode, ali se razlikuju po nuspojavama (77).

Nuspojave antipsihotika razlikuju se kod djece i odraslih. Istraživanja su pokazala znatno veći prirast tjelesne težine kod djece i adolescenata koja prethodno nisu liječena antipsihotikom. Znatn prirast težine za više od 10 kg, zamijećen je kod primjene risperidona u razdoblju od 3 mjeseca. Prirast tjelesne mase kod pedijatrijske populacije je za 4 puta veći nego kod odraslih liječenih risperidonom. U istom istraživanju nije pokazano da drugi antipsihotici (aripiprazol, olanzapin, kvetiapin) iz iste skupine uzrokuju tako veliki prirast tjelesne mase (78).

Istraživanja koja su provedena za grupu antidepresiva, inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRIs) pokazuju kako je više od 50% ispitanika dobilo prirast tjelesne mase koristeći escitalopram, citalopram ili paroksetin. Njih 40% koji su uzimali escitalopram dobili su više od 7% kg od početne tjelesne mase, dok ostalih 10% dobilo je više od 20% tjelesne mase od početne, a ti su pacijenti uzimali paroksetin ili citalopram. U istraživanje su bili uključeni i

pacijenti koji su koristili mirtazapin, a njihovi rezultati pokazuju kako mirtazapin znatno utječe na porast tjelesne mase, pacijenti su dobili 20% i više mase od početnog mjerenja (79).

Inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) mogu uzrokovati gubitak težine tijekom prvih nekoliko tjedana, ali neki od njih potiču debljanje tijekom dugotrajnog liječenja. Upravo ova činjenica daje na razmatranje upotrebu lijekova kao što su fluoksetin i duloksetin češće nego druge lijekove iz iste skupine koji imaju brži učinak, ali više nuspojava uzrokujući puno ranije porast tjelesne mase. Nerijetko je prekid terapije uzrok porasti tjelesne mase što postavlja temelj za razmišljanje i istraživanja u vidu lijekova koji bi imali brži učinak, ali manjeg utjecaja na metabolizam. Prelazak s jedne na drugu grupu antidepresiva, također je opcija u rješavanju problema pretilosti. (80, 68) Novi antidepresivi venlafaksin, nefazodon, bupropion također su povezani sa sniženjem tjelesne mase, što bi svakako bila preporuka za prelazak na ove lijekove ako se uoči prirast tjelesne mase.(73)

Fluvoksamin i sertralin su antidepresiv iz SSRI skupine. Fluvoksamin se primjenjuje kod pacijenata s blagom do umjerenom depresijom i ima manje nuspojava u odnosu na TCA. Kod pacijenata koju su na terapiji fluvoksaminom zamjećuje se pad tjelesne težine i stoga se preporučuje pretilim osobama starije životne dobi (82). Sertralin kao i fluvoksamin dovodi do smanjenja tjelesne mase. Također, istraživanjem su dokazane promjene u laboratoriju (snižen HbA1C) i smanjenju opseg struka (83). Vortioksetin kao modulator serotoninskih receptor nema nuspojavu debljanje (84). Smanjenje tjelesne mase jedan je od simptoma depresije kada zbog smanjenog apetita, prije početka liječenja, osobe ne jedu i mršave. Stoga, neki autori navode kako je upravo debljanje znak da je depresija u remisiji i pozitivan je znak daljnjeg liječenja bolesti (73).

Znatno povećanje tjelesne mase, osobito je primijećeno kod mlađih osoba s nižem indeksom tjelesne ( BMI <25 kg/m<sup>2</sup>) mase što upućuje na to da praćenje tjelesne težine potrebno je kod

svih pacijenata neovisno o dobi i aktualnom indeksu tjelesne mase (68, 73, 81). Kako bi se nadzor nad tjelesnom masom bio što bolji kao i promjene u krvnoj slici, preporuča se kontrola laboratorija te mjerenje tjelesne težine već prije trećeg mjeseca kako bi se prevenirao razvoj pretilosti (39).

Povoljan učinak na smanjenje i održavanje tjelesne mase ima mediteranska prehrana, koja ima mnogo pozitivnih učinaka na funkciju mozga (smanjuje se oksidativno oštećenje i neuralnu staničnu smrt, povećava se neurotransmisija, potiče se sinteza nutrijenata). Mediteranska prehrana uz vitamine B skupine, omega-3 masne kiseline, antioksidanse te aminokiselinu triptofan poboljšavaju emotivni i mentalni status osobe, a na molekularnoj razini doprinose sinaptogenezi i sinaptičkoj transmisiji povećavajući razinu serotonina i time doprinose normalnoj regulaciji inzulina što se odražava na smanjenje tjelesne mase i poboljšanje psihičkog stanja (20).

Smjernice koje pomažu u nadzoru tjelesne mase i razvoju pretilosti kod pacijenata tijekom psihijatrijskog liječenja bitne su jer se njima smanjuje rizik za razvoj pretilosti. Takve pacijente potrebno je prepoznati temeljem anamnestičkih podataka. Pacijente je potrebno uputiti na nutricionističko savjetovanje, a u sklopu ambulantnog liječenja i kroz dnevne bolnice. Važno je pacijente educirati o tjelovježbi koja bi se trebala provoditi tijekom prvih dva mjeseca 100 minuta tjedno, a ako pacijent počne dobivati na težini, onda se tjelovježba treba povećati na 200 minuta na tjedan. Ukoliko je prirast tjelesne mase već i od 2-3 kg, potrebno je razmisliti o promjeni psihofarmaka (68).

Praćenje tjelesne težine, indeksa tjelesne mase, opsega struka, glukoze te lipidnog profila čine osnovne parametre u praćenju psihijatrijskih pacijenata tijekom liječenja kako bi se izbjegle moguće nuspojave psihofarmaka. Ujedno redovite kontrole, procjena i prepoznavanje simptoma psihijatrijskih bolesti koje bi mogle dovesti do debljanja važan su čimbenik u prevenciji dobivanja na tjelesnoj težini.

## **7. Zaključak**

Pretilost kod psihijatrijskih pacijenata javlja se kao posljedica simptoma u sklopu psihijatrijskih poremećaja ili kao posljedica uzimanja psihofarmakoterapije. Tijekom psihijatrijskog tretmana mora se voditi briga o porastu tjelesne težine kako bi se izbjegla pojava komorbidnih tjelesnih bolesti kao što su arterijska hipertenzija, dijabetes melitus tip II i druge kardiovaskularne bolesti. Pacijente je potrebno educirati o načelima zdrave i uravnotežene prehrane te o tjelesnoj aktivnosti kako bi se spriječio razvoj pretilosti.

Općenit problem pretilosti psihijatrijskih bolesnika povezuje se s time da se radi o specifičnoj skupini pacijenata i simptomima u sklopu psihijatrijskih poremećaja, ali i o specifičnim skupinama lijekova koji se koriste u liječenju. Psihofarmaci imaju niz nuspojava zbog velikog broja receptora na koje djeluju, ali s druge strane su potentni lijekovi čijom se pojavom znatno doprinijelo liječenju psihičkih bolesti i omogućilo tim pacijentima da uz redovito uzimanje psihofarmakoterapije imaju puno bolju kvalitetu života nego ranije. Omogućuju reintegraciju i resocijalizaciju koji vode do potpunog oporavka.

## 8. Sažetak

Pretilost je bolest koju karakterizira prekomjerno nakupljanje masnog tkiva koje bitno narušava cjelokupno zdravlje, uz to pretilost čini podlogu za razvoj drugih kroničnih bolesti (kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, novotvorine, mentalne poremećaji). Pretilost u svijetu raste i postala je javnozdravstveni problem na globalnoj razini. 2019. godine SZO u svojim podacima navodi kako je 1.9 milijuna ljudi pretilo. Pretilost se može javiti kod nekih psihijatrijskih poremećaja (depresija, shizofrenija, kod ovisnika o alkoholu, kod poremećaja ličnosti, nakon stresnog događaja te kod onih koji su bili fizički ili seksualno zlostavljani) kao posljedica simptoma same bolesti. Povećanje tjelesne težine prilikom uporabe antipsihotika je vrlo česta nuspojava, a javlja se u do 85% bolesnika. Antipsihotici blokadom histaminskih (H1), serotoninских receptora (5-HT2-A, 5-HT2-C) te blokadom dopaminskih (D2 i D3) receptora dovode do povećanja tjelesne težine, a značajno povećanje tjelesne mase povezano je i s povećanim apetitom i s promjenama u metaboličkim putovima. Najveći učinak na povećanje tjelesne mase imaju olanzapin, klozapin, risperidon, kvetiapin. Najvećem povećanju tjelesne mase iz skupine antidepresiva pridonose triciklički antidepresivi kao i inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI) te inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) što ostvaruju vezanjem za H1 (histaminske receptore). Među antidepresivima najviše se ističu amitriptilin, mirtazapin i escitalopram.

Kod uvođenja psihofarmaka koji mogu dovesti do povećanja tjelesne mase potrebno je procijeniti određene parametre (aktualna tjelesna težina, anamnestički podaci o osobnoj i obiteljskoj predispoziciji za pretilost, podaci o šećernoj bolesti, bolestima štitnjače). Pacijente je potrebno educirati i informirati o načelima zdrave i uravnotežene prehrane i o tjelesnoj aktivnosti kako se spriječio razvoj pretilosti i njezine komplikacije.

Ključne riječi: pretilost, psihički poremećaji, antipsihotici, antidepresivi

## 9. Summary

Obesity is a disease characterized by excessive accumulation of adipose tissue that significantly impairs overall health, in addition to which obesity forms the basis for the development of other chronic diseases (cardiovascular disease, diabetes, neoplasms, mental disorders). Obesity is growing worldwide and has become a public health problem on a global scale. In 2019, the WHO stated in its data that 1.9 trillion people were obese. Obesity can occur in some psychiatric disorders (depression, schizophrenia, alcohol addiction, personality disorders, after a stressful event, and in those who have been physically or sexually abused) as a result of the symptoms of the disease itself. Weight gain when using antipsychotics is a common side effect, occurring in up to 85% of patients. Antipsychotics lead to weight gain by blockade of histamine (H1), serotonin receptors (5-HT<sub>2</sub>-A, 5-HT<sub>2</sub>-C) and blockade of dopamine (D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub>) receptors and a significant increase in body weight is associated with increased appetite and changes in metabolic pathways. The greatest effect on weight gain have olanzapine, clozapine, risperidone, quetiapine. From the group of antidepressants, the greatest increase in body weight is contributed by tricyclic antidepressants as well as monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) and serotonin reuptake inhibitors (SSRI) which is achieved by binding to H<sub>1</sub> (histamine receptors). Among antidepressants, amitriptyline, mirtazapine and escitalopram stand out the most.

When introducing psychopharmaceuticals that can lead to weight gain, it is necessary to assess certain parameters (current body weight, anamnestic data on personal and family predisposition to obesity, data on diabetes, thyroid disease). Patients need to be educated and informed about the principles of a healthy and balanced diet, about physical activity to prevent the development of obesity and its complications.

Key words: obesity, mental disorders, antipsychotics, antidepressants

## 10. Literatura

1. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(SUPPL.4):8-13.
2. Obesity and overweight [Internet]. WHO [ažurirano 16.2.2018.; citirano 30.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Košuta D, Sučić M, Ilić Supek D, Musić Milanović S. *Pretilost i liječenje*. Zagreb: Art Studio Azinović; 1998.
4. Pretilost - kako je pobijediti [Internet]. Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko neretvanske županije [ažurirano 11.6.2019.; citirano 30.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/hr/zdravlje/kardiovaskularno-zdravlje/pretilost-kako-je-pobijediti>
5. Vrhovac B. i sur. *Interna medicina*. Zagreb: Medicinska biblioteka; 2008.
6. Živković R. *Dijetetika*. Zagreb: Medicinska naklada; 2002.
7. Pokrajac-Bulina A. *Pretilost – spremnost na promjenu načina života*. Zagreb: Naklada Slap; 2011.
8. Soldo I, Kolak T i sur. *Pretilost, uzroci i liječenje*. Mostar: Sveučilište ; 2016.
9. Medanić D, Pucarín-Cvetković J. Pretilost – javnozdravstveni problem i izazov. *Acta medica Croatica* [Internet]. 2012.[citirano 26.05.2021.];2012;66(5):347-354. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/104156>
10. Bašić M, Butorac A, Landeka Jurčević I, Bačun-Družina V. Obesity: Genome and Environment Interactions. *Arh Hig Rada Toksikol.* [Internet]. 2012 .[citirano 26.05.2021.];2012;63(3):395-404. Dostupno na: <https://doi.org/10.2478/10004-1254-63-2012-2244>



11. Musić Milanović S, Bukal D. Epidemiologija debljine – javnozdravstveni problem. *Medicus* [Internet]. 2018. [citirano 26.05.2021.];2018;27(1):7-13. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/199405>
12. Ambrosi - Randić N. Razvoj poremećaja hranjenja. Zagreb: Naklada slap; 2004.
13. Herceg M, Puljić K, Herceg D. Psihijatrijski bolesnik i debljina. *Medicus* [Internet]. 2018.[citirano 26.05.2021.];2018;27(1):81-86. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/199423>
14. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med*. 2017;63(3):182-190.
15. Depresija [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [ažurirano 05.04.2017.; citirano 30.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/depresija/>
16. Wurtman JJ. Depression and weight gain: the serotonin connection. *J Affect Disord*. 1993;29(2-3):183-92.
17. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci*. 2013; 7;7:177.
18. Hotujac Lj i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
19. Frančišković T, Moro LJ i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009
20. Jakovljević M. i sur. Serotonin i depresija - mitovi i činjenice. Zagreb: Pro Mente; 2013.
21. Šimunić V i suradnici. Ginekologija. Klimakterij, menopauza i postmenopauza. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
22. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. *Menopause*. 2015;22(5):564-78.

23. Davison G.C. Neale J.M. Psihologija abnormalnog doživljaja i ponašanja. Zagreb: Naklada slap;1999.
24. Annamalai A, Kosir U, Tek C. Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. *World J Diabetes*. 2017;8(8):390-396.
25. 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.
26. Holt RI, Peveler RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(6):515-523.
27. 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.[citirano 26.05.2021.];2020.56(2):166-177.
- Dostupno na: [https://doi.org/10.21860/medflum2020\\_237304](https://doi.org/10.21860/medflum2020_237304)
28. Nadalin S, Gudeljević M, Severec J, Rebić J, Kapović M, Buretić-Tomljanović A. Etiopatogeneza metaboličkog sindroma u shizofreniji – najnovije spoznaje. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2017.[citirano 26.05.2021.];2017;53(1):27-42. Dostupno na: [https://doi.org/10.21860/medflum2017\\_173383](https://doi.org/10.21860/medflum2017_173383)
29. Virk S, Schwartz TL, Jindal S, Nihalani N, Jones N. Psychiatric medication induced obesity: an aetiologic review. *Obes Rev*. 2004;5(3):167-170.
30. Schwartz TL, Nihalani N, Jindal S, Virk S, Jones N. Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obes Rev*. 2004;5(2):115-121.
31. G Katzung B. B Masters S. J Trevor A. Temeljna i klinička farmakologija, 11 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

32. Bulat M, Geber J, Lacković Z. Medicinska farmakologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
33. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(2):114-126.
34. Pokorna O, Samelson-Jones E. Behavioral Medicine: A Guide for Clinical Practice. Chapter 31: Psychosis. Access Medicine [Internet]. 2020. [citirano 26.05.2021.]. Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=230251242&bookid=2747#1167757943>
35. Mimica N. Novi antipsihotici i sigurnost pri liječenju. *Psychiatr Danub*. 2003;5(1):533-6.
36. Himmerich H, Minkwitz J, Kirkby KC. Weight Gain and Metabolic Changes During Treatment with Antipsychotics and Antidepressants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(4):252-260.
37. Musil R, Obermeier M, Russ P, Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(1):73-96.
38. Kučukalić A, Pašiček Srkalović A, Oremuš M, Rustempašić E. Djelovanje risperidona i drugih serotonin-dopaminskih antagonista na povećanje tjelesne težine. *Medicus* [Internet]. 2003. [citirano 26.05.2021.];2003;12:257-261. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/20589>
39. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med*. 2011;17(2):97-107.
40. Mechanism of action and pharmacodynamics of Olanzapine [Internet]. Psychopharmacology institute [ažurirano 26.7.2019.; citirano 25.4.2021.]. Dostupno na:

<https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/mechanism-of-action-and-pharmacodynamics-of-olanzapine-2161>

41. Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry*. 2014;14:102.

42. G Bruce, Gerretsen P, T Balakumar, S Todd. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. Chapter 64: Psychoactive Drug Therapy. Access Medicine [Internet]. 2020 .[citirano 26.05.2021.]. Dostupno na:

<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=144523476&bookid=1923#144523550>

43. Bobo W.V., Shelton R.C.. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of second-generation antipsychotics. Up To Date [Internet]. 2020 .[citirano 26.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

44. Kaplan IH, Benjamin JS. Priručnik za uporabu lijekova u psihijatriji. Zagreb: Naklada Slap; 1998.

45. Moro LJ, Frančičković T. Psihijatrija - udžbenik za više zdravstvene studije. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

46. Huang J, Hei GR, Yang Y, et al. Increased Appetite Plays a Key Role in Olanzapine-Induced Weight Gain in First-Episode Schizophrenia Patients. *Front Pharmacol*. 2020;11:739.

47. American Diabetes Association,, American Psychiatric Association,, American Association of Clinical Endocrinologists, and North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(2): 596-601.

48. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. 18;(11):CD006625.
49. Stephen M. Stahl. *Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th Edition. San Diego: University of California; 2013.
50. Živković M. Pregled najvažnijih antipsihotika i njihovih mehanizama djelovanja. *Medicus* [Internet]. 2017.[citirano 26.05.2021.];2017;26:133-139. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/189038>
51. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, Leucht S. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. 19;(1):CD006626.
52. Varda R, Srkalović Imširagić A. Atipični antipsihotici u kliničkoj praksi. *Medicus* [Internet]. 2008. [citirano 26.05.2021.];2008;17(2):107-112. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/40830>
53. Simpson MM, Goetz RR, Devlin MJ, Goetz SA, Walsh BT. Weight gain and antipsychotic medication: differences between antipsychotic-free and treatment periods. *J Clin Psychiatry.* 2001 Sep;62(9):694-700.
54. Bergman Marković B, Diminić Lisica I, Katić M i sur. *Smjernice praksi obiteljskog liječnika*. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
55. Katzung BK, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

56. Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *BMJ*. 2018 ;23;361:k1951.
57. Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *Drugs Today (Barc)*. 2005.;41(8):547-55.
58. Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(10):1673-7.
59. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(10):1259-72.
60. Amitriptyline: uses, dosage, side effect [Internet]. *Drugs.com* [ažurirano 05.07..2020.; citirano 30.5.2021.]. Dostupno na:<https://www.drugs.com/amitriptyline.html>
61. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001 Fall;7(3):249-6.
62. Schwasinger-Schmidt TE, Macaluso M. Other Antidepressants. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:325-355.
63. Chiu HW, Li TC. Rapid weight gain during mirtazapine treatment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(1):E7.
64. Mihaljević- Peleš A. Šagud M. Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
65. Rahola JG. Antidepressants: pharmacological profile and clinical consequences. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2001;5(1):19-28.

66. Šagud M, Mihaljević-Peješ A, Jakovljević M. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. *Medicus* [Internet]. 2002. [citirano 27.05.2021.];2002; 11(2):165-170. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/19966>
67. Tranylecypromine [Internet]. Medline Plus [ažurirano 15.05.2017.; citirano 30.5.2021.]. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682088.html>
68. Masand PS, Gupta S. Long-term side effects of newer-generation antidepressants: SSRIS, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine. *Ann Clin Psychiatry*. 2002;14(3):175-82.
69. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17(3):341-356.
70. Epidemiologija kroničnih nezaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
71. Štimac D i sur. Debljina – klinički pristup. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
72. Štimac D, Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Obrovac Lišić M. Dijetoterapija i klinička prehrana. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
73. Metabolic Syndrome and Mental Illness [Internet]. *AJMC* [ažurirano 01.10.2019.; citirano 30.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.ajmc.com/view/nov07-2657ps170-s177>
74. Meyer JM. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid level. *J Clin Psychiatry* 2001;62(SUPPL.27):27-34.
75. Rojas G P, Poblete A C, Orellana G X, Rouliez A K, Liberman G C. Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica [Atypical antipsychotic induced weight gain and metabolic disorders]. *Rev Med Chil*. 2009;137(1):106-114.

76. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, de Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(6):205-19.
77. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Sweitzer D, Olexy C, Weiden P, Strakowski SD. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. 2007 ;164(7):1050-60
78. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents *JAMA*. 2009;302(16):1765-1773
79. Uguz F, Sahingoz M, Gungor B, Aksoy F, Askin R. Weight gain and associated factors in patients using newer antidepressant drugs. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(1):46-48.
80. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmächer T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res*. 2003;37(3):193-220.
81. Musil R, Obermeier M, Russ P, Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Jan;14(1):73-96.
82. Wilde MI, Plosker GL, Benfield P. Fluvoxamine. An updated review of its pharmacology, and therapeutic use in depressive illness. *Drugs*. 1993;46(5):895-924.
83. Rachdi C, Damak R, Fekih Romdhane F, Ouertani H, Cheour M. Impact of sertraline on weight, waist circumference and glycemic control: A prospective clinical trial on depressive diabetic type 2 patients. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(1):57-62.



84. Matoš T. Novi antidepresivi [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 26.05.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:879278>

## **11. Životopis**

Valentina Krvar rođena je 28.11.1996.godine u Bjelovaru. Živi i završava osnovnu školu Mirka Pereša u Kapeli nakon čega upisuje prirodoslovno-matematički smjer Gimnazije Bjelovar. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje 2015. godine. Tijekom studija sudjeluje u raznim studentskim aktivnostima, uglavnom kao član udruge Croomsic (Croatian Medical Student International Committee), poput akcija vađenja krvi i mjerenja tlaka, Teddy Bear Hospital. Za vrijeme studiranja sudjeluje na brojim kongresima. Aktivno se služi engleskim jezikom, a pasivno njemačkim.