

Psihijatrijski bolesnik i debljina

Psychiatric Patient and Obesity

MIROSLAV HERCEG^{1,2}, KREŠIMIR PULJIĆ², DORA HERCEG¹

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb

SAŽETAK — Debele osobe i osobe s prekomjernom tjelesnom težinom imaju više psihičkih poremećaja u usporedbi s osobama normalne tjelesne težine. Debljina je jedan od najčešćih tjelesnih problema u osoba oboljelih od teških i dugotrajnih psihičkih bolesti i poremećaja. Dok je prevalencija debljine u općoj populaciji 20 – 30%, prevalencija debljine u populaciji oboljelih od shizofrenije jest između 40 – 60%. Debljina se kod osoba oboljelih od shizofrenije povezuje s karakteristikama i značajkama same bolesti kao što su loše i nezdrave prehrabene navike, sjedilački način života, socijalno povlačenje, psihomotorna usporenost i činjenica da mnogi psihotropni lijekovi (antipsihotici, stabilizatori raspoloženja i antidepresivi) koji se rabe u liječenju ove bolesti povećavaju tjelesnu težinu. U liječenju debljine kod psihijatrijskih bolesnika mogu se primjenjivati farmakološke i nefarmakološke metode.

KLJUČNE RIJEČI: psihički poremećaji, shizofrenija, debljina, psihofarmaci

SUMMARY — Mental disorders are more common among obese and overweight people than among people with normal body weight. Obesity is one of the most frequent physical health problems found in patients suffering from severe and chronic mental disorders. Obesity prevalence in general population ranges from 20% to 30%, while in patients with schizophrenia it ranges from 40% to 60%. Obesity in patients with schizophrenia is associated with the characteristics and nature of the disorder, such as bad eating habits, sedentary lifestyle, social withdrawal and psychomotor retardation. In addition, a number of psychotropic medications used to treat schizophrenia (antipsychotics, mood stabilizers and antidepressants) cause weight gain. Both pharmacological and non-pharmacological methods are available for the treatment of obesity in patients with mental disorders.

KEY WORDS: mental disorders, schizophrenia, obesity, psychopharmacological agents

→ Uvod – debljina i psihički poremećaji

Povezanost debljine s poremećajima raspoloženja, anksioznim poremećajima i ovisnostima o alkoholu i psihoaktivnim tvarima

Epidemiološke studije nalaze povezanost između indeksa tjelesne težine (ITM), odnosno BMI-ja (engl. *body mass index*) i poremećaja raspoloženja (1 – 3). Nađena je povišena učestalost simptoma poremećaja raspoloženja uključujući veliki depresivni poremećaj, distimiju, maničnu ili hipomaničnu epizodu kod debelih ili ekstremno debelih osoba u usporedbi s osobama normalne tjelesne težine (3). Debljina se povezuje i s nekoliko vrsta poremećaja osobnosti kao što su antisocijalni, opsesivno-kompulzivni, paranoidni, shizoidni i ovisni poremećaj osobnosti (2 – 4). Povezanost povećane tjelesne težine i poremećaja raspoloženja jače je izražena kod žena nego kod muškaraca. Dosadašnje studije koje su proučavale debljinu i depresivne i anksiozne poremećaje nisu točno definirale etiološku povezanost, ali se spekulira da bi ona mogla biti dvosmjerna. Uzimanje hrane može imati anksiolitički efekt (5, 6). Žene su sklonije od muškara-

ca uzimati hranu kao odgovor na negativne emocije te češće ističu pojačani apetit kao simptom depresije. Povezanost između debljine te depresivnih i anksioznih poremećaja može se promatrati i kao odgovor stresu na hipotalamičko-pituitarno-adrenalnoj osi (HPA) gdje se kao odgovor na stres oslobađaju kortizol i drugi hormoni koji moduliraju simpatičku neurovegetativnu aktivnost. U stanjima kroničnog stresa aktivnost ove osi bude deregulirana, a to su stanja s anksioznim poremećajima i poremećajima raspoloženja (7). Što se pak tiče bolesti ovisnosti o alkoholu i drugim sredstvima ovisnosti, studije u SAD-u i Njemačkoj pokazale su da pretile osobe imaju manju sklonost uzimanju alkohola i psihoaktivnih tvari (4 – 8). Pretile osobe navode u anamnezi da su prije tijekom života bile sklone uzimanju psihoaktivnih tvari, a sada je ta učestalost smanjena, što bi sugeriralo da apstinencija od sredstava ovisnosti pridonosi debljanju (9).

Povezanost debljine i shizofrenije

Debljina se kod osoba oboljelih od shizofrenije povezuje s osobitostima i značajkama same bolesti kao što su loše i nezdrave prehrabene navike, sjedilački način života, socijalno

povlačenje, psihomotorna usporenost i činjenica da mnogi psihotropni lijekovi (antipsihotici, stabilizatori raspoloženja i antidepresivi) koji se rabe u liječenju ove bolesti povećavaju tjelesnu težinu. Dok je prevalencija debljine u općoj populaciji 20 – 30%, prevalencija debljine u populaciji oboljelih od shizofrenije jest između 40 – 60% (10). Shizofrenija kao bolest ima relativni rizik od mortaliteta koji je 1,6 do 2,6 puta viši nego u općoj populaciji (11, 12). Očekivano vrijeme života kod osoba oboljelih od shizofrenije 20% je kraće u odnosu prema općoj populaciji (12). Suicid i kardiovaskularna bolest dva su najčešća uzroka smrti u shizofrenih bolesnika (13, 14). Velika učestalost pušenja cigareta kod ove populacije bolesnika dodatno pridonosi negativnoj morbiditetnoj statistici. Pretpostavlja se da 75 – 85% bolesnika oboljelih od psihičkih bolesti puši cigarete (15). Weiden i suradnici (16) izvješćuju da bolesnici oboljeli od shizofrenije koji su debeli tri puta češće izostavljaju uzimanje svoje terapije u usporedbi s onima koji nisu debeli. Oscilacije u tjelesnoj težini kod bolesnika oboljelih od shizofrenije opservirane su još u eri prije antipsihotika, u vrijeme Krepelina (1919.), koji je opisao bizarne prehrabene navike psihijatrijskih shizofrenih bolesnika, a koje je rangirao od potpunog odbijanja hrane do prekomjernog uzimanja i prejedanja (17). Neki autori pokušavaju sugerirati da je metabolički sindrom kod shizofrenije ponajprije rezultat same bolesti, a tek onda i utjecaja antipsihotičke terapije. Ipak treba skrenuti pozornost na činjenicu da bolesnici oboljeli od shizofrenije prije terapije antipsihoticima rijetko imaju povećanu tjelesnu težinu i rijetko su debeli. Njemački psihijatar Kretschmer (1961.) pokazao je da od 5233 bolesnika oboljela od shizofrenije njih 50,3% imalo je asteničnu ili leptosomnu tjelesnu konstituciju, a samo 13,7% imalo je pikničku konstituciju s rizikom od razvoja debljine. Preostali udio shizofrenih bolesnika imao je atletsku konstituciju. Leptosomna tjelesna konstitucija, čini se, nije rizični faktor za razvoj metaboličkog sindroma i smatrala se karakterističnom za shizofreniju. Stoga autori smatraju da su antipsihotici najodgovorniji za povećanje tjelesne težine kod bolesnika oboljelih od shizofrenije te posljedične debljine. S druge strane, drugi autori naglašavaju da je tipični faktor rizika od tjelesnog morbiditeta intraabdominalna ili visceralna debljina, a ne potkožna; prema tomu sama osoba ne mora biti nužno debela niti prekomjerne ukupne tjelesne težine (18). Tako bolesnici oboljeli od shizofrenije, opisani prema Kretschmeru, mogu biti smanjene ili normalne tjelesne težine, ali istodobno imati povećanu količinu intraabdominalne masti koja kod njih povećava rizik od tjelesnih bolesti i razvoja metaboličkog sindroma. Opseg struka indirektna je antropometrijska metoda mjerenja intraabdominalne debljine čiji rezultat uvelike ovisi o mjestu i razini postavljanja vrpce za mjerenje. Upotreba direktne metode mjerenja poput abdominalne kompjutorizirane tomografije

pouzdanija je metoda mjerenja intraabdominalne debljine. Tom je metodom u dvije zasebne studije dokazano da bolesnici s prvom epizodom shizofrenije koji do tada nisu uzimali antipsihotičku terapiju, u prosjeku imaju više od tri puta veću količinu intraabdominalne masti u usporedbi s kontrolnom skupinom (19).

Patofiziološki mehanizmi nastanka debljine kod psihičkih poremećaja

Kompulzivno prejedanje i ovisnost o alkoholu i ostalim sredstvima ovisnosti mogu imati zajedničku psihološku i fiziološku podlogu. Uzimanje hrane ili psihoaktivnih tvari pojačava aktivnost sustava za nagradu u mozgu, što rezultira otpuštanjem dopamina (20). Akutno uzimanje psihoaktivnih tvari povisuje koncentraciju dopamina u mozgu, dok kronično uzimanje tih tvari dovodi do smanjenja broja dopaminskih receptora, a to vodi smanjenju dopaminske aktivnosti (20). Sličan se proces može vidjeti i kod prejedanja. Wang i suradnici (21) rabili su pozitronsku emisijsku tomografiju (PET) za usporedbu koncentracije dopaminskih D2-receptora u mozgu kod ekstremno debelih osoba i osoba s normalnom tjelesnom težinom i našli da ekstremno debele osobe imaju signifikantno manje D2-receptora u usporedbi s onima normalne tjelesne težine te da koncentracija D2-receptora opada s povećanjem tjelesne težine (21). To sugerira da pojačano jedenje, kao i uzimanje psihoaktivnih tvari u početku stimulira dopaminsku aktivnost, što onda vjerojatno vodi u „down“ regulaciju (smanjenje broja dopaminskih receptora) i smanjenje dopaminske aktivnosti. Neki su autori čak postavili hipotezu o prvotnom „sindromu nedostatka nagrade“ (engl. *reward deficiency syndrome*), koji predisponira osobu u kompulzivno uključivanje aktivnosti što stvaraju ugodu i dovode do osjećaja nagrade kao što su uzimanje psihoaktivnih tvari, pojačano uzimanje hrane, kockanje ili seksualno ovisničko ponašanje (22). Osobe s genetski manjim brojem D2-receptora manje su osjetljive na sustav nagrade, a više sklone anksioznosti, ljutnji i disforiji, što ih čini vulnerabilnijima za preveliko upuštanje u ponašanje i aktivnosti koje dovode do osjećaja zadovoljstva i nagrade, a sve u pokušaju uklanjanja negativnih emocija (22). Usprkos visokim zalihama pohranjene energije debele osobe nastavljaju uzimati povećane količine hrane zbog poremećene homeostaze sistema nagrade u mezolimbickim strukturama mozga posredovane odgovorom u dopaminergičkim putovima.

Neurotransmitterske i hormonalne promjene u shizofreniji. Histaminergička neurotransmisija također je uključena u održavanje energetske homeostaze u organizmu te je tako kod antipsihotika inducirano povećanje tjelesne težine preko antagonizma histaminskih H1-receptora. Afinitet i antagonizam H1-receptora jedni su od najvažnijih prediktora stupnja povećanja tjelesne težine kod antipsiho-

tika (23 – 25). U povećanje tjelesne težine inducirane antipsihoticima kod shizofrenije uključen je i antagonizam serotonskih 5-HT_{2c}-receptora; većina novih atipičnih antipsihotika jesu antagonisti upravo tih receptora, a najpotentniji su klozapin i olanzapin. Antagonizam D₂ i D₃-dopaminskih receptora također je povezan s povećanjem tjelesne težine. Sinergistička blokada D₂-receptora, 5-HT_{2a} i 5-HT_{2c}-receptora, čini se, ima ključnu ulogu u pogodovanju i kaskadnom aktiviranju procesa koji dovode do povećanog unosa energije i povećanja tjelesne težine (26).

Psihosocijalni faktori. Psihosocijalni faktori kod osoba oboljelih od shizofrenije utječu na povećanje tjelesne težine smanjenom mogućnošću izbora hrane i smanjenom mogućnošću potrošnje kalorija. Socijalno povlačenje i izolacija, smanjena zainteresiranost za društvena zbivanja, status samaca i nezaposlenost česti su čimbenici kod shizofrenih bolesnika koji vode u smanjeno uključivanje u sportske i druge, mahom tjelesne aktivnosti (27, 28). S druge, pak, strane, kognitivne smetnje i smetnje izvršnih funkcija, pamćenja, rezidualni psihotični simptomi, loša briga za sebe i svoju bolest te zlouporaba sredstava ovisnosti interferiraju s mogućnošću učenja zdravih navika i promjene ponašanja (27, 29).

Utjecaj psihofarmaka na povećanje tjelesne težine

Većina aktualno dostupnih psihofarmaka uzrokuje povećanje tjelesne težine u prosjeku za 2,17 kg. Antipsihotici se najčešće povezuju s povećanjem tjelesne težine, među njima posebno klozapin, olanzapin i klorpromazin (30, 31). Među antidepressivima to su amitriptilin, mirtazapin, kao i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina SIPP_S-i (32). Među stabilizatorima raspoloženja posebno se ističu valproat i litij (33). U usporedbi, samo je nekoliko psihofarmaka koji se povezuju sa smanjenjem tjelesne težine, a to su bupropion (34), topiramata (35) i psihostimulansi. Danas nije tako rijetka pojava da jedan bolesnik dobiva više psihofarmaka istodobno, štoviše, polipragmazija je više pravilo nego izuzetak. Često se uz antipsihotike primjenjuju stabilizatori raspoloženja i antidepressivi. Obje spomenute skupine lijekova utječu na povećanje tjelesne težine.

Povećanje tjelesne težine i prva generacija antipsihotika

Povećanje tjelesne težine vezano uz antipsihotike registrirano je još kod primjene prvog antipsihotika klorpromazina 1954. godine (36) te se poslije u kliničkoj praksi uvidjelo da su niskopotentni bazalni neuroleptici poput klorpromazina i tioridazina povezani s većim povećanjem tjelesne težine nego visokopotentni haloperidol i flufenazin. Spekuliralo se da je potencijal blokade histaminskih receptora odgovoran za povećanje tjelesne težine kod ovih lijekova.

Povećanje tjelesne težine i druga generacija antipsihotika

Iako se generacija novih atipičnih antipsihotika povezuje sa smanjenom neurotoksičnošću (manje ekstrapiramidnih nuspojava), većina antipsihotika iz ove generacije povezana je s višom incidencijom povećanja tjelesne težine i metaboličkim nuspojavama koje se najčešće zajednički nazivaju metabolički sindrom. Može se reći da je ono što je ekstrapiramidni sindrom bio za klasične antipsihotike to je metabolički sindrom za atipične antipsihotike. U velikoj metaanalizi u kojoj je uspoređivano ukupno 15 antipsihotika svih generacija u domeni povećanja tjelesne težine redoslijed od najvećega prema najmanjemu povećanju ovakav je: olanzapin, zotepin, klozapin, iloperidon, klorpromazin, sertindol, kvetiapin, risperidon, paliperidon, asenapin, amisulprid, aripiprazol, lurasidon, ziprasidon, haloperidol (37). Povećanje tjelesne težine povezano je terapijom olanzapinom (prosječno 2,3 kg na mjesec), klozapinom (prosječno 1,7 kg na mjesec), kvetiapienom (prosječno 1,8 kg na mjesec). Terapija risperidonom pokazuje srednje do umjereno povećanje tjelesne težine (prosječno 1 kg na mjesec). Terapija ziprasidonom uzrokuje manje povećanje tjelesne težine (prosječno 0,8 kg na mjesec). Terapija aripiprazolom uzrokuje prosječno samo 0,5 – 0,9 kg na mjesec (38 – 43). Zaključno se može reći da među antipsihoticima najveće povećanje tjelesne težine uzrokuju klozapin i olanzapin, a najmanje ziprasidon i aripiprazol.

Utjecaj antidepressiva na tjelesnu težinu

Povećanje tjelesne težine također je signifikantan problem kod kratkoročne i dugoročne primjene antidepressiva u terapiji. Pokazuje se da triciklički antidepressivi (TCA) i inhibitori monoaminoksidaze (IMAO) uzrokuju najveće povećanje tjelesne težine i češće nego selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPP_S-i) te novije generacije antidepressiva. Mirtazapin se u vezi s pitanjem relativnog rizika od povećanja tjelesne težine svrstava između TCA i SIPP_S-a, dok je bupropion jedini noviji antidepressiv koji se povezuje sa smanjenjem tjelesne težine (32). Svi antidepressivi zajedno kao skupina lijekova više utječu na povećanje tjelesne težine u općoj populaciji, budući da je to najpropisivanija skupina psihofarmaka jer su depresivni i anksiozni poremećaji u kojima se primjenjuju ovi lijekovi puno učestaliji u općoj populaciji (10 – 40%) nego shizofrenija i bipolarni poremećaj (1%) u kojima se primjenjuju antipsihotici i stabilizatori raspoloženja. Tako prosječno povećanje tjelesne težine kod primjene antidepressiva u iznosu od 1 do 3 kg kod 10 – 40% populacije ima veći efekt nego prosječno povećanje tjelesne težine kod primjene antipsihotika u iznosu od 5 do 10 kg kod 1% populacije oboljelih od shizofrenije i bipolarnog poremećaja (44). U početku primjene antidepressiva kod liječenja depresivnih poremećaja kliničari su bili oduševljeni njiho-

vim učinkom, a nuspojava poput povećanja tjelesne težine bila je previđena, to više što je kod većine bolesnika s melankoličnom tipičnom kliničkom slikom depresije, koja ide sa smanjenjem apetita i smanjenjem tjelesne težine, povećanje tjelesne težine čak bilo i poželjno. Studije s trazodonom pokazuju prosječno povećanje tjelesne težine od 0,5 do 1,1 kg (8, 42). Bupropion je možda jedini od antidepresiva koji pokazuje smanjenje tjelesne težine: zabilježen je gubitak od 3 do 4,4 kg (45 – 48). Od novijih generacija antidepresiva najveći potencijal za povećanje tjelesne težine pokazuje mirtazapin (49). Iako je kod fluoksetina zamijećen rani anorektični efekt, zaključeno je da je on tranzitoran te da kod duže primjene također dovodi do povećanja tjelesne težine (50).

Utjecaj stabilizatora raspoloženja na tjelesnu težinu

Povećanje tjelesne težine često je i kod primjene antiepileptika kao stabilizatora raspoloženja i litija. Ovi se lijekovi najčešće primjenjuju u liječenju bipolarnog poremećaja i shizoafektivnog poremećaja. Povećanje tjelesne težine kod ove skupine lijekova podjednako je kao i kod antipsihotika, a veće nego kod antidepresiva. Na-valproat uzrokuje najveći porast, a slijedi ga litij. Kod novijeg antiepileptika topiramata koji ima i neka svojstva stabilizatora raspoloženja zabilježen je gubitak tjelesne težine od 16 do 20,5% od početne prije tretmana tim lijekom. Topiramata se pokazao jako učinkovitim lijekom u redukciji tjelesne težine, ali nije dobio odobrenje (indikaciju) za liječenje psihičkih poremećaja. Prema kliničkim studijama, lamotrigin može uzrokovati smanjenje tjelesne težine do 2 kg i povećanje do 0,6 kg te se smatra neutralnim u pogledu promjene tjelesne težine (51, 52). Karbamazepin u studijama pokazuje neutralnost u promjeni tjelesne težine (53, 54). S litijem je u naturalističkim praćenjima zabilježeno povećanje tjelesne težine kod 20% bolesnika u prosjeku za 10 i više kg (55). Litij je najstariji stabilizator raspoloženja koji se primjenjuje u kliničkoj praksi od 1950-ih godina i o njemu ima najviše podataka iz literature. Ipak, uzrokuje manji porast tjelesne težine nego valproat i olanzapin.

Liječenje bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i psihijatrijskim poremećajem

Nefarmakološko liječenje i intervencije

Bolesnici s komorbiditetom debljine i psihijatrijskog poremećaja imaju problema u prihvaćanju i pridržavanju uputa o smanjenju tjelesne težine zbog same prirode bolesti. Bolesnici koji se teško nose s debljinom i povećanom tjelesnom težinom skloniji su neuzimanju propisane terapije ili njezinu prekidu, osobito one koja pridonosi povećanju tjelesne težine, što vodi u relaps i pogoršanje osnovne bolesti. Biheviorna terapija kod bolesnika s depresijom preporučuje liječenje depresije prije uključivanja u program gubitka tjelesne težine, jer sama priroda bolesti interfe-

rira s mogućnošću bolesnikova uključivanja u program. S druge strane, dokazano je da uspješan tretman liječenja debljine vodi signifikantnom poboljšanju raspoloženja (56). Bolesnici s anksioznim poremećajima kod uključivanja u programe pojačane fizičke aktivnosti mogu osjetiti tjelesne senzacije tijekom vježbanja, npr., lupanje srca i nedostatak zraka, što ih može dodatno uznemiriti i pojačati anksioznost. Zato kod njih treba jačinu fizičke aktivnosti postupno povećavati kako bismo se uvjerali da će se frekvencija rada srca i frekvencija disanja vratiti na normalne vrijednosti nakon prestanka vježbanja. Također im treba davati potporu i savjetovati da izbjegavaju ponašanja koja vode povećanju anksioznosti kao što su samoinicijativna vaganja tjelesne težine ili bilježenja podataka o tjelesnoj težini ili unosu hrane. Kod bolesnika sa shizofrenijom edukacija o zdravom načinu života, instrukcije i intervencije na tom planu moraju uvijek prethoditi eventualnoj promjeni ili zamjeni antipsihotika u terapiji ili uvođenju antipsihotika s nižim rizikom od povećanja tjelesne težine ili lijekova za njezino smanjenje.

Farmakološko liječenje

Promjena ili dodavanje antipsihotika s nižim rizikom jedna je od mogućih opcija u redukciji kardiovaskularnih i drugih rizika koje sa sobom nosi povećana tjelesna težina. Ziprasidon u dozi od 40 do 160 mg na dan vodi smanjivaju BMI-ja od 35,1 do 32,8 kg/m², aripiprazol u dozi od 5 do 30 mg na dan od 35,1 do 34,9 kg/m². Aripiprazol i ziprasidon među antipsihoticima pokazuju najjači efekt smanjenja tjelesne težine kad se dodaju drugim antipsihoticima (57). Kada u terapiji zamjena postojećeg antipsihotika za antipsihotik s manjim potencijalom za povećanje tjelesne težine nije opcija, mogu se postojećoj antipsihotičkoj terapiji dodati lijekovi koji će djelovati protiv povećanja težine, odnosno kojima će se prevenirati kardiometaboličke nuspojave izazvane antipsihoticima. To su metmorfin koji u prosjeku smanjuje težinu za -2,94 kg, d-fenfluramin (-2,60 kg), sibutramin (-2,56 kg), topiramata (-2,52 kg), reboksetin (-1,90 kg) (58, 59). Terapija amantadinom, dekstroamfetaminom, famotidinom, fluoksetinom, fluvoksaminom, nizatidinom, orlistatom, fenilpropanolaminom i rosiglitazonom nije pokazala bolji učinak nad placebom (58, 59). Metformin je najučinkovitiji lijek za redukciju tjelesne težine (-3,17 kg) u usporedbi s placebom. Još nije jasno dokazano je li primjena metformina u prevenciji efikasnija kad se daje istodobno s početkom primjene atipičnog antipsihotika koji ima potencijal povećanja tjelesne težine ili kad se u terapiju uključi nakon što se povećanje tjelesne težine i registrira (60). Lijekovi odobreni za indicaciju smanjenja tjelesne težine, koji djeluju preko receptora i neurotransmitera u središnjemu živčanom sustavu te smanjuju apetit, agoniziraju 5HT_{2c}-receptore (lorkazerin, fentermin, topiramata s produljenim otpuštanjem, naltrekson, bupropion) ili smanjuju apsorpciju masti iz crijeva (orlistat), mogu se rabiti samo kao dodatna (adjuvantna) terapija uz primarnu intervenciju promjene ponašanja (61 – 63).

Zaključak

Stigma, negativna diskriminacija i nizak socioekonomski status kod psihijatrijskih bolesnika s povećanom tjelesnom težinom te negativni simptomi kao što su socijalna izoliranost, povlačenje od okoline i apatija onemogućuju bolesnika u motiviranosti i brizi za održavanje normalne tjelesne težine. To psihijatrijskog bolesnika onemogućava da pazi na pravilnu i zdravu prehranu i provodi adekvatnu tjelesnu ak-

tivnost te traži stručnu medicinsku pomoć vezanu za osnovnu psihičku bolest od koje boluje i vezanu uz druge tjelesne bolesti i probleme. Loša briga o vlastitom zdravlju i liječenju svoje bolesti, loše zdravstvene navike, deficit u kognitivnom funkcioniranju, rezidualna psihotična simptomatika i zlorabavanje sredstava ovisnosti ograničavaju učinkovitost promjene stila života i životnih navika koje vode k redukciji tjelesne težine.

LITERATURA

- Barry D, Pietrzak RH, Petry NM. Gender differences in associations between body mass index and DSM-IV mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Ann Epidemiol* 2008;18:458–66. DOI: 10.1016/j.annepidem.2007.12.009.
- Baumeister H, Härter M. Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:1155–64.
- Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med* 2008;70:288–97. DOI:10.1097/PSY.0b013e3181651651.
- Scott KM, Bruffaerts R, Simon GE i sur. Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:192–200.
- Kaplan HI, Kaplan HS. The psychosomatic concept of obesity. *J Nerv Ment Dis* 1957;125:181–201.
- Greeno CG, Wing RR. Stress-induced eating. *Psychol Bull* 1994;115:444–64.
- Bornstein SR, Schuppenies A, Wong ML, Licinio J. Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene-environment interactions. *Mol Psychiatry* 2006;11:892–902.
- John U, Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U. Relationships of psychiatric disorders with overweight and obesity in an adult general population. *Obes Res* 2005;13:101–9.
- Kalarchian MA, Marcus MD, Levine MD i sur. Psychiatric disorders among bariatric surgery candidates: relationship to obesity and functional health status. *Am J Psychiatry* 2007;164:328–34, quiz 374.
- Hommel P, Casey D, Allison DB. Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia, 1987-1996. *Schizophr Res* 2002;55:277–84.
- Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11–53.
- Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36:239–45.
- Goff DC, Heckers S, Freudenreich O. Schizophrenia. *Med Clin North Am* 2001;85:663–89.
- Osby U, Correia N, Brandt L i sur. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21–8.
- Ziedonis D, Williams JM, Smelson D. Serious mental illness and tobacco addiction: a model program to address this common but neglected issue. *Am J Med Sci* 2003;326:223–30.
- Weiden PJ, Allison DB, Mackell JA i sur. Obesity as a Risk Factor for Antipsychotic Noncompliance. Arlington, Va: American Psychiatric Association; 2000. Dostupno na: <http://www.health.am/psy/obesity-in-schizophrenia/>. Datum pristupa: 9. 1. 2018.
- Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Edinburgh, Scotland: E. & S. Livingston; 1919.
- Thakore JH. Metabolic syndrome and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005 Jun;186:455–6.
- Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sci* 2004;74:1999–2008.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest* 2003;111:1444–51.
- Wang GJ, Volkow ND, Logan J i sur. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001;357:354–7.
- Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF i sur. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 2000;32:1–112.
- Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA i sur. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:519–26.
- Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. From the Cover: antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:3456–9.
- Deng C, Weston-Green K, Huang XF. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1–4. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.11.009.
- Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011;17:97–107. DOI: 10.1016/j.molmed.2010.10.010.
- Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY i sur. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med* 2013;368:1594–1602. DOI: 10.1056/NEJMoa1214530.
- Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:28–33.
- Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004;363:2063–72.
- Pijl H, Meinders AE. Body weight changes as an adverse effect of drug treatment. *Mechanisms and Manage. Drug Saf* 1996;14:329–42.

31. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics in weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(Suppl. 1):83–96.
32. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psych* 2000;61:37–41.
33. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neuro Sci* 1997;24:240–4.
34. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG i sur. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psych* 1994;14:170–9.
35. Chengappa KNR, Levine J, Rathore D, Parepally H, Atzert R. Long term effects of topiramate on bipolar mood instability, weight change and glycemic control: a case-series. *Eur Psych* 2001;16:186–90.
36. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3–16.
37. Leucht S, Cipriani A, Spineli L i sur. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3.
38. Cohen S, Glazewski R, Khan S, Khan A. Weight gain with risperidone among patients with mental retardation: effect of calorie restriction. *J Clin Psychiatry* 2001;62:114–6.
39. Russell JM, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15:537–5.
40. Ganguli R, Brar JS, Ayrton Z. Weight gain over 4 months in schizophrenia patients: a comparison of olanzapine and risperidone. *Schiz Res* 2001;49:261–7.
41. Barak Y. No weight gain among elderly schizophrenia patients after 1 year of risperidone treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63:117–9.
42. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatrica Scand* 2000;101:416–32.
43. Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K i sur. Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv* 2002;53:842–7.
44. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*, 8. izd. Williams & Wilkins: Baltimore, MD, 1998.
45. Chouinard G. Bupropion and amitriptyline in the treatment of depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1983;44:121–9.
46. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM i sur. Bupropion SR versus placebo for weight loss in obese patients with depressive patients. *Obes Res* 2002;10:1049–56.
47. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K i sur. Bupropion SR enhances weight loss: a 48 week double blind placebo controlled trial. *Obes Res* 2002;10:633–41.
48. Gardner E. Effect of Bupropion on weight in patients intolerant to previous antidepressants. *Current Therapeutic Res* 1984;35:188–99.
49. Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M i sur. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:1303–7.
50. Harvey BH, Bouwer CD. Neuropharmacology of paradoxical weight gain with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:90–7.
51. Luef G, Abraham I, Trinka E i sur. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001;56:565–6.
52. Ginsberg DL. Practical approaches to antidepressant induced weight gain. Poster presented at the 156th annual meeting of the American Psychiatric Association in May 2003, San Francisco, CA, USA.
53. Lampl Y, Eshel Y, Rapaport A, Sarova-Pinhas I. Weight gain, increased appetite, and excessive food intake induced by carbamazepine. *Clin Neuropharm* 1991;14:251–5.
54. Luef G, Abraham I, Haslinger M i sur. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of Carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol* 2002;249:835–41.
55. Baptista T, Tenaud L, Contreras Q i sur. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:35–44.
56. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry* 2003;54:330–7.
57. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A i sur. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2014;40:1385–403. DOI: 10.1093/schbul/sbu030.
58. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1520–30. DOI: 10.1038/npp.2010.21.
59. Maayan L, Correll CU. Management of antipsychotic-related weight gain. *Expert Rev Neurother* 2010;10:1175–200. DOI: 10.1586/ern.10.85.
60. Correll CU, Sikich L, Reeves G, Riddle M. Metformin for antipsychotic related weight gain and metabolic abnormalities: when, how long and for whom? *Am J Psychiatr* 2013;170:947–52. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13060771.
61. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM i sur. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129:S102–S38. DOI: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
62. Ryan D. The pharmacological and surgical management of adults with obesity. *J Fam Pract* 2014;63:S21–S6.
63. Aronne LJ. Evolving directions in obesity management. *J Fam Pract* 2014;63:S27–S33.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. prim. dr. sc. Miroslav Herceg, dr. med.
Zavod za psihotične poremećaje
Klinika za psihijatriju Vrapče
Bolnička cesta 32, 10090 Zagreb
e-mail: miroslav.herceg@bolnica-vrapce.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

28. 11. 2017./November 28, 2017

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

8. 1. 2018./January 8, 2018

