

# Farmakološke mogućnosti liječenja poremećaja prehrane

---

Šumak, Sandra

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:232470>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SANDRA ŠUMAK

FARMAKOLOŠKE MOGUĆNOSTI  
LIJEČENJA POREMEĆAJA PREHRANE

*DIPLOMSKI RAD*

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Veliko hvala mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći tijekom izrade diplomskog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji, prijateljima i dečku. Vaša ljubav, razumijevanje i neizmjerena podrška dali su mi snagu i motivaciju tijekom studiranja. Hvala vam što ste vjerovali u mene i omogućili mi da ostvarim svoje ciljeve.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. DEFINICIJA I ZNAČAJ POREMEĆAJA PREHRANE .....	1
1.2. ETIOLOGIJA.....	2
1.2.1. BIOLOŠKI ČIMBENICI .....	2
1.2.2. PSIHOLOŠKI ČIMBENICI.....	3
1.2.3. SOCIJALNI ČIMBENICI.....	4
1.3. VRSTE POREMEĆAJA PREHRANE.....	6
1.3.1. ANOREKSIJA NERVOZA .....	7
1.3.2. BULIMIJA NERVOZA .....	8
1.3.3. POREMEĆAJ KOMPULZIVNOG PREJEDANJA .....	9
1.4. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI .....	10
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	13
3. MATERIJALI I METODE .....	14
4. REZULTATI.....	15
4.1. NEUROBIOLOŠKA OSNOVA REGULACIJE PREHRAMBENOG PONAŠANJA	15
4.1.1. REGULACIJA UZIMANJA HRANE .....	16
4.1.2. ULOGA INTERNEURONA.....	18
4.1.3. ULOGA HORMONA .....	19
4.1.4. ULOGA NEUROTRANSMITERA.....	21
4.1.5. ULOGA NEUROPEPTIDA.....	22
4.2. FARMAKOTERAPIJA POREMEĆAJA PREHRANE .....	23
4.2.1. SEROTONINSKA STRATEGIJA .....	23
4.2.2. KATEHOLAMINSKA STRATEGIJA.....	28
4.2.3. GLUTAMATNA STRATEGIJA .....	32

4.2.4. OPIOIDNA STRATEGIJA.....	35
4.2.5. NOVE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI.....	37
5. RASPRAVA.....	41
5.1. PREGLED OSTALIH TERAPIJSKIH PRISTUPA.....	41
5.1.1. PSIHOTERAPIJA.....	41
5.1.2. KOMBINIRANA TERAPIJA.....	43
5.1.3. BOLNIČKO LIJEČENJE .....	43
6. ZAKLJUČCI.....	45
7. POPIS KRATICA .....	47
8. LITERATURA.....	49
9. SAŽETAK/SUMMARY.....	59

# 1. UVOD

## 1.1. DEFINICIJA I ZNAČAJ POREMEĆAJA PREHRANE

Kvantitativno i kvalitativno uravnotežena prehrana ključna je za normalan rast i razvoj ljudi, posebice adolescenata. Unošenje dovoljne količine makronutrijenata (bjelančevine, masti, ugljikohidrati), mikronutrijenata (vitamini, minerali) i vode je potrebno ne samo za optimalno fiziološko funkcioniranje organizma, već i za psihološko stanje osoba. Bilo kakvo odstupanje od optimalnog rezultata niza poremećaja, kao što su poremećaji prehrane (Pranić i sur., 2023).

Poremećaji prehrane su jedan od vodećih psihijatrijskih poremećaja popraćeni nizom psiholoških i fizioloških komorbiditeta. Kao rezultat niskog samopoštovanja te iskrivljene slike o vlastitom tijelu, osobe primjenjuju restriktivne dijetete ili prekomjerni unos hrane (Hirst i sur., 2017).

Najpoznatiji poremećaji prehrane su anoreksija nervoza (AN), bulimija nervoza (BN) te kompulzivno prejedanje (engl. *binge eating disorder*, BED). Temeljna karakteristika anoreksije je izgladnjivanje, odnosno namjerno gubitak tjelesne težine. Bulimiju karakterizira unos veće količine hrane koja se potom namjerno izbacuje iz organizma zbog straha od povećanja tjelesne mase (Sambol i Cikač, 2015). Poremećaj kompulzivnog prejedanja je, u usporedbi s anoreksijom i bulimijom, relativno novokategoriziran psihijatrijski poremećaj. Opisan je kao prekomjerno unošenje hrane u kratkom vremenu, a nije uzrokovano gladi. Potaknuto je stresom ili drugim negativnim emocionalnim doživljajem, a popraćeno posljedičnim osjećajem krivnje. Uzroci spomenutih poremećaja leže u nizu psiholoških, socijalnih te bioloških faktora, a liječenje obuhvaća psihoterapijski i/ili medikamentozni pristup.

Iako su poremećaji prehrane česti i imaju ozbiljne posljedice, o njima se rijetko otvoreno raspravlja, djelomično zbog stigmatizacije mentalnih bolesti i pogrešnih uvjerenja o njihovim uzrocima i načinima liječenja. Značajan faktor u nastanku ovih poremećaja predstavljaju društveni pritisci i nerealni ideali ljepote. Nedostatak informiranosti među populacijom te stigmatizacija osoba koje pate od poremećaja prehrane često uzrokuju odgađanje dijagnoze i početka liječenja, što povećava rizik od dugotrajnih komplikacija i povećane smrtnosti (Hirst i sur., 2017).

## 1.2. ETIOLOGIJA

Još uvijek nisu u potpunosti poznati i razjašnjeni uzroci poremećaja hranjenja. Razvoj ovih poremećaja može se promatrati kao proces koji se sastoji od tri faze. Prva faza obuhvaća razdoblje od rođenja do pojave prvih znakova ponašanja koji predstavljaju rizik za razvoj poremećaja. Tijekom tog razdoblja, osoba može biti izložena čimbenicima koji potiču razvoj poremećaja. Ovi čimbenici, iako se javljaju prije pojave poremećaja, značajno doprinose povećanju rizika. Druga faza pokriva razdoblje od pojave rizičnih ponašanja do potpunog razvoja poremećaja. U većini slučajeva, dijeta je često ta koja prethodi anoreksiji i bulimiji. U ovoj fazi, stresni događaji, zajedno s dijetom, mogu dodatno povećati rizik. Kada se poremećaj razvije, interakcija čimbenika koji ga održavaju i zaštitnih mehanizama određuje hoće li stanje postati kronično ili će imati prolazni karakter. Čimbenici iz prve faze mogu se podijeliti u tri kategorije: biološki, psihološki i socijalni (Tomba i sur., 2024).

Također se smatra da osobe s poremećajima u prehrani posjeduju biološke ili genetske predispozicije koje se aktiviraju kroz utjecaje iz okoliša, poput sociokulturnih i psihosocijalnih čimbenika, što se često opisuje kao interakcija između gena i okoliša (Gaete i López, 2020).

Razumijevanje rizičnih čimbenika omogućava rano prepoznavanje osoba s visokim rizikom, što osigurava pravovremeno provođenje prilagođenih preventivnih mjera. Programi prevencije i rane intervencije mogu pomoći u sprječavanju napredovanja od rizičnih stanja do poremećaja koji zadovoljavaju pune dijagnostičke kriterije (Bailey i sur., 2014).

### 1.2.1. BIOLOŠKI ČIMBENICI

Biološki čimbenici važan su faktor u razvoju poremećaja hranjenja, posebno kroz genetsku predispoziciju, spol i promjene tijekom starenja (Pranić i sur., 2023).

Genetska istraživanja sve više potvrđuju važnost nasljednih faktora u nastanku poremećaja poput anoreksije i bulimije. Obiteljske studije pokazuju da osobe čiji su članovi obitelji bolovali od poremećaja hranjenja imaju znatno veći rizik za razvoj istih. Studije na blizancima također su potvrdile ovaj nalaz, učestalost anoreksije kod dvojajčanih blizanaca iznosi 5 %, dok je kod jednojajčanih čak 56 %. Ovaj podatak upućuje na snažan utjecaj genskih faktora, a istraživanja na posvojenim blizancima koji su odrastali u različitim okruženjima dodatno potvrđuju ovu povezanost (Bulik i sur., 2022).

Međutim, činjenica da incidencija poremećaja hranjenja nije 100 %-tna, čak ni kod jednojajčanih blizanaca, sugerira da uz gensku predispoziciju značajnu ulogu imaju i okolišni faktori.

Biološki čimbenici, poput promjena tijekom puberteta, dodatno povećavaju rizik, osobito kod djevojaka. Pubertet donosi čitav niz hormonalnih i tjelesnih promjena koje mogu izazvati nezadovoljstvo vlastitim izgledom, osobito zbog porasta tjelesne mase i razvoja sekundarnih spolnih obilježja, što kod djevojaka često dovodi do pokušaja regulacije tjelesne težine kroz dijetu. Nasuprot tome, mladići doživljavaju promjene koje ih približavaju društveno prihvaćenom idealu muškog tijela, čime je rizik za razvoj poremećaja hranjenja kod njih manji (Pranić i sur., 2023).

Spol također ima važnu ulogu, jer preko 90 % oboljelih od poremećaja hranjenja čine žene, dok su muškarci zastupljeni u samo 5-10 % slučajeva. Iako točni razlozi za ovu razliku nisu potpuno jasni, biološki i društveni faktori, poput pritiska na izgled i hormonalnih promjena, smatraju se ključnima.

Također, sklonost ka dijetama u adolescenciji često ima složene uzroke. Tijekom tog razdoblja, naglasak se stavlja na izgled, a mršavost se povezuje s ljepotom i samopoštovanjem. Djevojke koje prolaze kroz pubertet često počinju s dijetama kako bi kontrolirale težinu, dok se dijeta može koristiti i kao način za vraćanje osjećaja samokontrole u emocionalno izazovnom razdoblju adolescencije (Barakat i sur., 2023).

### 1.2.2. PSIHOLOŠKI ČIMBENICI

Psihološki čimbenici koji doprinose razvoju poremećaja prehrane predstavljaju najbrojniju i najbolje istraženu skupinu. Osobe s poremećajem prehrane često posjeduju specifične osobine ličnosti koje su prisutne i prije samog nastanka poremećaja, poput perfekcionizma, stroge samokontrole, niskog samopouzdanja, pretjerane osjetljivosti u društvenim situacijama i loše tolerancije na frustraciju. Ove osobine ne samo da povećavaju rizik od razvoja poremećaja, već mogu utjecati i na težinu simptoma, uspješnost liječenja te na rizik od ponovne pojave poremećaja (Sancho i sur., 2008).

Ključni psihološki čimbenik u razvoju poremećaja prehrane je nezadovoljstvo vlastitim tijelom, koje je posebno izraženo u adolescenciji. Ovaj čimbenik može biti snažan pokazatelj rizika za razvoj poremećaja hranjenja, osobito kod djevojaka. Nezadovoljstvo vlastitim izgledom često



dovodi do provođenja dijeta, što postaje način kontrole nad vlastitim tijelom, ali i pokušaj suzbijanja depresivnog raspoloženja. Studije su pokazale visoku povezanost depresije i poremećaja hranjenja, osobito kod mladih žena, te su emocionalne poteškoće poput anksioznosti i depresije česti okidači za razvoj ovih poremećaja (Barakat i sur., 2023).

Perfekcionizam također može pridonijeti razvoju i održavanju poremećaja. Osobe koje teže ka savršenstvu često postavljaju nerealno visoke standarde za vlastiti izgled, što ih čini podložnijima. S druge strane, nisko samopoštovanje dodatno povećava vjerojatnost za razvoj ovih poremećaja, jer osobe s niskim osjećajem vlastite vrijednosti češće pribjegavaju dijetama i ponašanjima koja uključuju prekomjernu kontrolu nad tjelesnom težinom (Rohde i sur., 2014; Canals i Arija Val, 2022).

Osim toga, poremećaji poput teške depresije i opsesivno-kompulzivnog poremećaja često se javljaju i mogu prethoditi razvoju bulimije, anoreksije ili drugih oblika poremećaja prehrane. Povezanost između ovih poremećaja može biti posljedica zajedničkih genskih i okolišnih čimbenika, ali i promjena u prehranbenim navikama koje proizlaze iz emocionalnih teškoća (Hofer i sur., 2018; Godart i sur., 2015).

### 1.2.3. SOCIJALNI ČIMBENICI

Okolina značajno oblikuje pojedinca i njegov pogled na svijet. Ipak, često postavlja standarde i ideale koje ljudi usvajaju i primjenjuju u svom životu. Društveni stavovi imaju ključnu ulogu tijekom adolescencije, kada mladi još nisu potpuno izgradili svoja uvjerenja. U tom periodu, socijalno okruženje ima snažan utjecaj na njihove odluke i ponašanja (Pranić i sur., 2023).

### UTJECAJ OBITELJI

Obitelj ima važnu ulogu u formiranju pojedinca od najranijih godina života. Nedostatak emocionalne podrške i pretjerana kontrola od strane roditelja mogu povećati rizik za razvoja poremećaja prehrane. Prema mišljenju stručnjaka, poremećaji u prehrani često su povezani s određenim obiteljskim dinamikama, načinima odgoja te traumatičnim događajima iz djetinjstva (Sović i sur., 2013).

Karakteristike obiteljskog okruženja i načini odgoja vrlo su bitni (Bould i sur., 2015). Na primjer, pretjerana zaštitnička nastrojenost, rigidna pravila i postavljanje nerealnih očekivanja prema djeci mogu biti povezani s većim rizikom za razvoj tih poremećaja. Osim toga, roditelji

koji imaju negativan stav prema prekomjernoj tjelesnoj masi, nezadovoljni su svojim tijelom ili su se borili s poremećajima prehrane ili drugim mentalnim poremećajima, mogu dodatno stvarati pritisak kod svoje djece (Canals i sur., 2009; Bould i sur., 2014). Obiteljska prihvaćenost i ljubav, pružani od najranijih godina, imaju značajan utjecaj na oblikovanje ličnosti i ponašanja u odrasloj dobi (Repovečki i sur., 2020).

## UTJECAJ VRŠNJAKA

Unutar psihosocijalnih čimbenika, odnos s vršnjacima može imati značajnu ulogu u razvoju poremećaja prehrane (Mehl i sur., 2019).

Svaki adolescent teži društvenom prihvaćanju, a fizički izgled igra ključnu ulogu u tome. U toj fazi života, izgled se često koristi kao glavni kriterij za vrednovanje sebe i drugih (Repovečki i sur., 2020). Kritike i komentari vršnjaka o tjelesnom izgledu mogu dovesti do nezadovoljstva tijelom, što može indirektno izazvati poremećaje prehrane. Djeca s viškom kilograma često proživljavaju kritike na intenzivniji i negativniji način nego njihovi vršnjaci s normalnom tjelesnom masom. Društveni pritisak za postizanje mršavosti, posebno kada se kombinira s visokim indeksom tjelesne mase (ITM) može dovesti do restriktivnih dijeta i povećati rizik od poremećaja prehrane (Bould i sur., 2016).

## UTJECAJ MEDIJA

Društvene mreže imaju značajan utjecaj na mentalno zdravlje korisnika, naročito mladih ljudi koji se već osjećaju neshvaćeno i ranjivo u svojoj sredini (Obeid i sur., 2018).

Mediji su uključeni u oblikovanje idealnih slika ljepote koje društvo nameće, a uz to promoviraju i nerealne standarde, poput ekstremno mršavih figura kod žena. Takvi idealizirani standardi mogu ozbiljno utjecati na samopouzdanje i načine na koje mladi sebe percipiraju (Neumark-Sztainer i sur., 2011; Powell i sur., 2018). Kada se stvarni izgled razlikuje od prikazanih ideala, može doći do povećane zabrinutosti zbog vlastitog tijela, što može dugoročno uzrokovati nezadovoljstvo, jer se stvarna slika tijela često iskrivljuje u odnosu na idealizirane norme. Dodatno, ovo nezadovoljstvo može pridonijeti razvoju poremećenih prehrambenih navika i izazvati ozbiljne emocionalne i psihičke probleme (Cohen i sur., 2017; Hoare i sur., 2019).

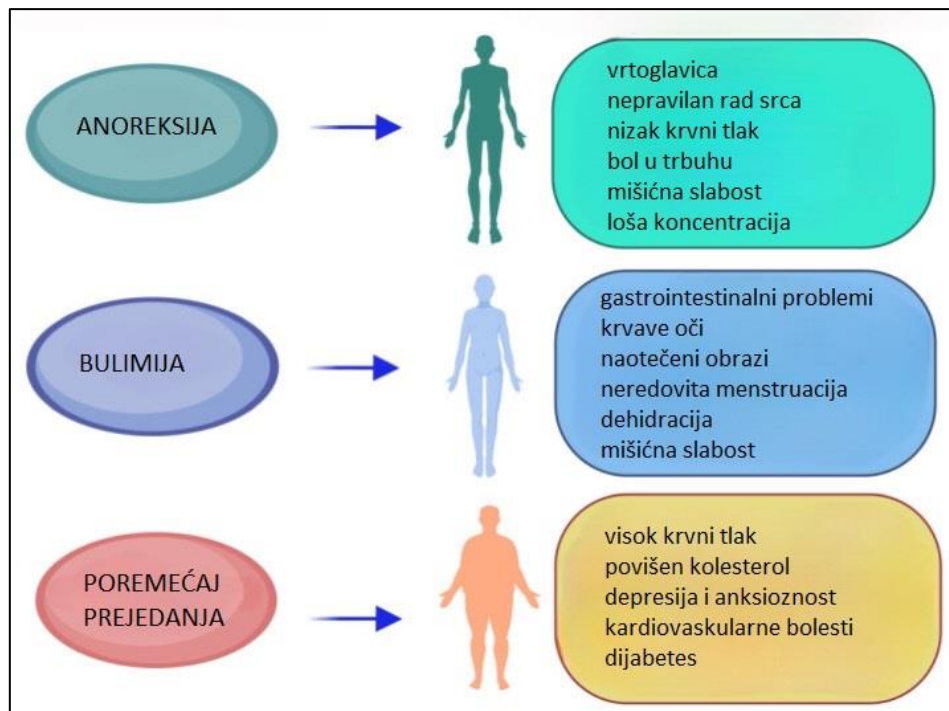
Mediji ne samo da pružaju informacije o tome kako kontrolirati tjelesnu masu putem dijeta i vježbanja, već također mogu stvoriti okruženje koje potiče prekomjernu konzumaciju hrane (Saul i sur., 2022). Istraživanja su dokazala da je izloženost ljudi, posebice adolescenata medijima i raznim popularnim časopisima povećala zabrinutost oko vlastitog izgleda i broj oboljelih od poremećaja prehrane (Repovečki i sur., 2020).

### **1.3. VRSTE POREMEĆAJA PREHRANE**

Poremećaji hranjenja predstavljaju kompleksne bolesti povezane s nepravilnim prehranbenim ponašanjem, koje mogu negativno utjecati na biološko, psihološko i socijalno zdravlje te funkcioniranje oboljelih (Tan i sur., 2022).

Prema 5. izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (DSM-V), poremećaji hranjenja uključuju anoreksiju nervozu, bulimiju nervozu, poremećaj kompulzivnog prejedanja i druge specifične ili nespecifične poremećaje hranjenja (Slika 1.) (<https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>).

Većina istraživanja i kliničkog rada usmjerena je na anoreksiju nervozu, bulimiju nervozu i poremećaj prejedanja. Ovi poremećaji hranjenja često uključuju intenzivnu preokupaciju vlastitim izgledom, tjelesnom težinom i hranom, što može rezultirati opasnim prehranbenim navikama s negativnim posljedicama na prehranu, rast i razvoj mladih ljudi (Tan i sur., 2022).



**Slika 1.** Tri glavna poremećaja prehrane i njihovi simptomi kod ljudi (preuzeto i prilagođeno prema <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10379623/>).

### 1.3.1. ANOREKSIIJA NERVOZA

Anoreksija nervoza jedan je od najčešćih kroničnih poremećaja prehrane među adolescentima. Ovaj poremećaj uključuje izbjegavanje hrane, strogo ograničavanje unosa hrane ili konzumiranje vrlo malih količina samo odabranih namirnica. Oboljeli od anoreksije nervoze iskrivljeno percipiraju vlastito tijelo, vjerujući da imaju prekomjernu tjelesnu težinu, iako je stvarnost potpuno suprotna. Opsjednuti su tjelesnim izgledom i odnosom prema hrani, a zbog intenzivnog straha od debljanja pridržavaju se radikalnih dijeta i vježbaju do iznemoglosti (Pranić i sur., 2023).

Temeljni simptom anoreksije nervoze prema dijagnostičkim kriterijima 11. verzije Međunarodne statističke klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (ICD-11) je niska tjelesna težina, što je definirano kao ITM manji od 18,5 kg/m<sup>2</sup> kod odraslih (Costandache i sur., 2023). Ostali ključni simptomi su intenzivan strah od debljanja, poricanje ozbiljnosti niske tjelesne težine i poremećena slika o tijelu. Ova stanja dovode do ponašanja koja onemogućavaju povratak na normalnu tjelesnu masu (<https://icd.who.int/en>).

Postoje dva podtipa anoreksije nervoze: restriktivni podtip te podtip prejedanja i „čišćenja“. Restriktivni podtip primarno se definira kao gubitak tjelesne mase postignut ekstremnim ograničenjima u prehrani (dugotrajni post, preskakanje obroka ili strogo ograničenje kalorijskog unosa) i/ili intenzivnom tjelovježbom. Nasuprot tome, podtip prejedanja i „čišćenja“ uključuje redovite epizode prejedanja i/ili „čišćenja“, poput samoizazvanog povraćanja, zlorabe laksativa ili diuretika, s ciljem eliminacije unesene hrane. Osobe s anoreksijom mogu prelaziti iz jednog podtipa u drugi, pri čemu je prijelaz iz restriktivnog u purgativni obrazac češći (Mitchell i Peterson, 2020).

Pacijenti s dijagnozom AN-e često su suočeni s brojnim drugim medicinskim i psihološkim problemima. Česti istovremeni psihijatrijski poremećaji uključuju anksiozne poremećaje, prisutne kod 25 % do 75 % oboljelih te opsesivno-kompulzivni poremećaj i zlorabu alkohola ili ovisnost, koji pogađaju 15 % do 29 %, odnosno 9 % do 25 % osoba s anoreksijom (Zipfel i sur., 2015). Osim tih problema, dugotrajna pothranjenost, izgladnjivanje i niska tjelesna težina mogu uzrokovati širok spektar medicinskih komplikacija, uključujući amenoreju, nesvjesticu, vrtoglavicu i dehidraciju (Mathisen i sur., 2018). Zbog poremećaja cirkulacije, često se primjećuju plavičasti i hladni ekstremiteti. Gastrointestinalne tegobe, poput bolova u želucu, žgaravice i erozije zubne cakline, često su prisutne, osobito kod namjernog povraćanja.

Iako je anoreksija češća kod ženskog spola, također se može javiti i u muškoj populaciji. Vrhunac početka bolesti u oba spola je između 15. i 19. godine života, iako recentne studije ukazuju na rastuću učestalost kod mlađih osoba, ispod 15 godina (Neale i Hudson, 2020).

Ovaj poremećaj može biti fatalan, s visokom stopom smrti u usporedbi s drugim mentalnim poremećajima. Osobe s anoreksijom suočene su s velikim rizikom od smrti uslijed medicinskih komplikacija povezanih s ekstremnim gladovanjem. Također, samoubojstvo je drugi najčešći uzrok smrti među ljudima s dijagnozom anoreksije nervoze (Van Eeden i sur., 2021).

### 1.3.2. BULIMIJA NERVOZA

Bulimija nervoza je kronični psihički poremećaj koji se očituje ponavljajućim epizodama prejedanja, najčešće visokokalorične i nezdrave hrane unutar kratkog vremenskog razdoblja, obično oko dva sata. Nakon toga slijedi "čišćenje" putem samoizazvanog povraćanja ili upotrebe lijekova poput laksativa i diuretika. Osobe s BN-om često razviju sposobnost voljnog povraćanja bez dodatnih podražaja, iako se "čišćenje" može vršiti i zlorabom drugih

metoda. "Čišćenje" uključuje kompenzacijsko ponašanje, a najčešće je cilj sprječavanje debljanja (Baenas i sur., 2023).

Oboljeli mogu imati normalnu ili prekomjernu tjelesnu težinu, što otežava pravovremeno prepoznavanje poremećaja. Ovaj poremećaj također uključuje distorziju slike tijela, pri čemu je prejedanje popraćeno osjećajem gubitka kontrole nad unosom hrane (Livazović i Mudrinić, 2017).

Bulimija nervoza može uzrokovati niz ozbiljnih medicinskih komplikacija. Jedna od čestih manifestacija je Russellov znak, žuljevi na stražnjoj strani ruke uzrokovani ponovljenim kontaktom ruke sa zubima prilikom izazivanja povraćanja. Endokrine komplikacije uključuju neredovitu menstruaciju, a u nekim slučajevima i potpuni izostanak. Abnormalnosti elektrolita, poput hipokalijemije, hipokloremije i metaboličke alkaloze, često se javljaju i mogu uzrokovati srčane komplikacije, osobito u kombinaciji s povraćanjem te zloupotrebom diuretika ili laksativa. Osim toga, pacijenti često razvijaju dentalne erozije te traume oralne sluznice i ždrijela, a pretjerano povraćanje može oštetiti donji ezofagealni sfinkter, povećavajući rizik od gastroezofagealne refluksne bolesti (Baenas i sur., 2023).

Poremećaji prehrane najčešće pogađaju žene i mlade odrasle osobe. Iako bulimija nervoza može zahvatiti oba spola, značajno je češća kod žena. Prosječna dob početka ovog poremećaja je oko 12,4. godine, ali se može pojaviti i u rasponu od 18 do 44 godine (Hail i Le Grange, 2018).

Poremećaji prehrane poput BN-e mogu imati ozbiljne i po život opasne posljedice, a razumijevanje patofizioloških mehanizama još uvijek je ograničeno. Prevladavanje ovog poremećaja može biti izuzetno izazovno, ali ako se BN ne liječi, povećava se rizik od razvoja ozbiljnih komorbiditeta i drugih zdravstvenih problema, uključujući i potencijalno smrtonosne ishode (Feng i sur., 2023).

### 1.3.3. POREMEĆAJ KOMPULZIVNOG PREJEDANJA

Poremećaj prejedanja je stanje u kojem osobe gube kontrolu nad unosom hrane, konzumirajući velike količine hrane u kratkom vremenskom razdoblju, bez naknadnog "čišćenja", pretjerane tjelovježbe ili posta. Prejedanje se obično događa unutar dva sata i povezano je sa subjektivnim osjećajem gubitka kontrole nad hranjenjem, a osobe često jedu brže nego inače, do neugodne sitosti, čak i kada nisu gladne. Kao rezultat toga, osobe s poremećajem prejedanja često imaju

prekomjernu tjelesnu težinu, a same epizode prejedanja izazivaju snažan osjećaj srama, krivnje i gađenja prema sebi (Himmerich i sur., 2020).

Nadalje, ovaj poremećaj dijeli slične psihološke i ponašajne značajke s bulimijom nervozom. Gotovo polovica pacijenata s BED-om također ima tri ili više psihijatrijskih poremećaja. Najčešći komorbiditeti uključuju anksiozne poremećaje (65 %), poremećaje raspoloženja (46 %) te poremećaje ovisnosti o supstancama (23 %) (Costandache i sur., 2023).

Osim ovih mentalnih problema, pretilost je čest fizički poremećaj povezan s prejedanjem. Oko 70 % pacijenata ima pretilost stupnjeva 1 i 2 (BMI 30–40 kg/m<sup>2</sup>), dok 20 % boluje od pretilosti stupnja 3 (BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) (Citrome, 2019). Pretilost i bolesti povezane s njom spadaju među glavne medicinske komplikacije BED-a, a ovaj poremećaj također povećava rizik od metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti (Wassenaar i sur., 2019).

Poremećaj kompulzivnog prejedanja najčešći je poremećaj prehrane kod odraslih, a pojavljuje se podjednako kod muškaraca i žena. Iako se nešto češće dijagnosticira kod žena, prosječna dob u kojoj se postavlja dijagnoza iznosi 23 godine, no smatra se da se poremećaj može pojaviti već u djetinjstvu (Bulik i sur., 2022).

Unatoč visokom stupnju morbiditeta i psihosocijalnim opterećenjima koja prate osobe s poremećajem prejedanja, ovaj poremećaj i dalje često ostaje neprepoznat od strane zdravstvenih radnika (Grilo i Juarascio, 2023).

#### **1.4. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI**

Poremećene navike hranjenja predstavljaju rizična ponašanja koja mogu dovesti do razvoja poremećaja prehrane. Dijagnosticiranje ovih poremećaja može biti vrlo izazovno, budući da mnogi oboljeli ne priznaju svoj problem i često odbacuju razgovor ili bilo kakvu mogućnost liječenja.

Početni znakovi, kao što su opsesija hranom, učestalo praćenje tjelesne mase i kompulzivno vježbanje, često upućuju na potrebu za detaljnijom dijagnostikom i liječenjem. Pravovremeno prepoznavanje poremećaja prehrane ključno je za prevenciju dugoročnih fizičkih i psiholoških posljedica (Sambol i Cikač, 2015).

Dijagnostika poremećaja prehrane temelji se na jasno definiranim kriterijima prema DSM-V klasifikaciji, koja predstavlja najčešće korišteni alat za identifikaciju ovih stanja (Robatto i sur., 2023).

**Tablica 1.** Dijagnostički kriteriji za poremećaje prehrane prema DSM-V (preuzeto prema <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10960190/>).

ANOREKSIJA NERVOZA	BULIMIJA NERVOZA	POREMEĆAJ PREJEDANJA
A. Ograničavanje unosa energije koje dovodi do značajno niske tjelesne težine u kontekstu dobi i spola. Značajna pothranjenost definira se kao težina manja od minimalne normalne tjelesne težine ili, za djecu i adolescente, manja od minimalne očekivane težine.	A. Ponovljene epizode prejedanja (epizodu karakterizira unos količine hrane koja je definitivno veća od onoga što bi većina ljudi pojela u sličnom razdoblju, osjećaj gubitka kontrole tijekom epizode, unos u ograničenom vremenskom razdoblju).	A. Ponovljene epizode prejedanja (epizodu karakterizira unos količine hrane koja je definitivno veća od onoga što bi većina ljudi pojela u sličnom razdoblju, osjećaj gubitka kontrole tijekom epizode, unos u ograničenom vremenskom razdoblju).
B. Intenzivan strah od debljanja ili ustrajna ponašanja koja ometaju povećanje tjelesne težine, čak i pri niskoj tjelesnoj težini.	B. Neprikladna kompenzacijska ponašanja kako bi se spriječilo debljanje.	B. Epizode prejedanja povezane su s tri (ili više) sljedećih kriterija: 1) jesti mnogo i brže nego obično, 2) jesti dok se ne osjećaš neugodno sito, 3) jesti velike količine hrane kada fizički nisi gladan, 4) jesti sam zbog srama povezanog s količinom pojedene hrane, 5) osjećaj depresije ili prekomjerne krivnje nakon prejedanja)
C. Poremećaj u načinu na koji osoba doživljava tjelesnu težinu, prekomjeran utjecaj tjelesne težine na samoprocjenu ili	C. Obvezna i neprikladna kompenzacijska ponašanja moraju se javljati barem jednom tjedno tijekom 3 mjeseca.	



ustrajno neprepoznavanje ozbiljnosti trenutne niske tjelesne težine.	D. Samoprocjena neprimjereno utječe na tjelesnu težinu i oblik tijela.	C. Prisutna anksioznost povezana s prejedanjem.
	E. Poremećaj se ne javlja isključivo tijekom epizoda anoreksije nervoze.	D. Prejedanje se javlja, u prosjeku, jedan dan tjedno tijekom tri mjeseca.
		E. Prejedanje nije povezano s ponovnom uporabom neprikladnih kompenzacijskih ponašanja kao u bulimiji nervozni.

Osim dijagnoze prema DSM-V, postoje i drugi pristupi za procjenu poremećaja prehrane. U svakodnevnoj praksi, specijalizirani dijagnostički alati, poput upitnika koji su osmišljeni za prepoznavanje poremećaja prehrane, pomažu zdravstvenim stručnjacima u procjeni ozbiljnosti simptoma i negativnih obrazaca mišljenja kod pacijenata. Neki od takvih upitnika uključuju SCOFF, BITE, BES, EDS-5, EDDS i EAT-12.

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Poremećaji prehrane predstavljaju značajan javnozdravstveni problem, koji pogađa osobe svih dobnih skupina i oba spola, a karakterizirani su ozbiljnim fizičkim i psihičkim posljedicama. Poremećaji poput anoreksije nervoze, bulimije nervoze i poremećaja prejedanja često su povezani s psihijatrijskim stanjima, značajno narušenom kvalitetom života, te višim stopama smrtnosti. Uzimajući u obzir složenost ovih poremećaja i njihov utjecaj na sveukupno zdravlje, važno je razviti učinkovite terapijske pristupe usmjerene na liječenje i sprječavanje dugoročnih komplikacija.

Iako su psihoterapijski pristupi tradicionalno ključni u liječenju poremećaja prehrane, sve veća pažnja usmjerena je na farmakološke intervencije koje mogu pomoći u stabilizaciji pacijenata. Trenutno, dostupni lijekovi ne mijenjaju sam tijek poremećaja, ali mogu biti učinkoviti u smanjenju popratnih simptoma poput depresije i anksioznosti, koji često kompliciraju liječenje.

Cilj ovog rada je pružiti pregled trenutnih farmakoloških mogućnosti u liječenju poremećaja prehrane, analizirati njihovu učinkovitost te istražiti nove terapijske opcije koje su u fazi razvoja.

### 3. MATERIJALI I METODE

Pri izradi ovog teorijskog diplomskog rada pregledana je i analizirana znanstvena i stručna literatura iz područja medicine i farmacije. Pretraživane su bibliografske baze podataka kao što su PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Online, Web of Science i dr. Tijekom pretraživanja baza korištene su sljedeće ključne riječi i njihove kombinacije: *eating disorder*, *anorexia nervosa*, *bulimia nervosa*, *binge eating disorder*, *diagnosis*, *epidemiology*, *pharmacotherapy*, *psychotherapy*, *pharmacology*, *therapy*, *medications*, *cognitive-behavioral therapy*, *neuroscience*, *etiology*.

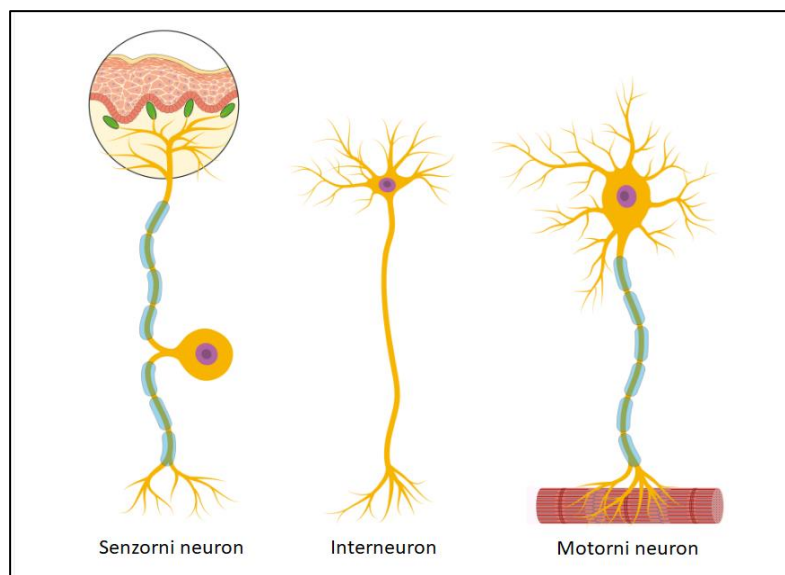
Također, pregledavane su i mrežne stranice Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) te Portal hrvatskih znanstvenih i stručnih časopisa Hrčak.

## 4. REZULTATI

### 4.1. NEUROBIOLOŠKA OSNOVA REGULACIJE PREHRAMBENOG PONAŠANJA

Neuroni su osnovne funkcionalne i građevne stanice živčanog sustava, čija je glavna uloga stvaranje i prijenos impulsa, reakcija na fizičke i kemijske podražaje te otpuštanje kemijskih prijenosnika. Prema smjeru provođenja impulsa, razlikujemo tri tipa neurona: senzorne (prenose informacije od senzornih receptora prema središnjem živčanom sustavu), motorne (prenose informacije iz SŽS-a prema efektorskim organima) i interneurone (omogućuju komunikaciju između različitih neurona unutar SŽS-a) (Slika 2.) (Guyton i Hall, 2011).

Neuroni otpuštaju neurotransmitere, kemijske tvari koje se vežu na receptore sljedećeg neurona (ili druge stanice), uzrokujući njegovu inhibiciju ili aktivaciju (Guyton i Hall, 2011).



**Slika 2.** Tri ključne vrste neurona. Sensorni neuroni su pseudounipolarni, što znači da imaju jedno tijelo iz kojeg izlazi produžetak koji se odmah dijeli na dva aksona – jedan vodi prema periferiji (osjetilnim receptorima), a drugi prema središnjem živčanom sustavu. Ovi neuroni nemaju klasične dendrite, već se informacije prenose izravno putem aksona. Motorni neuroni imaju složeniju strukturu. Oni su multipolarni, s jednim dugim mijeliniziranim aksonom, što omogućuje brzi prijenos signala na mišiće ili žlijezde. Također, imaju bogatu mrežu dendritičkih ogranaka koji prikupljaju informacije iz različitih izvora i integriraju ih u jedinstveni odgovor. Interneuroni su uglavnom multipolarni, s raznovrsnim oblicima i razgranatom mrežom kratkih dendrita. Za razliku od motornih neurona, interneuroni su obično nemijelinizirani, jer prenose informacije na kraće udaljenosti (preuzeto i prilagođeno prema <https://www.simplypsychology.org/neuron.html>).

Hipotalamus je glavna regija u mozgu koja regulira apetit. Poznato je da nedostatak energije izaziva osjećaj gladi, kontrakcije želuca i uznemirenost, a sve te reakcije kontrolira hipotalamus, koji prima raznolike signale o stanju organizma. Unutar hipotalamusa neuroni prenose ključne signale za regulaciju unosa hrane i osjećaja sitosti.

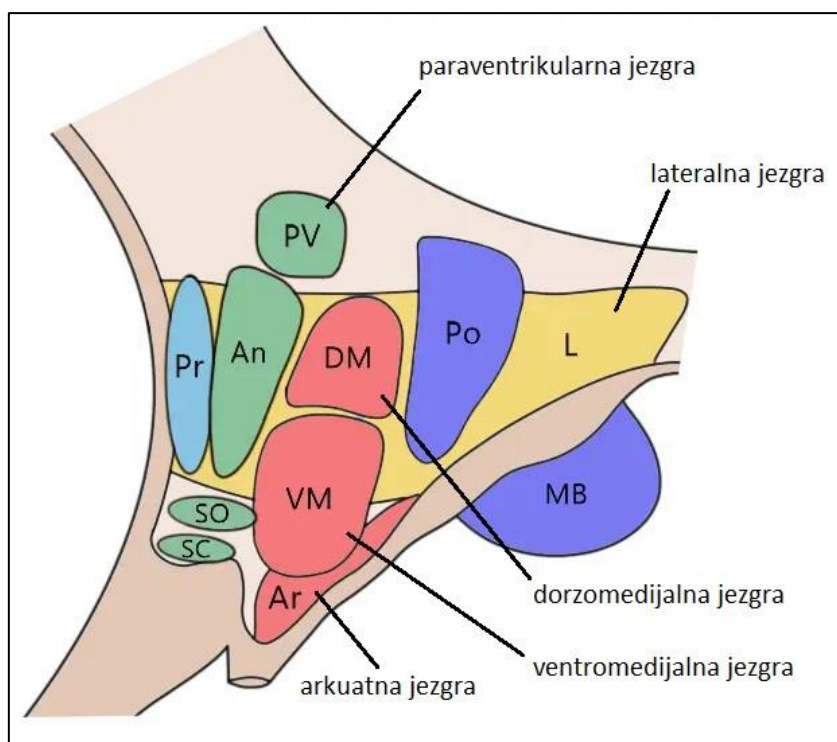
Ti signali uključuju kemijske signale koji potječu od aminokiselina, masnih kiselina i glukoze, a doprinose osjećaju sitosti. Hipotalamus također prima živčane signale iz probavnog sustava, koji pružaju važne informacije o stanju tijela. U tu skupinu spadaju i signali iz moždane kore povezani s vanjskim podražajima, kao i signali probavnog hormona leptina te grelina. Na temelju tih raznovrsnih informacija, hipotalamus procjenjuje kada će se javiti osjećaj gladi i koliki unos hrane je potreban za održavanje optimalnog funkcioniranja tijela (Challet, 2019).

Mnoga istraživanja u području regulacije apetita pokazala su da središnji živčani sustav (SŽS) ima ključnu ulogu u razvoju poremećaja prehrane, što je dovelo do sve većeg fokusa na proučavanje neuronskih mreža unutar hipotalamusa.

#### 4.1.1. REGULACIJA UZIMANJA HRANE

Tijekom unosa hrane javljaju se brojni osjeti, a najvažniji su glad (predstavlja potrebu za hranom) i sitosti (nakon unošenja hrane).

Regulaciju unosa hrane primarno vrše ključne jezgre hipotalamusa, među kojima su lateralna, ventromedijalna, paraventrikularna, dorzomedijalna i arkuatna jezgra (Slika 3.). Ove jezgre svojim koordiniranim radom reguliraju hranjenje te svaka od ovih jezgara ima specifične funkcije. Stoga, lateralna jezgra djeluje kao centar za glad, dok ventromedijalna jezgra predstavlja centar za sitost. Osim toga, istraživanja su također pokazala da oštećenje dorzomedijalne jezgre smanjuje želju za hranom, dok oštećenje paraventrikularne jezgre može dovesti do prejedanja (Cifuentes i Acosta, 2022).



**Slika 3.** Glavne jezgre hipotalamusa uključene u regulaciju unosa hrane (preuzeto i prilagođeno prema <https://neuroscientificallychallenged.com/posts/hypothalamus-know-your-brain>).

Arkuatna jezgra (ARC) hipotalamusa nalazi se u području s relativno propusnom krvno-moždanom barijerom, što omogućava lakši pristup cirkulirajućim hranjivim tvarima i hormonima. Na taj način neuroni ARC jezgre primaju brojne metaboličke signale što ovu jezgru čini primarnim područjem hipotalamusa u regulaciji unosa hrane. U ovoj jezgri nalaze se dvije vrste neurona koji reagiraju na hormonske signale i šalju brojne informacije unutar i izvan hipotalamusa. Prva su vrsta oreksigeni (AGRP/NPY) neuroni, koji proizvode oreksigene tvari poput neuropeptida Y (NPY) i proteina sličnog aguti-proteinu (engl. *agouti-related protein*, AGRP), stoga njihova aktivacija potiče unos hrane. Druga vrsta neurona su proopiomelanokortinski (POMC) neuroni, koji proizvode anoreksigene tvari, uključujući hormone koji stimuliraju melanocyte (engl. *melanocyte-stimulating hormon*,  $\alpha$ -MSH), a njihova aktivacija inhibira unos hrane (Wei i sur., 2018).

Aktivnost ovih neurona reguliraju mnogi neurotransmiteri: monoamini, endogeni opiodi, gama-aminomaslačna kiselina (GABA), neuropeptidi i hormoni (leptin, grelin i drugi).

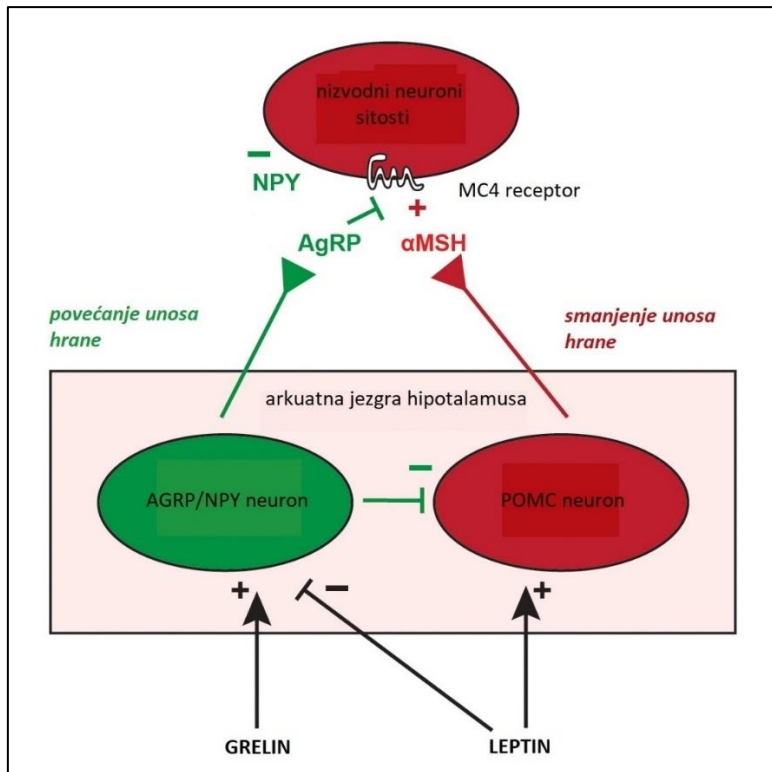
#### 4.1.2. ULOGA INTERNEURONA

Interneuroni imaju ključnu ulogu u usklađivanju složenih neuronskih mreža koje reguliraju prehrambeno ponašanje. Definirani su kao specijalizirani neuroni, a njihova glavna funkcija je povezivanje različitih tipova neurona. Kao posrednici između senzornih i motoričkih neurona, interneuroni integriraju signale iz perifernog i središnjeg živčanog sustava, omogućujući preciznu regulaciju gladi, sitosti i metaboličkih procesa. Zbog toga je usklađena aktivnost interneurona s drugim neuronima neophodna za normalno funkcioniranje živčanog sustava (Guyton i Hall, 2011).

U ovom procesu posebno su važni POMC i AGRP/NPY neuroni, smješteni u arkuatnoj jezgri hipotalamusa. Ove dvije skupine neurona djeluju kao ključni regulatori apetita, dok interneuroni imaju presudnu ulogu u preciznom moduliranju njihove aktivnosti, održavajući ravnotežu unosa hrane (Wei i sur., 2018).

POMC neuroni služe kao ključni inhibitori gladi, potičući osjećaj sitosti i smanjujući unos hrane. Kada se aktiviraju, ovi neuroni izlučuju  $\alpha$ -MSH, koji se potom veže na melanokortinske MC4 receptore u hipotalamusu, što rezultira smanjenjem apetita. Aktivacija POMC neurona često je povezana s prisutnošću leptina, hormona koji se oslobađa iz masnog tkiva kada su energetske zalihe dovoljno visoke. Interneuroni imaju značajnu ulogu u ovom procesu jer mogu modulirati aktivnosti POMC neurona. Na primjer, GABAergički interneuroni (neuroni koji izlučuju GABA-u kao neurotransmiter) mogu inhibirati POMC neurone u situacijama kada je potrebno povećati unos hrane. Ova dinamika je presudna za održavanje energetske ravnoteže u tijelu (Slika 4.) (Vohra i sur., 2022).

Suprotno POMC neuronima, AGRP/NPY neuroni aktiviraju osjećaj gladi i potiču unos hrane. AGRP djeluje kao antagonist MC4 receptora, što znači da inhibira učinke  $\alpha$ -MSH-a, dok NPY djeluje na svoje specifične receptore kako bi izravno potaknuo glad. Aktivnost AGRP/NPY neurona usko je povezana s hormonima poput grelina, koji se izlučuje iz želuca kada je tijelo u stanju gladovanja. Ovi neuroni, između ostalog, luče i GABA-u, što im omogućuje da inhibiraju aktivnost drugih neurona, uključujući POMC neurone. Ovo inhibicijsko djelovanje doprinosi povećanju osjećaja gladi u situacijama kada tijelo treba energiju. Takva signalizacija omogućava brzu prilagodbu prehrambenog ponašanja prema trenutnim energetske potrebama organizma (Slika 4.) (Vohra i sur., 2022).



**Slika 4.** Shematski prikaz signalizacije u arkuatnoj jezgri hipotalamusa (preuzeto i prilagođeno prema

<https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2006188>).

Legenda: NPY neuropeptid Y,  $\alpha$ MSH  $\alpha$ -melanocit stimulirajući hormon, AgRP peptid srodan agoutiju, MC4R melanokortin 4 receptor, POMC proopiomelanokortin

U kontekstu poremećaja prehrane, disfunkcija interneurona koji povezuju POMC i AGRP/NPY neurone može dovesti do abnormalnog ponašanja vezanog uz unos hrane. Na primjer, smanjena aktivnost POMC neurona ili prekomjerna stimulacija AGRP/NPY neurona može rezultirati prejedanjem. S druge strane, prekomjerna aktivacija POMC neurona može biti povezana s poremećajima poput anoreksije, gdje dominira osjećaj sitosti i smanjen unos hrane.

#### 4.1.3. ULOGA HORMONA

Aktivnost POMC i AGRP/NPY neurona između ostalog reguliraju i hormoni. Najznačajniji hormoni uključeni u ovu regulaciju su gastrointestinalni hormoni, leptin te inzulin.

Gastrointestinalni hormoni važni su regulatori hranjenja u tijelu. Izlučuju se iz gastrointestinalnog sustava kao odgovor na unesene hranjive tvari, a njihovo djelovanje može



biti središnje i lokalno. Središnje se djelovanje odnosi na regulaciju apetita u mozgu, dok se lokalno djelovanje odnosi na regulaciju probave i na specifične organe. Gastrointestinalni sustav oslobađa niz peptidnih hormona koji djeluju na razne fiziološke procese. Najvažniji u kontekstu poremećaja prehrane su svakako grelin i glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) (Timper i Brüning, 2017).

Grelin je hormon koji se uglavnom izlučuje iz endokrinih stanica želuca. Njegova je glavna uloga signaliziranje mozgu, osobito hipotalamusu, da tijelo treba unos energije, što rezultira osjećajem gladi. Njegova koncentracija u krvi raste tijekom gladovanja, a nakon jela se naglo smanjuje, što ukazuje na njegovo oreksigeno djelovanje. Nakon sinteze, grelin krvotokom dolazi do arkuatne jezgre hipotalamusa gdje aktivira AGRP/NPY neurone koji zatim potaknu unos hrane. Sukladno tome, rezultati istraživanja ukazuju na povišene koncentracije ovog hormona kod AN-e zbog kroničnog gladovanja. Tijelo na taj način pokušava stimulirati glad i unos hrane, ali zbog poremećene percepcije i restriktivnog ponašanja, pacijenti ne reagiraju na te signale. Suprotno tome, kod BN, epizode prejedanja i povraćanja ometaju prirodni ciklus grelina. Nakon perioda restrikcije, razine grelina se mogu povećati, potičući epizode prejedanja i upravo tako dolazi do ciklusa prekomjernog unosa hrane kao odgovora na glad, a povraćanje i druge metode „čišćenja“ ometaju normalnu hormonsku regulaciju (Monteleone i sur., 2018).

Ostali hormoni, poput GLP-1, oslobađaju se iz crijeva nakon unosa hranjivih tvari te djeluju anoreksigeno u brojnim regijama mozga. GLP-1 inhibira unos hrane tako što potiče lučenje inzulina iz gušterače. On također djeluje i kao neurotransmiter, pa osim što utječe na unos hrane i tjelesnu težinu, ima veliku ulogu i u kontroli sustava nagrađivanja (Burcelin i Gourdy, 2016).

Osim spomenutih gastrointestinalnih hormona, u mehanizam regulacije unosa hrane uključen je i leptin, hormon koji se izlučuje iz masnog tkiva. Ovaj hormon sintetiziran od strane adipocita, stimulira POMC neurone i inhibira NPY/AGRP neurone, čime se smanjuje unos hrane i signalizira sitost. Studije pokazuju da su razine leptina u plazmi i cerebrospinalnoj tekućini smanjene kod pothranjenih pacijenata s AN te postupno rastu i normaliziraju se nakon oporavka tjelesne težine. S druge strane, osobe s BN također mogu imati smanjene razine leptina između epizoda prejedanja i „čišćenja“, što može potaknuti ciklus prejedanja kao odgovor na glad (Monteleone i sur., 2018).

U periferne signale koji SŽS pružaju povratne informacije o statusu hranjivih tvari i tjelesnim masnim zalihamo spada i hormon gušterače, inzulin. Ovaj se hormon izlučuje nakon porasta razine glukoze u krvi (npr. nakon obroka), a zatim cirkulira krvotokom i veže se za inzulinske

receptore na staničnim membranama u tkivima poput jetre, mišića i masnog tkiva. Inzulin se zapravo transportira i u mozak, gdje može pružiti povratnu informaciju o perifernim zalihama energije neuronskim centrima, koji zatim prilagođavaju unos hrane kako bi regulirali energetske ravnoteže. Smatra se da inzulinska regulacija prehrane djelomično uključuje jezgre hipotalamusa, s tim da su inzulinski receptori u najvećoj mjeri prisutni u arkutanoj i ventromedijalnoj jezgri. Za razliku od perifernog davanja inzulina, koje često uzrokuje povećanje tjelesne težine, središnja primjena inzulina smanjuje unos hrane i tjelesnu težinu kada se primjenjuje dugoročno. Inzulin svoj učinak u hipotalamusu ostvaruje tako što smanjuje ekspresiju AgRP i NPY, čime povećava aktivnost POMC neurona i stimulira anoreksigenu signalizaciju putem  $\alpha$ -MSH (Mitchell i Begg, 2021).

#### 4.1.4. ULOGA NEUROTRANSMITERA

U ranijim pokušajima razumijevanja neurobiološke osnove poremećaja prehrane, pažnja je bila usmjerena na neurotransmitere, koji su odgovorni za prijenos informacija između neurona u SŽS-u. Tri ključna neurotransmitera, serotonin, dopamin i GABA, značajno utječu na regulaciju raspoloženja, ponašanja i prehrambenih navika. Poremećaji u funkcioniranju tih neurotransmitterskih sustava često se povezuju s nastankom i održavanjem poremećaja prehrane (Guyton i Hall, 2011).

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) je neurotransmiter koji ima ključnu ulogu u regulaciji raspoloženja, apetita i impulzivnosti. Veže se na specifične receptore u hipotalamusu, gdje potiče osjećaj sitosti i smanjuje unos hrane. Mnoga su istraživanja pokazala specifične promjene u serotoninском sustavu kod osoba s poremećajima hranjenja. Kod osoba s AN-om, istraživanja ukazuju na hiperaktivnost serotoninского sustava, što može rezultirati povećanom anksioznošću i strožom kontrolom unosa hrane. Također je uočena smanjena razina serotonina u prednjem dijelu mozga što doprinosi osjećaju sitosti, ali posljedično i restriktivnom prehrambenom ponašanju. Disfunkcija serotoninского sustava povezana je s opsesivnim i kompulzivnim ponašanjima, kao što su opsesija oko brojenja kalorija, vaganja hrane te rigidne rutine u vezi prehrane (<https://thebanyans.com.au/chemistry-of-eating-disorder/>). Suprotno tome, kod BN-e i BED-a, disfunkcija serotoninского sustava manifestira se u obliku impulzivnih epizoda prejedanja. Niže razine serotonina dovode do smanjene kontrole nad unosom hrane i pojačane žudnje za hranom bogatom ugljikohidratima, što je karakteristično za ove poremećaje (Guo i Xiong, 2024).

Dopamin (DA) je neurotransmiter poznat po svojoj ulozi u sustavu nagrađivanja u mozgu. On sudjeluje u regulaciji osjećaja užitka i nagrade tijekom konzumacije hrane. S obzirom na ovu ulogu dopamina, vjeruje se da disfunkcija sustava nagrađivanja može biti važan faktor u etiopatogenezi poremećaja hranjenja (Donato i sur., 2022). Pa je tako kod AN-e uočena hiperaktivnost dopaminskih puteva, što dovodi do pojave negativnih emocija i anksioznosti umjesto užitka pri unosu hrane. Umjesto da hranu doživljavaju kao nagradu, osobe s AN-om doživljavaju je kao stresan podražaj, što je povezano s pojačanim vezanjem dopamina na D2/D3 receptore u ventralnom strijatumu. Za razliku od zdravih osoba, kod kojih porast koncentracije endogenog DA potiče euforiju, kod anoreksičnih pojedinaca javlja se anksioznost kao posljedica hipersenzitivnosti mozga na stimulaciju DA. S druge strane, kod BN-e i BED-a, smanjena je aktivnost D2/D3 receptora u nagrađnom sustavu mozga, što povećava impulzivnost i potiče kompulzivno traženje hrane. Kod ovih poremećaja, nagrađni sustav slabije reagira na hranu, što rezultira epizodama prejedanja i drugim oblicima impulzivnog ponašanja (Yu i sur., 2022).

GABA je glavni inhibicijski neurotransmiter u mozgu. GABAerģični neuroni moduliraju aktivnost POMC i AGRP/NPY neurona u hipotalamusu, čime sudjeluju u regulaciji osjećaja gladi i sitosti. Smanjenje GABAerģičke inhibicije može dovesti do prekomjerne stimulacije centara za glad i do prejedanja, dok pojačana aktivnost GABA-e može rezultirati smanjenjem unosa hrane. Disfunkcija u GABAerģičkom sustavu povezana je s nekoliko poremećaja prehrane, uključujući AN i BN. Osobe s anoreksijom često pokazuju pojačanu inhibiciju prehranbenih centara putem GABA-e, dok osobe s poremećajem prejedanja mogu imati manjak GABA-inhibicije, što otežava kontrolu nad unosom hrane (<https://edoc.hu-berlin.de/handle/18452/19885?locale-attribute=en>).

#### 4.1.5. ULOGA NEUROPEPTIDA

Osim već spomenutih NPY i AGRP, opioidni peptidi, poput  $\beta$ -endorfina i enkefalina, također imaju značajnu ulogu u regulaciji unosa hrane. Ovi peptidi djeluju putem opioidnih receptora, posebno  $\mu$ -opioidnih receptora u mozgu, koji su ključni za induciranje osjećaja ugone povezanog s hranom. Njihovo oslobađanje tijekom konzumacije hrane aktivira sustav nagrađivanja u mozgu, pojačavajući želju za daljnjim unosom hrane. Time opioidni peptidi pomažu tijelu u prilagodbi na energetske zahtjeve i potiču unos hrane kada je to potrebno.

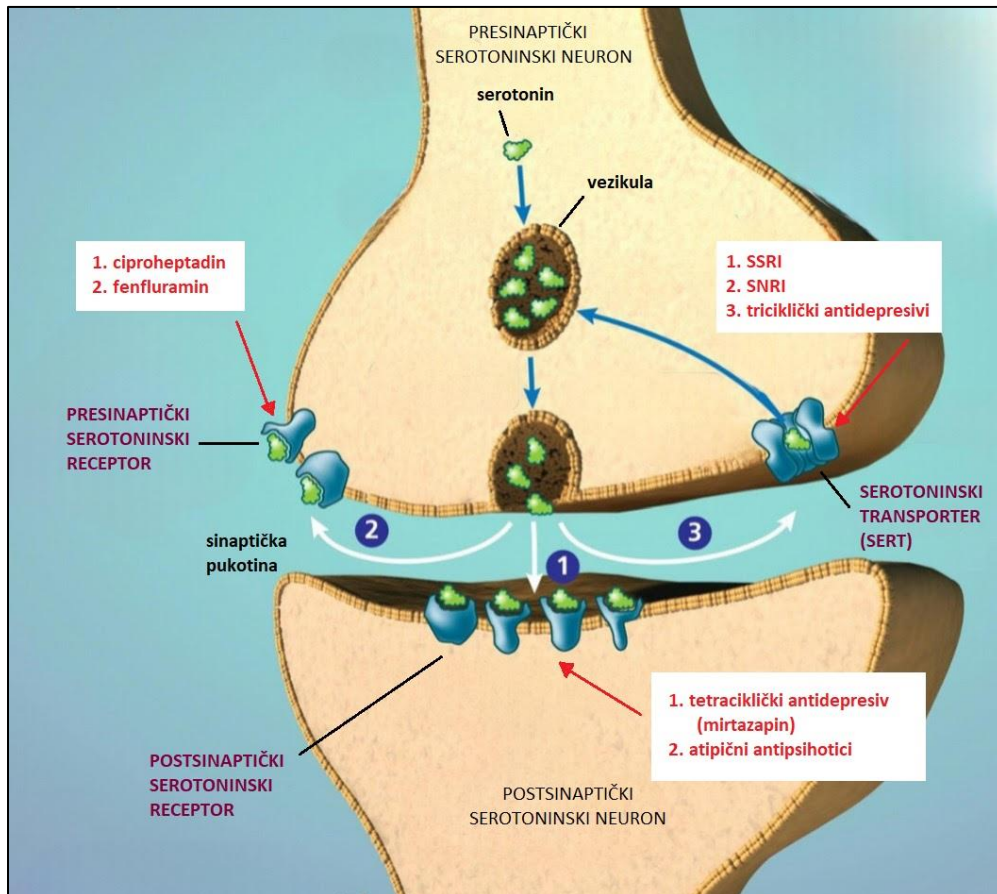
Kada su ovi neuropeptidi u ravnoteži, omogućavaju normalnu regulaciju apetita. Međutim, disfunkcija u njihovom oslobađanju ili signalizaciji može dovesti do poremećaja u prehrani (Valbrun i Zvonarev, 2020).

## **4.2. FARMAKOTERAPIJA POREMEĆAJA PREHRANE**

Neurobiološki mehanizmi regulacije apetita stvaraju osnovu za razvoj različitih farmakoloških pristupa, koji se fokusiraju na modulaciju aktivnosti neurotransmitera s ciljem utjecaja na središnje oreksigene i anoreksigene procese. Postoje četiri glavne farmakološke strategije koje se mogu izdvojiti: serotoninska, kateholaminska, glutamatna te opioidna.

### **4.2.1. SEROTONINSKA STRATEGIJA**

Serotoninska signalizacija od ključne je važnosti u regulaciji oreksigene i anoreksigene aktivnosti neurona hipotalamusa (Kaye, 2008). Serotonin se sintetizira iz aminokiseline triptofana uz pomoć enzima triptofan hidroksilaze, nakon čega se pohranjuje u vezikule unutar neurona (presinaptičkog završetka). Kada neuron primi odgovarajući podražaj, serotonin se oslobađa u sinaptičku pukotinu i obavlja više funkcija. Prvo, veže se na postsinaptičke receptore na drugim neuronima, čime omogućuje daljnji prijenos signala. Drugo, serotonin se može vezati na presinaptičke receptore na istom neuronu iz kojeg je otpušten, čime se uspostavlja povratna sprega koja pomaže regulirati njegovo daljnje oslobađanje. Na kraju, serotonin se pomoću transportera serotonina (SERT) ponovno preuzima natrag u presinaptički neuron, gdje se ili reciklira za buduću upotrebu ili razgrađuje enzimom monoaminooksidazom (MAO) (Slika 5.).



**Slika 5.** Prikaz neurotransmisije serotonina i ključnih meta lijekova koji se koriste za liječenje poremećaja prehrane. Serotonin otpušten u sinaptičku pukotinu ima višestruko djelovanje. (1) Serotonin se veže za svoje receptore na drugim neuronima, a aktivacija tih postsinaptičkih receptora pokreće prijenos signala. (2) Osim toga, serotonin se veže i na presinaptičke serotoninske receptore na neuronu iz kojeg je otpušten. (3) Transporter serotonina vraća serotonin natrag u presinaptički neuron, gdje se reciklira za buduće oslobađanje (preuzeto i prilagođeno prema <https://www.cmaj.ca/content/180/3/305>).

## FARMAKOLOŠKA SUPRESIJA APETITA

S obzirom na opisani mehanizam, povećanje koncentracije serotonina u sinapsama koje povezuju aksonske završetke serotonergičkih neurona s peptidergičkim neuronima hipotalamusa uzrokuje smanjenje apetita. Taj učinak najvjerojatnije nastaje kao posljedica stimulacije postsinaptičkih 5-HT<sub>2C</sub> receptora na POMC neuronima hipotalamusa, što rezultira pojačanom aktivnošću anoreksigenih mehanizama (Wei i sur., 2018).

Skupine lijekova koje djeluju putem opisanog mehanizma, poput antidepresiva i antikonvulziva, suprimiraju apetit te su stoga učinkovite u liječenju bulimije i poremećaja prejedanja.

Gotovo svi antidepresivi djeluju kao neizravni agonisti serotoninskih receptora. Njihov učinak kod bulimije je dobro ispitan i potvrđen randomiziranim kontroliranim ispitivanjima (RCT). U ranim istraživanjima, triciklički antidepresivi (posebno imipramin, dezipramin, amitriptilin) i inhibitori monoamino oksidaze pokazali su učinkovitost u smanjenju prejedanja i naknadnog „čišćenja“, no zbog ozbiljnih nuspojava njihova se primjena u liječenju poremećaja prehrane ne preporuča. Nadalje, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) pokazali su ne samo dobru učinkovitost u smanjenju glavnih simptoma BN-e, već i dobar profil podnošljivosti. Unutar ove skupine najviše je dokaza prikupljeno za fluoksetin, fluvoksamin i sertralin. Među njima, fluoksetin je bio najviše proučavana molekula kod pacijenata s BN-om i do danas je jedini lijek odobren od strane FDA za liječenje bulimije (u dozi od 60 mg/dan). Ovaj lijek je bio značajno bolji od placeba u smanjenju učestalosti prejedanja/povraćanja i u smanjenju učestalosti relapsa (Rodan i sur., 2023).

Ostali SIPPS pokazali su se korisnima u liječenju poremećaja prejedanja, kako u smanjenju prejedanja, tako i u poboljšanju simptoma depresije i tjeskobe. Iako su prilično učinkoviti u smanjenju učestalosti epizoda prejedanja, njihov učinak na kontrolu tjelesne težine je skroman (Lewis i sur., 2024).

Proučavani su i lijekovi koji selektivno inhibiraju ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina, venlafaksin i duloksetin. Ovi lijekovi koriste se u liječenju bulimije i poremećaja prejedanja, a dokazano je da značajno smanjuju tjelesnu težinu, kao i broj i učestalost napadaja prejedanja (Milano i Capasso, 2019).

Ova široka skupina serotonergičkih lijekova imala je problematičnu povijest, s nekoliko spojeva koji su prvobitno dobili odobrenje FDA, ali su kasnije povučeni s tržišta zbog sigurnosnih problema. Jedan je sibutramin (povučen s tržišta 2010. zbog kardiovaskularnih rizika) koji je inhibirao ponovni povrat noradrenalina i serotonina, poput prethodno spomenutih antidepresiva. Lorkaserin djeluje kao agonist 5-HT<sub>2C</sub> receptora u hipotalamusu, a s tržišta SAD-a je povučen 2020. godine zbog lošeg sigurnosnog profila i rizika nastanka različitih karcinoma. Među serotonergičnim lijekovima je i fenfluramin, lijek koji inhibira ponovnu pohranu serotonina, potiče njegovo oslobađanje i djeluje kao neizravni agonist serotonergičke neurotransmisije. Ranije je bio široko korišten u liječenju pretilosti, no povučen je s tržišta zbog

ozbiljnih nuspojava, a danas se koristi kao antiepileptik kod liječenja napadaja povezanih s Dravetovim sindromom (Boswell i sur., 2021).

## FARMAKOLOŠKA STIMULACIJA APETITA

Suprotno tome, blokada 5-HT<sub>2C</sub> receptora sprječava vezanje serotonina, što smanjuje osjećaj sitosti i omogućuje povećanu aktivnost neurona koji stimuliraju apetit. Na taj način blokada ovog receptora povećava apetit, što može rezultirati dobivanjem na težini. Stoga je ovaj mehanizam prepoznat kao terapijska meta za liječenje poremećaja prehrane, poput AN-e, budući da modulacija serotoninske signalizacije može promijeniti obrasce unosa hrane (Carli i sur., 2021).

Prema najnovijim smjernicama za farmakološko liječenje poremećaja hranjenja iz 2023. godine, ne postoje jasno definirane farmakološke intervencije za liječenje anoreksije nervoze. Ipak, povijesno gledano, značajan dio istraživanja i studija usredotočio se na antidepresive i antipsihotike. U prošlosti su istraživani triciklički antidepresivi (TCA) i antipsihotici prve generacije, no rezultati nisu bili obećavajući i često su uključivali značajne nuspojave (Milano i Capasso, 2019). U novije vrijeme, istraživani su različiti antidepresivi te antipsihotici druge generacije.

Što se tiče antidepresiva, oni imaju vrlo ograničenu kliničku korist kod pacijenata s AN-om. Sustavni pregledi pokazuju da antidepresivi ne dovode do poboljšanja u dobivanju tjelesne mase, a njihov učinak na psihopatologiju i prevenciju relapsa nakon povratka težine još uvijek treba dodatno istražiti. Istraživanja su provedena i kod antidepresiva koji djeluju na metabolizam serotonina i noradrenalina, pri čemu je obećavajući učinak pokazao tetraciklički antidepresiv mirtazapin. Osim što je značajno pridonio oporavku težine, također je poboljšao raspoloženje kod pacijenata koji godinama pate od anoreksije. Stoga se smatra jednim od rijetkih antidepresiva s pozitivnom preporukom za ovu skupinu pacijenata.

Antipsihotici se relativno često koriste, iako uz određeni oprez, u liječenju anoreksije nervoze. Farmakodinamičko djelovanje antipsihotika je uglavnom usmjereno na modulaciju dopaminergičkog i serotonergičkog sustava, primarno blokadu 5-HT<sub>2C</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> receptora (Bryson i sur., 2024).

Početkom 2000-ih, s uvođenjem antipsihotika druge generacije, objavljene su studije o liječenju AN-e, posebice s olanzapinom, antagonistom D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2</sub> receptora. Meta-analiza je pokazala

statistički značajno povećanje tjelesne težine u usporedbi s placebo, no nije pokazala značajne prednosti vezano uz psihičko stanje pacijenata. Međutim, prihvatljivost olanzapina je niska, sa stopom odustajanja od čak 45 %. Ovi rezultati ukazuju da je olanzapin jedan od najperspektivnijih lijekova za liječenje anoreksije nervoze kod odraslih (Bryson i sur., 2024).

Osim toga, nekoliko studija predlaže da aripiprazol, atipični antipsihotik i parcijalni agonist D2 receptora, također može biti učinkovit u liječenju AN-e. Ovaj lijek je pokazao značajnu učinkovitost u smanjenju preokupacija i rituala vezanih uz prehranu. Važno je istaknuti da, iako se učinak antipsihotika na apetit i prehrane navike uglavnom pripisuje serotonergičkom djelovanju, vjerojatno su uključeni i drugi neurokemijski mehanizmi (Rodan i sur., 2023).

Među ostalim lijekovima sa serotonergičkim mehanizmom, posebno se ističe ciproheptadin, koji djeluje kao kombinirani kompetitivni antagonist serotoninskih 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> receptora te histaminskih H<sub>1</sub> receptora. Ovaj lijek ispoljava svoje antihistaminske i antiserotoninske učinke natječući se sa slobodnim histaminom i serotoninom u vezanju na njihove receptore. Kao rezultat toga, ciproheptadin može pomoći u stimulaciji apetita te ima potencijal za liječenje anoreksije nervoze (Rodan i sur., 2023).

**Tablica 2.** Preporuke za primjenu serotonergičkih lijekova u liječenju poremećaja prehrane prema ažuriranim smjernicama Svjetske federacije društava biologijske psihijatrije (engl. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP*) iz 2023. godine. (preuzeto prema <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2023.2179663#d1e844>)

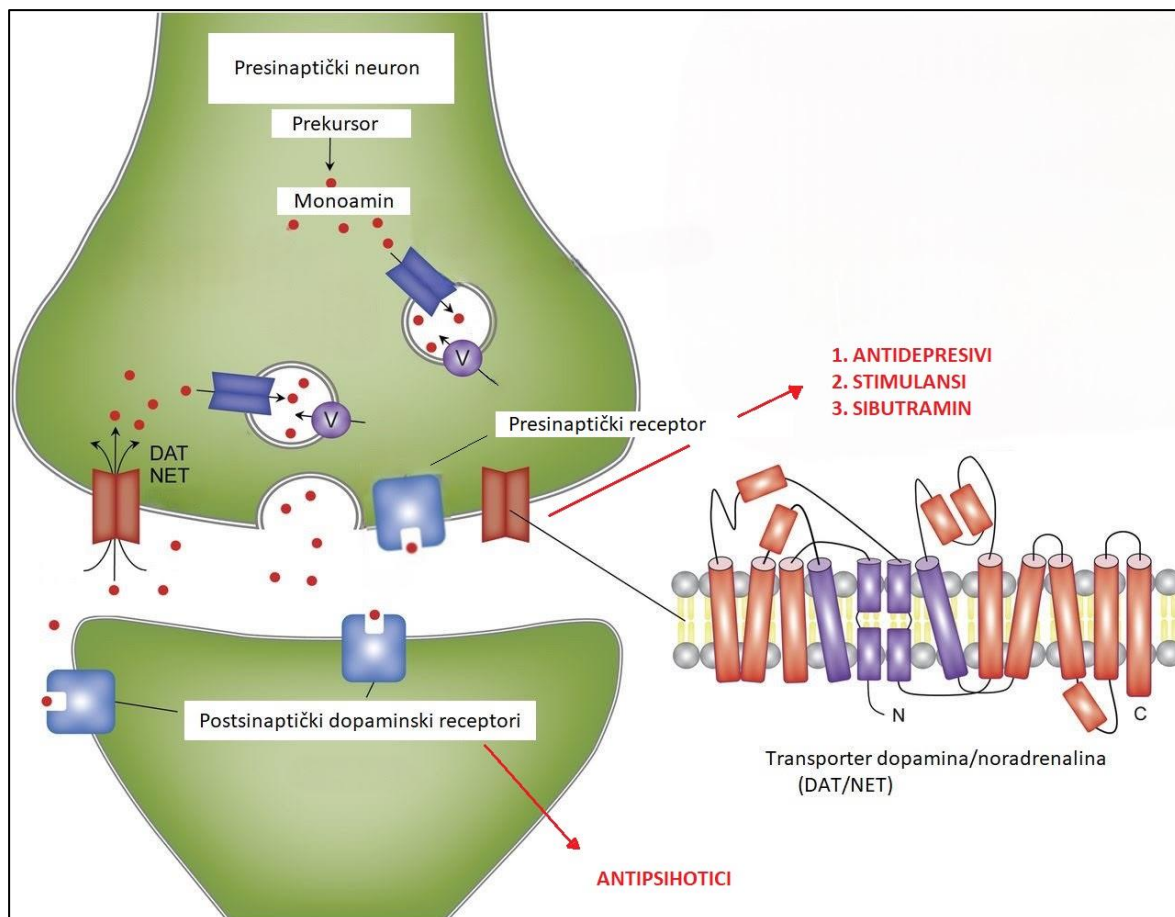
	LIJEKOVI	PREPORUKA PREMA SMJERNICAMA
selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina	FLUOKSETIN	preporuka prvog stupnja kod BN-e
	FLUVOKSAMIN	slaba preporuka kod BED-a
	SERTRALIN	slaba preporuka kod BN-e



selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina	DULOKSETIN	slaba preporuka kod BN-e
	VENLAFKIN	slaba preporuka kod BED-a
triciklički anridepresivi	IMIPRAMIN	slaba preporuka kod BED-a
	DEZIPRAMIN	slaba preporuka kod BN-e i BED-a
tetraciklički antidepresivi	MIRTAZAPIN	slaba preporuka kod AN-e
atipični antipsihotici	ARIPIPAZOL	slaba preporuka kod AN-e i BN-e
	OLANZAPIN	preporuka prvog stupnja kod AN
stimulansi apetita	CIPROHEPTADIN	slaba preporuka kod AN-e

#### 4.2.2. KATEHOLAMINSKA STRATEGIJA

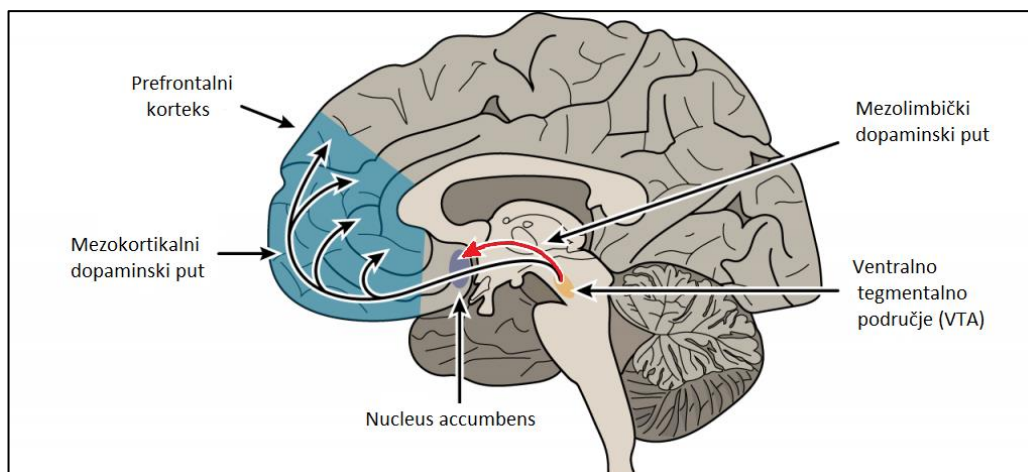
Kateholamini (dopamin, noradrenalin i adrenalin) imaju ključnu ulogu u kontroli različitih fizioloških funkcija, uključujući regulaciju apetita (Slika 6.). Interakcija između hipotalamičkih mehanizama i sustava nagrađivanja složena je i ključna za upravljanje unosom hrane. U ovoj interakciji središnju ulogu imaju oreksigeni i anoreksigeni neuroni hipotalamusa (Qu i sur., 2020).



**Slika 6.** Prikaz neurotransmisije katecholamina i ključnih meta lijekova koji se koriste za liječenje poremećaja prehrane (preuzeto i prilagođeno prema <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0b013e3182a1ab4a>).

Ti neuroni povezani su sa ventralnim tegmentalnim područjem (VTA), gdje POMC neuroni inhibiraju dopaminske neurone. Dopaminski neuroni inerviraju *nucleus accumbens* i amigdal, središnje dijelove mezolimbickog sustava nagrađivanja (Slika 7.). Stoga, oslobađanje dopamina u *nucleus accumbens*, osobito nakon konzumacije ukusne hrane, dovodi do aktivacije sustava nagrađivanja.

Aktivacija POMC neurona smanjuje otpuštanje dopamina u VTA, čime se inhibira osjećaj nagrade povezan s hranom. Na taj način, POMC neuroni pomažu u regulaciji prehranbenog ponašanja smanjenjem dopaminske stimulacije, što doprinosi kontroli apetita i smanjenju prejedanja (Qu i sur., 2020).



**Slika 7.** Prikaz metolimbickog dopaminskog puta (preuzeto i prilagođeno prema <https://openbooks.lib.msu.edu/introneuroscience1/chapter/motivation-and-reward/>).

Antidepresivi, stimulansi središnjeg živčanog sustava i supresori apetita su skupine lijekova koje moduliraju kateholaminske puteve u mozgu i suprimiraju apetit, što ih čini korisnima u liječenju bulimije nervoze i poremećaja prejedanja. Njihova ciljana mjesta djelovanja su transporter dopamina i noradrenalina.

Već spomenuti antidepresivi djeluju ne samo na serotoninski sustav, već i na kateholaminski sustav. Liječenje BN-e jedinim antidepresivom koji selektivno djeluje na noradrenergičke puteve, reboksetinom, pokazalo je skromne učinke u smanjenju prejedanja. S druge strane, za bupropion, antidepresiv koji ima noradrenergičko i dopaminergičko djelovanje, postoje dokazi o njegovoj učinkovitosti u liječenju BN-e i BED-a. Bupropion blokira ponovnu pohranu noradrenalina i dopamina, što može doprinijeti smanjenju učestalosti prejedanja. Međutim, kontraindiciran je kao monoterapija kod pacijenata s BN-om zbog povećanog rizika od epileptičnih napadaja. Naposljetku, duloksetin, inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, može smanjiti osjećaj nagrade povezan s hranom, što može biti korisno za pacijente koji se bore s prejedanjem. Pokazao je značajnu učinkovitost u smanjenju učestalosti i broja epizoda prejedanja (Bryson i sur., 2024).

Brojna istraživanja ukazuju na učinkovitost stimulansa u liječenju poremećaja prehrane. Ovi lijekovi pojačavaju dopaminergičku signalizaciju stimulirajući oslobađanje dopamina iz presinaptičkih neurona u sinaptičku pukotinu, čime se povećava dostupnost dopamina za vezanje na dopaminske receptore na postsinaptičkim neuronima. Također inhibiraju

transportere dopamina (DAT) i noradrenalina (NET), sprječavajući njihovu ponovnu pohranu, što dodatno pojačava učinke ovih neurotransmitera.

Lisdeksamfetamin je prolijek dekstroamfetamina, stimulansa središnjeg živčanog sustava. Velike placebo kontrolirane studije potvrdile su njegovu sigurnost i učinkovitost, što je dovelo do odobrenja od strane FDA za liječenje poremećaja prejedanja. Rezultati istraživanja pokazuju da smanjuje učestalost epizoda prejedanja i doprinosi gubitku tjelesne težine. Zbog toga, trenutna literatura daje preporuku 1. stupnja za njegovu primjenu u liječenju umjerenog do teškog oblika poremećaja prejedanja kod odraslih. Drugi stimulans, metilfenidat, također se pokazao učinkovitim u liječenju BN-e i BED-a. Povećanjem razine dopamina, smanjuje impulzivno ponašanje vezano uz prejedanje, dok povećanjem razine noradrenalina doprinosi smanjenju apetita (Costandache i sur., 2023; Frank, 2020).

Najviše istraživani supresor apetita bio je sibutramin, koji djeluje kao inhibitor ponovne pohrane noradrenalina, serotonina i dopamina. Ovaj lijek povećava razine ovih neurotransmitera, što može potaknuti osjećaj sitosti i smanjiti želju za hranom. Njegovi učinci rezultiraju pozitivnim ishodom u gubitku težine i smanjenju prejedanja. Međutim, sibutramin je na kraju povučen iz većine zemalja zbog svojih štetnih kardiovaskularnih nuspojava (Lewis i sur., 2024).

Suprotan učinak na kateholaminergičku neurotransmisiju ostvaruje se blokadom dopaminskih receptora. Ova blokada može pridonijeti povećanju tjelesne težine, što može biti korisno u liječenju anoreksije nervoze, a često je uočeno tijekom primjene antipsihotika. Olanzapin (atipičan antipsihotik) i haloperidol (tipičan antipsihotik) blokiraju dopaminske D2 receptore, čime se smanjuje hiperaktivnost dopaminergičkog sustava koji često inhibira apetit. Blokada ovih receptora može pomoći u smanjenju anksioznosti i straha od debljanja, čime se potencijalno povećava motivacija za unos hrane. Međutim, može se smanjiti osjećaj nagrade povezan s hranom, što pacijentima olakšava unos hrane. S druge strane, aripiprazol djeluje kao parcijalni agonist dopaminskih D2 receptora, smanjujući dopaminergičku hiperaktivnost u područjima mozga gdje je dopamina previše (mezolimbicno područje), dok ga povećava u područjima gdje ga nedostaje (mezokortikalno područje). Ovaj lijek pokazao je najveću učinkovitost u smanjenju preokupacije povezane s prehranom (Lewis i sur., 2024; Costandache i sur., 2023).

**Tablica 3.** Preporuke za primjenu kateholaminergičkih lijekova u liječenju poremećaja prehrane prema ažuriranim smjernicama Svjetske federacije društava biologijske psihijatrije (WFSBP) iz 2023. godine (preuzeto prema <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2023.2179663#d1e844>).

	LJIEKOVI	PREPORUKA PREMA SMJERNICAMA
atipični antipsihotici	ARIPIPAZOL	slaba preporuka kod BN-e i AN-e
tipični antipsihotici	HALOPERIDOL	slaba preporuka kod AN-e
selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina	DULOKSETIN	slaba preporuka kod BN-e
atipičan antidepresiv	REBOKSETIN	slaba preporuka kod BN-e i BED-a
stimulansi SŽS	METILFENIDAT	slaba preporuka kod BN-e i BED-a
	LISDEKSAMFETAMIN	preporuka prvog stupnja kod BED-a

#### 4.2.3. GLUTAMATNA STRATEGIJA

Glutamatna strategija temelji se na modulaciji neurotransmiterskih sustava koji koriste aminokiseline, poput glutamata i GABA-e, kao neurotransmitere. Glutamat djeluje kao glavni ekscitacijski neurotransmiter u mozgu, dok je GABA najvažniji inhibitorni neurotransmiter. Održavanje ravnoteže između ova dva sustava ključno je za kontrolu različitih moždanih funkcija, uključujući apetit, impulzivnost i emocionalnu stabilnost. Cilj ove strategije je uspostaviti ravnotežu između ekscitacije i inhibicije u mozgu (Moore i sur., 2018).

Među lijekovima s terapijskim potencijalom za liječenje BN-e i BED-a nalaze se antiepileptici i mišićni relaksansi. Kod poremećaja prehrane primjećuje se povećana aktivnost glutamata, što može rezultirati impulzivnim i kompulzivnim obrascima ponašanja. Stoga, ovi lijekovi djeluju

povećanjem aktivnosti GABA-e i inhibicijom oslobađanja glutamata, čime smanjuju ekscitaciju u glutamatergičkim putevima. Regulacija glutamatergičke aktivnosti ključna je za normalizaciju neuronskih puteva koji su uključeni u osjećaj nagrade povezan s hranom (Rodan i sur., 2023).

U posljednjih nekoliko godina, brojne studije ukazuju na upotrebu antiepileptika u liječenju određenih oblika poremećaja prehrane. Među najčešće korištenim antiepilepticima su topiramat, lamotrigin i zonisamid. Topiramat djeluje blokadom AMPA receptora, podvrste glutamatnih receptora, a istovremeno povećava aktivnost GABA-e. Ova kombinacija može smanjiti impulzivno ponašanje i omogućiti bolju kontrolu nad porivima za prejedanjem i povraćanjem. Istraživanja pokazuju da topiramat ima širok spektar djelovanja, uključujući smanjenje učestalosti epizoda prejedanja, značajan gubitak tjelesne težine i poboljšanje psihijatrijskih komorbiditeta. Prema najnovijim smjernicama, smatra se terapijom 1. stupnja za liječenje BN-e i BED-a, iako je kontraindiciran u trudnoći i kod žena reproduktivne dobi. Sljedeći antiepileptik koji se pokazao učinkovitim u liječenju BN-e je lamotrigin. On inhibira oslobađanje glutamata blokirajući o naponu-ovisne natrijeve kanale, čime smanjuje pretjeranu ekscitaciju u mozgu. Iako se lamotrigin pokazao učinkovitim u smanjenju tjelesne težine, nije dokazano da značajno smanjuje učestalost prejedanja (Lewis i sur., 2024). Naposlijetku, zonisamid, koji blokira o naponu-ovisne natrijeve i kalcijeve kanale, doprinosi ravnoteži između glutamata i GABA-e. Njegova sposobnost smanjenja apetita čini ga korisnim u liječenju poremećaja poput bulimije nervoze. Međutim, zbog potencijalno ozbiljnih nuspojava, klinička upotreba zonisamida zahtijeva opreznu procjenu odnosa koristi i rizika (Milano i Capasso, 2019).

Baklofen, agonist GABA-B receptora, prvenstveno se koristi za liječenje mišićnih spazama. No dokazno je da može smanjiti tjelesnu težinu, prejedanje i žudnju za hranom, iako nije dokazano da značajno smanjuje impulzivnost. Unatoč tome, smjernice ipak daju slabu preporuku za njegovu primjenu u liječenju BN-e (Boswell i sur., 2021).

Za razliku od bulimije i poremećaja prejedanja, kod anoreksije nervoze je izraženija hiperaktivnost glutamatergičkog sustava, što doprinosi rigidnom ponašanju, kontroli unosa hrane i strahu od debljanja. Pored toga, pacijenti s AN-om često pokazuju poremećaje u sustavu nagrađivanja, odnosno smanjen osjećaj zadovoljstva povezanog s hranom. Kako bi se uspostavila ravnoteža između ekscitacijskih i inhibicijskih procesa u mozgu, koriste se lijekovi poput valproata i ketamina.

Valproat je antiepileptik koji djeluje blokiranjem o naponu-ovisnih natrijevih i kalcijevih kanala, čime smanjuje pretjeranu neuronsku ekscitaciju povezanu s anksioznošću i emocionalnom disregulacijom. Korištenje valproata dovelo je do povećanja tjelesne težine i poboljšanja indeksa tjelesne mase (Himmerich i sur., 2023).

Ketamin, anestetik koji djeluje kao antagonist NMDA receptora, također se istražuje u okviru glutamatergičke strategije liječenja. Preliminarna istraživanja pokazuju da ketamin može povećati prihvaćanje tjelesne težine te pospješiti djelomičnu ili potpunu obnovu tjelesne mase. Iako su studije o uporabi ketamina u liječenju AN-e još u ranoj fazi, rezultati sugeriraju njegovu potencijalnu ulogu, osobito kod pacijenata koji ne reagiraju na standardne terapije (Ragnhildstveit i sur., 2022).

Svi navedeni lijekovi imaju loš profil podnošljivosti te značajne sigurnosne rizike. Stoga njihovu moguću korist u liječenju poremećaja prehrane treba promatrati u kontekstu mogućih neželjenih i štetnih učinaka na zdravlje.

**Tablica 4.** Preporuke za primjenu glutamatergičkih lijekova u liječenju poremećaja prehrane prema ažuriranim smjernicama Svjetske federacije društava biološke psihijatrije (WFSBP) iz 2023. godine. (preuzeto prema <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2023.2179663#d1e844>).

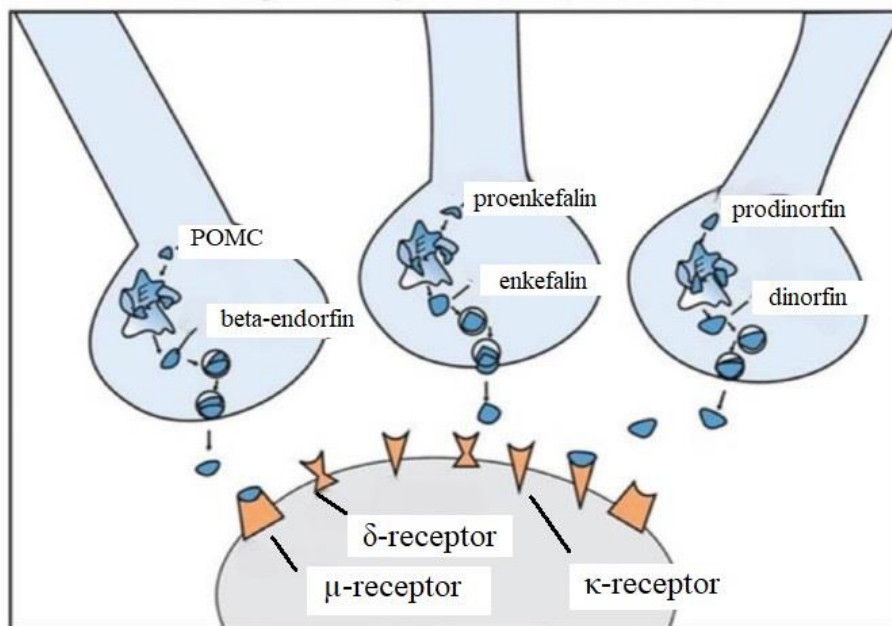
	LIJEKOVI	PREPORUKA PREMA SMJERNICAMA
antiepileptici	VALPROAT	slaba preporuka kod AN-e
	ZONISAMID	slaba preporuka kod BN-e i BED-a
	LAMOTRIGIN	slaba preporuka kod BN-e
	TOPIRAMAT	preporuka prvog stupnja kod BN-e i BED-a
mišićni relaksans	BAKLOFEN	slaba preporuka kod BN-e
anestetik	KETAMIN	slaba preporuka kod AN-e

#### 4.2.4.OPIOIDNA STRATEGIJA

Jedno od značajnih područja istraživanja u proteklim desetljećima bavi se ispitivanjem uloge endogenog opioidnog sustava u nastanku i liječenju poremećaja prehrane.

Žudnja za hranom, koja se javlja kod poremećaja prejedanja, oblik je anticipacijske nagrade, a njome upravljaju endogeni opioidi i mezolimbčki dopaminski sustav. Konzumacija ukusne hrane utječe na opioidni sustav, potičući oslobađanje endogenih opioidnih peptida. Ovi peptidi, uključujući endorfin, dinorfin i enkefalin, djeluju preko tri vrste receptora:  $\mu$ -,  $\delta$ - i  $\kappa$ -opioidnih receptora (MOR, DOR i KOR) (Slika 8.). Aktivacija ovih receptora može povećati osjećaj užitka, što u kontekstu prehrane može dovesti do prekomjernog unosa hrane kao načina traženja nagrade.

Djelovanje ovih peptida na opioidne receptore u mozgu i perifernom živčanom sustavu, modulira dopaminski sustav nagrađivanja. Zbog te fiziološke povezanosti između opioidnog sustava i mehanizama prehrane, razvijena je hipoteza da bi prilagodba opioidnog sustava mogla imati terapijski potencijal u liječenju poremećaja prehrane (Giuliano and Cottone, 2015).



**Slika 8.** Prikaz triju vrsta opioidnih receptora i njihovih endogenih liganada (preuzeto i prilagođeno prema <https://www.jocmr.org/tables/jocmr4066t.htm>).

Farmakološki pristup u liječenju poremećaja prehrane usmjeren je na ciljanje opioidnog sustava, osobito primjenom antagonista opioidnih receptora. Ovi lijekovi blokiraju opioidne



receptore, smanjujući vezanje endogenih opioida, što smanjuje kompulzivno ponašanje i emocionalnu ovisnost o hrani. Kod osobe s poremećajem prejedanja, prejedanje je često odgovor na stres ili negativne emocije, pa blokada ovih receptora može ublažiti intenzitet i učestalost epizoda prejedanja (Boswell i sur., 2021).

Naltrekson je neselektivni antagonist opioidnih receptora koji se veže na  $\mu$ -opioidne receptore u mozgu te blokira njihov učinak. Time se može smanjiti osjećaj nagrade povezan s unosom hrane, što može biti korisno za osobe s problemom prekomjernog unosa hrane. Oralna doza od 50 mg naltreksona gotovo potpuno blokira MOR kod ljudi, no osam puta veće doze bile su potrebne kako bi se smanjile epizode prejedanja i "čišćenja". Istraživanja koja su ispitivala učinkovitost naltreksona pokazala su određeno smanjenje simptoma prejedanja, uz konzistentno smanjenje unosa hrane s rasponom od 11 do 29 %. Ovaj lijek djeluje i kao antagonist  $\kappa$  i  $\delta$  opioidnih receptora, iako s nižim afinitetom u odnosu na MOR, što sugerira da bi kombinirani antagonizam unutar opioidnog sustava nagrađivanja mogao biti ključan za njegovu učinkovitost kod osoba s poremećajima prehrane.

Naltrekson se često istražuje u kombinaciji s drugim lijekovima, poput bupropiona, koji se također koristi u liječenju poremećaja prehrane. Ova kombinacija može pojačati učinke na smanjenje apetita i kontrolu prejedanja (Valbrun i Zvonarev, 2020).

Uz naltrekson, eksperimentalni lijek GSK1521498, selektivni antagonist opioidnih receptora, pokazuje veliki potencijal u liječenju BED-a. Ovaj lijek pomaže u regulaciji apetita, smanjujući potrebu za unosom velikih količina hrane, čime može pomoći pacijentima da postignu i održe zdrave prehrambene obrasce.

Međutim, primjena opioidne strategije liječenja nosi određene rizike i izazove. Dugotrajna uporaba antagonista opioidnih receptora može uzrokovati nuspojave poput mučnine, glavobolje, umora i promjena raspoloženja, što može otežati adherenciju. Osim toga, postoji i rizik od tolerancije, zbog čega je ključno pažljivo pratiti primjenu ovih lijekova i prilagoditi terapiju svakom pacijentu (Rodan i sur., 2023).

#### 4.2.5. NOVE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Iako su postojeći farmakološki pristupi donijeli određeni napredak u liječenju poremećaja prehrane, njihova učinkovitost često je ograničena, a nuspojave mogu biti značajne. Stoga se sve više istražuje mogućnost usmjerenja na nove terapijske mete koje bi omogućile precizniju i učinkovitiju farmakološku intervenciju, uz smanjenje nuspojava i povećanje kvalitete života pacijenata. Cilj je pronaći i okarakterizirati moguće nove mete u liječenju poremećaja prehrane, s naglaskom na novije spoznaje iz područja neurobiologije, biotehnologije te genetskih istraživanja.

Posljednjih godina ostvareni su značajni pomaci u razumijevanju molekularnih i hormonskih mehanizama koji reguliraju unos hrane, apetit, osjećaj sitosti te reakcije na stres. Ovi mehanizmi uključuju glavne neurotransmitterske i hormonske puteve, koji su kod osoba s poremećajima prehrane često disfunkcionalni. To uključuje disbalans u endokanabinoidnom sustavu, signalizaciju leptina, grelina i drugih gastrointestinalnih hormona, kao i disfunkcije u imunskim i upalnim odgovorima.

#### ENDOKANABINOIDNI SUSTAV

Endokanabinoidni sustav (ECS) je složeni signalni sustav u tijelu koji se sastoji od kanabinoidnih receptora (primarno CB1 i CB2), endokanabinoida te enzima koji sudjeluju u sintezi i razgradnji tih molekula. Receptori CB1 su prvenstveno smješteni u mozgu, dok su CB2 receptori prisutni u imunskom sustavu. Ovaj sustav regulira oslobađanje dopamina u dijelovima mozga koji su povezani s nagrađnim sustavom putem mehanizma retrogradne neurotransmisije. Taj proces omogućuje endokanabinoidima da utječu na komunikaciju između neurona, čime se modificira količina dopamina koja se oslobađa. Osim toga, ECS ima i ključnu ulogu u kontroli apetita i energetske ravnoteže putem interakcija u hipotalamusu, dijelu mozga koji regulira osjećaj gladi i sitosti. Aktivacija CB1 receptora je povezana s povećanjem apetita, dok se inhibicija ovog receptora može koristiti za smanjenje apetita. Lijekovi koji se proučavaju u sklopu ovog sustava su rimonabant i dronabinol (Rodan i sur., 2023).

Rimonabant svoj učinak ostvaruje blokirajući CB1 receptore, koji inače imaju važnu ulogu u povećanju apetita i poticanju želje za hranom. Blokiranjem ovih receptora, rimonabant može smanjiti osjećaj gladi i reducirati unos hrane, što je korisno u liječenju BED-a. Studije su pokazale značajno veći gubitak tjelesne težine kod pacijenata liječenih rimonabantom u odnosu na placebo skupinu. Iako je rimonabant bio odobren u Europi i mnogi pacijenti su postigli

uspješne rezultate u kontroli težine i apetita, lijek je povučen zbog ozbiljnih neuropsihijatrijskih nuspojava (Pataky i sur., 2012).

Također se istražuje dronabinol, agonist kanabinoidnih receptora, koji je sintetski oblik fitokanabinoida tetrahidrokanabinola (THC). Dronabinol aktivira CB1 receptore, što može pomoći u liječenju AN-e poticanjem osjećaja gladi i smanjujući strah od hrane. Studije su pokazale da je svakodnevna primjena dronabinola bila znatno učinkovitija u poticanju debljanja u usporedbi s placebo grupom, a to je postignuto bez značajnih nuspojava (Milano i Capasso, 2019).

## PSIHODELICI

Psihodelici su skupina psihoaktivnih tvari (halucinogeni) koje izazivaju duboke promjene u percepciji i raspoloženju. Supstanca s psihodeličnim djelovanjem, psilocibin, razmatra se kao potencijalni tretman kod pacijenata s AN-om. U tijelu se psilocibin metabolizira u psilocinom, koji djeluje kao agonist serotoninskih receptora. Aktivacija ovih receptora može pomoći u smanjenju simptoma anksioznosti i depresije te olakšati emocionalnu obradu informacija. Osim toga, psilocinom može dovesti do normalizacije apetita, što je od izuzetne važnosti za pacijente koji boluju od ovog poremećaja (Bryson i sur., 2024).

## OKSITOCIN

Oksitocin je hormon i neuropeptid koji se proizvodi u hipotalamusu te se izlučuje iz stražnjeg režnja hipofize. Ima važnu ulogu u regulaciji apetita i ponašanja vezanog uz hranjenje. Ovaj neuropeptid može potaknuti osjećaj sitosti i zadovoljstva nakon obroka, što pomaže u normalizaciji prehranbenih obrazaca.

Pojedine su studije postigle obećavajuće rezultate primjenom oksitocina u liječenju komorbiditeta povezanih s AN-om. Stoga je oksitocin identificiran kao neuropeptid od interesa, koji bi mogao modulirati procese pažnje usmjerene na podražaje povezane s hranom i tijelom. Također, zabilježene su snižene koncentracije oksitocina kod pacijenata s AN-om.

Istraživanja su se većinom fokusirala na učinke intranazalno primijenjenog oksitocina, koji je pokazao značajno smanjenje sklonosti prema podražajima vezanima uz hranu. Intranazalno primijenjeni oksitocin također može poboljšati nutritivnu „rehabilitaciju“ smanjujući zabrinutost oko prehrane i teškoće u kognitivnoj obradi informacija (Rodan i sur., 2023).

## ORLISTAT

Orlistat je inhibitor gastrointestinalne lipaze, enzima odgovornog za razgradnju triglicerida u slobodne masne kiseline i glicerol. On se veže na aktivno mjesto lipaze te tako sprječava razgradnju masti. Kao rezultat toga, oko 30 % masti iz hrane ne bude apsorbirano, što dovodi do smanjenja ukupnog unosa kalorija i posljedičnog gubitka tjelesne težine.

Ovaj lijek je pokazao potencijal u liječenju BED-a. Randomizirane kontrolirane studije su pokazale da primjena orlistata u dozi od 360 mg dnevno, u kombinaciji s umjerenom hipokaloričnom dijetom, rezultira smanjenjem tjelesne težine od 7,4 % nakon 24 tjedna liječenja. Međutim, broj epizoda prejedanja nije bio značajno niži u usporedbi s placebo skupinom (Milano i Capasso, 2019).

## LIRAGLUTID

Glukagonu sličan peptid-1 je hormon koji se luči iz tankog crijeva kao odgovor na unos hrane, pri čemu smanjuje apetit i usporava pražnjenje želuca.

Liraglutid, agonist GLP-1 receptora, djeluje aktivacijom tih receptora, što dovodi do smanjenja apetita. Njegov primarni učinak je produljenje osjećaja sitosti nakon obroka, smanjujući time sklonost prekomjernom unosu hrane. Također, liraglutid usporava pražnjenje želuca, pa se hrana dulje zadržava u probavnom sustavu.

Njegovi su učinci od interesa za liječenje BED-a što pokazuju i provedene studije. Liraglutid je doveo do značajnog poboljšanja u smanjenju epizoda prejedanja, kao i u smanjenju tjelesne težine i indeksa tjelesne mase (Rodan i sur., 2023).

## RELAMORELIN

Relamorelin je sintetski analog grelina, hormona koji potiče apetit. Njegovi učinci su slični grelinu: povećava apetit, potiče debljanje i ubrzava pražnjenje želuca. Ovim mehanizmima poboljšava unos hrane, što može pomoći pacijentima u postizanju zdrave tjelesne težine i boljoj opskrbi organizma hranjivim tvarima.

Klinička ispitivanja pokazuju da relamorelin značajno smanjuje vrijeme pražnjenja želuca i pospješuje debljanje već nakon 4 tjedna terapije. Iako su istraživanja još u ranoj fazi,

preliminarni podaci sugeriraju da bi ovaj lijek mogao biti koristan u liječenju AN-e (Rodan i sur., 2023).

## METRELEPTIN

Leptin je hormon koji ima ključnu ulogu u održavanju energetske ravnoteže te regulaciji metabolizma i apetita. Iako je ovaj hormon prvenstveno uključen u funkcije hipotalamusa, također je poznato da utječe na sustav nagrađivanja. Nenormalne razine leptina mogu biti ključan patofiziološki pokazatelj poremećaja prehrane, pa se pretpostavlja da bi analozi leptina, poput metreleptina, mogli biti korisni u njihovom liječenju (Bryson i sur., 2024).

Metreleptin je rekombinantni oblik leptina koji pomaže u stimulaciji apetita i vraćanju normalne metaboličke funkcije kod osoba s anoreksijom. Opisi slučajeva (engl. *case reports*) pokazale su da je kod većine pacijenata došlo do poboljšanja raspoloženja i smanjenja ozbiljnosti simptoma tijekom i neposredno nakon primanja lijeka. Tijekom praćenja, ta poboljšanja su ostala stabilna ili su se povećala. No, potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se potvrdila dugoročna učinkovitost metreleptina (Bryson i sur., 2024).

## ADALIMUMAB

Adalimumab je biološki lijek koji inhibira djelovanje TNF- $\alpha$  (faktora tumorske nekroze alfa), proupalnog citokina koji ima važnu ulogu u upalnim procesima u tijelu. Iako se ne koristi za liječenje AN-e, postoje teorije koje sugeriraju njegovu moguću ulogu u ovom kontekstu.

Pojedina istraživanja ukazuju na to da bi upala mogla imati ulogu u razvoju ili održavanju anoreksije. Upalni procesi imaju negativan utjecaj na metabolizam i apetit, a kod nekih pacijenata su zabilježeni i povišeni markeri upale. Budući da TNF- $\alpha$  može uzrokovati smanjenje apetita i gubitak težine, njegova blokada pomoću adalimumaba mogla bi pomoći u poboljšanju ovih simptoma.

Najnovije smjernice daju slabu preporuku za primjenu ovog lijeka u liječenju AN-e, uz napomenu da bi primjena svakako trebala biti dio šireg, individualnog terapijskog pristupa, posebno u slučajevima gdje su upalni procesi izraženi ili gdje anoreksija koegzistira s drugim bolestima povezanim s upalom (Himmerich i sur., 2023).

## **5. RASPRAVA**

### **5.1. PREGLED OSTALIH TERAPIJSKIH PRISTUPA**

Postoji niz različitih pristupa liječenju poremećaja prehrane, a ključno je svakom pacijentu pristupiti na sveobuhvatan i individualiziran način (Pranić i sur., 2023). Glavni ciljevi terapije uključuju stabilizaciju medicinskog stanja, nutritivnu „rehabilitaciju“, kontrolu nenormalnog obrasca jedenja, poboljšanje sposobnosti prepoznavanja i izražavanja emocija te sprječavanje relapsa. Obavezno je da liječenje bude multidimenzionalno, jer usmjerenost samo na fizičku ili psihičku dimenziju poremećaja ima lošiji ishod (Sambol i Cikač, 2015).

Smjernice za liječenje naglašavaju važnost izvanbolničkih psiholoških terapija kao primarnih metoda intervencije. Psihoterapija je prva linija liječenja poremećaja prehrane budući da cilja na psihološke i socijalne čimbenike koji doprinose nastanku i održavanju bolesti. Farmakološka terapija se obično koristi kao dodatak psihološkim intervencijama.

Osim toga, liječenje je najčešće ambulantno ili u sklopu dnevnih bolnica. U težim slučajevima, kada su zdravlje i život pacijenta ugroženi, potrebna je hospitalizacija. Ako osoba odbija bolničko liječenje, iako je ono za nju neophodno, moguća je i prisilna hospitalizacija (Pranić i sur., 2023).

#### **5.1.1. PSIHOTERAPIJA**

Poremećaji prehrane obično nisu samo posljedica nezdravog odnosa prema hrani, već također odražavaju dublje emocionalne i psihološke probleme poput niskog samopouzdanja, straha od gubitka kontrole, perfekcionizma ili problema s identitetom. Iz tog razloga, psihoterapija predstavlja ključni element liječenja jer se ne fokusira samo na simptome poremećaja, već istražuje i osnovne uzroke koji ga održavaju. Iako je proces dugotrajan, psihoterapija je neophodna za postizanje i održavanje trajnog oporavka te poboljšanje kvalitete života (Vidović, 2004).

Postoji niz psihoterapijskih pristupa, od kojih je svaki prilagođen specifičnim potrebama pojedinca i izazovima s kojima se suočava. Ti se pristupi obično dijele na one namijenjene djeci i adolescentima te one za odrasle, s obzirom na različite razvojne potrebe. Među najčešće korištenim oblicima psihoterapije u ovom području izdvajaju se kognitivno-bihevioralna terapija, dijalektičko-bihevioralna terapija, obiteljska terapija, interpersonalna terapija te psihodinamska terapija, svaka sa jedinstvenim pristupima i ciljevima (Russell i sur., 2023).

- 1) Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) se općenito smatra terapijom izbora za BN-u, zahvaljujući istraživanjima provedenima u posljednja tri desetljeća. Temelj ovog oblika terapije je kognitivno-bihevioralni model, koji ističe preuveličavanje tjelesne slike kao ključni faktor u održavanju poremećaja prehrane. Kroz uspostavljanje povjerenja između terapeuta i pacijenta, KBT aktivno uključuje pacijenta u vlastiti proces liječenja, pomažući mu da prepozna i promijeni negativne obrasce mišljenja i ponašanja. Poboljšana kognitivno-bihevioralna terapija (engl. *enhanced cognitive-behaviour therapy*, CBT-E) pokazuje još bolju učinkovitost u smanjenju simptoma prejedanja i poticanju redovne prehrane (Mulken i Waller, 2021).
- 2) S druge strane, interpersonalna terapija (IPT) često se koristi za pacijente s poremećajima prehrane zbog njihovih čestih poteškoća u interpersonalnom funkcioniranju, koje mogu dodatno pridonijeti održavanju bolesti. IPT se fokusira na poboljšanje međuljudskih odnosa i rješavanje konflikata koji mogu utjecati na emocionalno stanje pacijenata. Iako ova terapija može imati sporiji učinak u odnosu na CBT, dugoročni rezultati pokazuju poboljšanja u samopouzdanju i socijalnom funkcioniranju. Studije su pokazale da IPT može biti osobito učinkovita u liječenju BN-e i BED-a, no nije preporučena za AN-u (Sivyer i sur., 2020).
- 3) Dijalektička-bihevioralna terapija nudi jedinstven pristup usmjeren na promjenu, s naglaskom na smanjenje disfunkcionalnih ponašanja. Ova terapija pomaže pacijentima da postanu svjesni okidača koji potiču njihovo ponašanje. Istraživanja su pokazala da značajan broj pacijenata nakon završetka tretmana više ne doživljava epizode prejedanja, a metoda je široko prihvaćena među pacijentima, što dodatno povećava njihovu motivaciju za promjenom (Lynch i sur., 2013; Russell i sur., 2023).
- 4) Psihodinamska psihoterapija je također važna metoda, posebno za pacijente s AN-om. Ova terapija se fokusira na istraživanje nesvjesnih procesa i emocionalnih konflikata koji mogu biti uzrok poremećaja prehrane. Cilj psihodinamske terapije je obnoviti sposobnost pacijenata da izraze svoje osjećaje, razviju adekvatne mehanizme suočavanja s anksioznošću i poboljšaju emocionalnu regulaciju. Time se stvara prostor za dublje razumijevanje vlastitih osjećaja i potreba, što je ključno za oporavak (Vidović, 2004).
- 5) Osim individualnih terapijskih pristupa, obiteljska terapija ima značajnu ulogu u liječenju poremećaja prehrane. Glavni ciljevi obiteljske terapije su identificirati karakteristike obiteljskog sustava, pronaći resurse unutar obitelji koji će pacijentu pomoći osnažiti se

tijekom procesa liječenja te naučiti članove obitelji prikladnim načinima rješavanja konflikata. Ova terapija nije usmjerena isključivo na trenutni problem, već i na neriješene probleme iz prošlosti koji mogu utjecati na dinamiku obitelji i pojedinca (Russell i sur., 2023).

### 5.1.2. KOMBINIRANA TERAPIJA

U liječenju poremećaja prehrane često se primjenjuje kombinacija farmakoterapije i psihoterapije, što omogućuje holistički pristup problemu. Dok farmakoterapija djeluje na neurobiološke aspekte poremećaja, psihoterapija se bavi psihološkim i emocionalnim uzrocima i posljedicama (Rodan i sur., 2023).

Studije koje su proučavale kombinaciju farmakoterapije (primarno fluoksetina) i psiholoških intervencija kod pacijenata s bulimijom, pokazale su da kombinacija kognitivno-bihevioralne terapije i fluoksetina daje bolje rezultate od samog fluoksetina, ali ne i od same KBT (Grilo, 2024).

S druge strane, istraživanja učinkovitosti kombinirane terapije kod poremećaja prejedanja uključivala su dodatak antiepileptika i lijekova protiv pretilosti. Primjena zonisamida ili topiramata uz KBT dovela je do većeg smanjenja epizoda prejedanja, gubitka težine i poboljšanja psihopatologije poremećaja prehrane u usporedbi sa samom KBT. Također, učinkovitost kombinacije KBT-a i orlistata, lijeka protiv pretilosti, pokazala se većom od placeba, s 64 % ispitanika koji su postigli apstinenciju od prejedanja u usporedbi s 36 % u placebo skupini (Rodan i sur., 2023; Grilo, 2024).

Ove kombinirane terapije su se pokazale osobito korisnima kod BN-e i BED-a. Ipak, važno je istaknuti da liječenje treba biti individualizirano i prilagođeno potrebama svakog pacijenta.

### 5.1.3. BOLNIČKO LIJEČENJE

Bolničko liječenje poremećaja prehrane predstavlja jednu od najintenzivnijih i najopsežnijih terapijskih intervencija, koja se primjenjuje kada su zdravstvene posljedice poremećaja izrazito ozbiljne i zahtijevaju hitnu medicinsku skrb. Ovaj oblik liječenja obuhvaća više elemenata, uključujući oporavak prehrane, psihoterapijski tretman, obiteljski tretman i psihosocijalni oporavak (Mahnik- Miloš, 2004).



Oboljeli se hospitaliziraju zbog kratkotrajnog medicinskog vođenja ili kroničnog liječenja, a mnogi su hospitalizirani zbog specifičnih medicinskih komplikacija. Najčešći razlozi za prijem na bolničko liječenje uključuju rizik od smrtnog ishoda uslijed niske tjelesne težine, teške bradikardije, tahiaritmije, hipokalijemije i teške ortostatske hipotenzije. U takvim situacijama, bolničko liječenje osigurava 24-satni medicinski nadzor i podršku, omogućujući stabilizaciju zdravstvenog stanja pacijenta putem medicinskih intervencija, nutritivne rehabilitacije i pažljive kontrole fizičkog oporavka (Olmsted i sur., 2013).

Sveobuhvatan pristup u bolničkom liječenju ima za cilj ne samo fizički oporavak pacijenta, već i dugoročno rješavanje psiholoških uzroka poremećaja. Pacijenti se otpuštaju iz bolnice kada je njihovo fizičko stanje stabilizirano i kada su spremni za daljnji oporavak u manje intenzivnom okruženju (Mahnik- Miloš, 2004).

## 6. ZAKLJUČCI

- Odstupanja od uravnotežene prehrane često dovode do razvoja poremećaja prehrane, poput anoreksije, bulimije i kompulzivnog prejedanja, čiji su uzroci usko povezani s psihološkim, socijalnim i biološkim čimbenicima.
- Od iznimne važnosti je pravovremeno prepoznavanje rizičnih ponašanja, a korištenje jasno definiranih dijagnostičkih kriterija prema DSM-V omogućava identifikaciju poremećaja.
- Hipotalamus ima ključnu ulogu u regulaciji apetita i unosa hrane, djelujući kao središnje područje za integraciju signala o gladi i sitosti. Dvije ključne vrste neurona u ovoj regulaciji su POMC neuroni, koji potiču osjećaj sitosti te AGRP/NPY neuroni, koji potiču unos hrane.
- Hormoni poput grelina, leptina i GLP-1, zajedno s neurotransmiterima poput serotonina, dopamina i GABA-e, ključni su za regulaciju apetita i emocionalni odgovor na hranu.
- Razumijevanje neurobioloških mehanizama regulacije apetita važno je za razvoj učinkovitih terapijskih intervencija i liječenje poremećaja prehrane.
- Farmakoterapija se temelji na modulaciji aktivnosti neurotransmitera, a uključuje četiri glavne strategije: serotoninsku, kateholaminsku, glutamatnu i opioidnu.
- Najčešće ispitivani lijekovi u liječenju ovih poremećaja su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, stimulansi SŽS, supresori apetita, mišićni relaksansi te antagonisti opioidnih receptora.
- Fluoksetin se smatra glavnim izborom za BN-u, dok se lisdeksamfetamin preporučuje za poremećaj kompulzivnog prejedanja. Osim toga, smjernice također daju preporuku prvog stupnja za antiepileptik topiramat.
- Trenutačno ne postoji odobrena farmakološka opcija za AN-u, no smjernice iz 2023. godine daju preporuku prvog stupnja za primjenu antipsihotika olanzapina.
- Postojeće farmakološke terapije često imaju ograničenu učinkovitost i značajne nuspojave, što potiče istraživanje novih terapijskih mogućnosti. Potencijalne terapijske mogućnosti uključuju antagoniste i agoniste CB receptora, psihodelike (psilocibin), inhibitore lipaza (orlistat), biološke lijekove (adalimumab), neuropeptide (oksitocin, relamorelin) i dr.
- Psihoterapija je prva linija liječenja poremećaja prehrane, dok se farmakoterapija obično koristi kao dodatak psihološkim intervencijama. Najznačajnije vrste psihoterapije su KBT i IPT.

- U slučajevima teških poremećaja prehrane, kada su zdravstvene posljedice ozbiljne, neophodno je bolničko liječenje.

## 7. POPIS KRATICA

**5-HT** – 5-hidroksitriptamin

**AGRP** – engl. *Agouti-related protein*; protein sličan aguti-proteinu

**AN** – anoreksija nervoza

**ARC** – arkuatna jezgra

**BED** – engl. *binge eating disorder*; poremećaj prejedanja

**BMI** – engl. *body mass index*; indeks tjelesne mase

**BN** – bulimija nervoza

**CBR** – engl. *Cannabinoid receptor*; kanabinoidni receptor

**DA** – dopamin

**DAT** – dopaminski transporter

Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, 5. izdanje

**DSM-V** – engl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition*;

**ECS** – engl. *Endocannabinoid system*; endokanabinoidni sustav

**FDA** – engl. *Food and Drug Administration*; Američka agencija za hranu i lijekove

**GABA** – engl. *Gamma-aminobutyric acid*; gama-aminomaslačna kiselina

**GLP-1** – engl. *Glucagon-like peptide-1*; glukagonu sličan peptid-1

**HALMED** – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

**ICD-11** – engl. *International Classification of Diseases, 11th Revision*; 11. revizija

**IPT** – interpersonalna terapija

**KBT** – kognitivno-bihevioralna terapija

**MAO** – monoaminooksidaza

**MC4R** – engl. *Melanocortin receptor*; melanokortinski receptor

Međunarodne klasifikacije bolesti

**NET** – noradrenalinski transporter

**NPY** – neuropeptid Y

**POMC** – engl. *Proopiomelanocortin*; proopiomelanokortin

**SERT** – serotoniniski transporter

**SNRI** – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

**SIPPS** – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

**SŽS** – središnji živčani sustav

**TCA** – triciklički antidepresivi

**THC** – engl. *Tetrahydrocannabinol*; tetrahidrokanabinol

**TNF** – engl. *Tumor necrosis factor*; faktor nekroze tumora

**VTA** – engl. *Ventral tegmental area*; ventralno tegmentalno područje

**$\alpha$ -MSH** – engl.  *$\alpha$ -Melanocyte stimulating hormone*;  $\alpha$ -melanocit stimulirajući hormon

## 8. LITERATURA

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition*. 2013, 5(5), <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>, pristupljeno 26.8.2024.

Baenas I, Etxandi M, Fernández-Aranda F. Complicaciones médicas en anorexia y bulimia nerviosa. *Med Clín*, 2023, 162(2), 67-72.

Bailey AP, Parker AG, Colautti LA, Hart LM, Liu P, Hetrick SE. Mapping the evidence for the prevention and treatment of eating disorders in young people. *J Eat Disord*, 2014, 2(5), 2050-2974.

Barakat S, McLean SA, Bryant E, Le A, Marks P, Touyz S, Maguire S. Risk factors for eating disorders: findings from a rapid review. *J Eat Disord*, 2023, 11(1).

Boswell RG, Potenza MN, Grilo CM. The Neurobiology of Binge-eating Disorder Compared with Obesity: Implications for Differential Therapeutics. *Clin Ther*, 2021, 43(1), 50–69.

Bould H, De Stavola B, Magnusson C, Micali N, Dal H, Evans J, Dalman C, Lewis G. The influence of school on whether girls develop eating disorders. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(2), 480–488.

Bould H, Koupil I, Dalman C, DeStavola B, Lewis G, Magnusson C. Parental mental illness and eating disorders in offspring. *Int J Eat Disord*, 2014, 48(4), 383–391.

Bould H, Sovio U, Koupil I, Dalman C, Micali N, Lewis G, Magnusson C. Do eating disorders in parents predict eating disorders in children? Evidence from a Swedish cohort. *Acta Psychiatr Scand*, 2015, 132(1), 51–59.

Brain Chemistry and Eating Disorders – how does it work?,  
<https://thebanyans.com.au/chemistry-of-eating-disorder/>, pristupljeno 10.9.2024.

Bryson C, Douglas D, Schmidt U. Established and emerging treatments for eating disorders. *Trends Mol Med*, 2024, 30(4), 392-402.

Bulik CM, Coleman JRI, Hardaway JA, Breithaupt L, Watson HJ, Bryant CD, Breen G. Genetics and neurobiology of eating disorders. *Nat Neurosci*, 2022, 25(5), 543-554.

Burcelin R, Gourdy P. Harnessing glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the pharmacological treatment of overweight and obesity. *Obes Rev*, 2016, 18(1), 86–98.

Canals J, Arija Val V. Risk factors and prevention strategies in eating disorders. *Nutr Hosp*, 2022, 39(2), 16-26.

Canals J, Sancho C, Arija MV. Influence of parent's eating attitudes on eating disorders in school adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 18(6), 353–359.

Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintaudi A, Baldini M, Aringhieri S, Fasciani I, Annibale P, Maggio R, Scarselli M. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(3), 238.

Challet E. The circadian regulation of food intake. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(7), 393–405.

Cifuentes L, Acosta A. Homeostatic regulation of food intake. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(2), 101794.

Citrome L. Binge eating disorder revisited: what's new, what's different, what's next. *CNS Spectr*, 2019, 24(1), 4–13.

Cohen R, Newton-John T, Slater A. The relationship between Facebook and Instagram appearance-focused activities and body image concerns in young women. *Body Image*, 2017, 23(1), 183–187.

Coordination of innate behaviors by GABAergic cells in lateral hypothalamus, <https://edoc.hu-berlin.de/handle/18452/19885?locale-attribute=en>, pristupljeno 11.9.2024.

Costandache GI, Munteanu O, Salaru A, Oroian B, Cozmin M. An overview of the treatment of eating disorders in adults and adolescents: pharmacology and psychotherapy. *Postep Psychiatr Neurol*, 2023, 32(1), 40–48.

Donato K, Ceccarini MR, Dhuli K, Bonetti G, Medori MC, Marceddu G, Precone V, Xhufi S, Bushati M, Bozo D, Beccari T, Bertelli M. Gene variants in eating disorders. Focus on anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge-eating disorder. *J Prev Med Hyg*, 2022, 63(2), 297–305.

Feng B, Harms J, Chen E, Gao P, Xu P, He Y. Current Discoveries and Future Implications of Eating Disorders. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(14), 6325.

Frank GKW. Is the pharmacological management of bulimia nervosa plausible? *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(17), 2073–2075.

Gaete V, López C. Eating disorders in adolescents: A comprehensive approach. *Rev Chil pediatr*, 2020, 91(5), 784-793.



Giuliano C, Cottone P. The role of the opioid system in binge eating disorder. *CNS Spec*, 2015, 20(6), 537–545.

Godart N, Radon L, Curt F, Duclos J, Perdereau F, Lang F, Venisse JL, Halfon O, Bizouard P, Loas G, Corcos M, Jeammet Ph, Flament MF. Mood disorders in eating disorder patients: Prevalence and chronology of ONSET. *J Affective Disord*, 2015, 185, 115–122.

Grilo CM, Juarascio AS. Binge-Eating Disorder Interventions: Review, Current Status, and Implications. *Curr obes rep*, 2023, 12(3), 406–416.

Grilo CM. Treatment of Eating Disorders: Current Status, Challenges, and Future Directions. *Annu Rev Clin Psychol*, 2024, 20(1), 97-123.

Guo W, Xiong W. From gut microbiota to brain: implications on binge eating disorders. *Gut Microbes*, 2024, 16(1), 2357177.

Guyton AC, Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology 12<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011.

Hail L, Le Grange D. Bulimia nervosa in adolescents: prevalence and treatment challenges. *Adolesc Health Med Ther*, 2018, 9(9), 11–16.

Himmerich H, Kan C, Au K, Treasure J. Pharmacological treatment of eating disorders, comorbid mental health problems, malnutrition and physical health consequences. *Pharmacol Ther*, 2020, 217, 10766.

Himmerich H, Lewis YD, Conti C, Mutwalli H, Karwautz A, Sjögren JM, Uribe Isaza MM, Tyszkiewicz-Nwafor M, Aigner M, McElroy SL, Treasure J, Kasper S, Bailer U, Bulik CM, Conti C, Zwaan MD, Favaro A, Fernandez-Aranda F, Fetissov S, Hilbert A. World Federation

of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines update 2023 on the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry*, 2023, 1–64.

Hirst RB, Beard CL, Colby KA, Quittner Z, Mills BM, Lavender JM. Anorexia nervosa and bulimia nervosa: A meta-analysis of executive functioning. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 83, 678-690.

Hoare E, Marx W, Firth J, McLeod S, Jacka F, Chrousos GP, Manios Y, Moschonis G. Lifestyle Behavioural Risk Factors and Emotional Functioning among schoolchildren: the Healthy Growth Study. *Eur Psychiatry*, 2019, 61(1), 79–84.

Hofer PD, Wahl K, Meyer AH, Miché M, Beesdo-Baum K, Wong SF, Grisham JR, Wittchen HU, Lieb R. Obsessive-compulsive disorder and the risk of subsequent mental disorders: A community study of adolescents and young adults. *Depress Anxiety*, 2018, 35(4), 339–345.

International Classification of Diseases 11th Revision. <https://icd.who.int/en>, pristupljeno 4.9.2024.

Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav*, 2008, 94(1), 121–135.

Lewis YD, Bergner L, Steinberg H, Bentley J, Himmerich H. Pharmacological Studies in Eating Disorders: A Historical Review. *Nutrients*, 2024, 16(5), 594–594.

Livazović G, Mudrinić I. Nezadovoljstvo tjelesnim izgledom i ponašanja povezana s poremećajima u prehrani adolescenata. *Kriminologija i socijalna integracija*, 2017, 25(1), 71-89.

Lynch TR, Gray KL, Hempel RJ, Titley M, Chen EY, O'Mahen HA. Radically open-dialectical behavior therapy for adult anorexia nervosa: feasibility and outcomes from an inpatient program. *BMC Psychiatry*, 2013, 13, 293.

Mahnik-Miloš M. Bolničko liječenje anoreksije i bulimije. *Medix*, 2004, 52, 59-60.

Mathisen TF, Bratland-Sanda S, Rosenvinge JH, Friborg O, Pettersen G, Vrabel KA, Sundgot-Borgen J. Treatment effects on compulsive exercise and physical activity in eating disorders. *J Eat Disord*, 2018, 6(1), 43.

Mehl A, Rohde P, Gau JM, Stice E. Disaggregating the predictive effects of impaired psychosocial functioning on future DSM-5 eating disorder onset in high-risk female adolescents. *Int J Eat Disord*, 2019, 52(7), 817–824.

Milano W, Capasso A. Psychopharmacological Options in the Multidisciplinary and Multidimensional Treatment of Eating Disorders. *The Open Neurol J*, 2019, 13(1), 22–31.

Mitchell CS, Begg DP. The regulation of food intake by insulin in the central nervous system. *J Neuroendocrinol*, 2021, 33(4), 12952.

Mitchell JE, Peterson CB. Anorexia Nervosa. *N Engl J Med*, 2020, 382(14), 1343–1351.

Monteleone AM, Castellini G, Volpe U, Ricca V, Lelli L, Monteleone P, Maj M. Neuroendocrinology and brain imaging of reward in eating disorders: A possible key to the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80, 132–142.

Moore CF, Panciera JJ, Sabino V, Cottone P. Neuropharmacology of compulsive eating. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2018, 373, 20170024.

Mulkens S, Waller G. New developments in cognitive-behavioural therapy for eating disorders (CBT-ED). *Curr Opin Psychiatry*, 2021, 34(6), 576–583.

Neale J, Hudson LD. Anorexia nervosa in adolescents. *Br J Hosp Med*, 2020, 81(6), 1–8.

Neumark-Sztainer D, Wall M, Larson NI, Eisenberg ME, Loth K. Dieting and Disordered Eating Behaviors from Adolescence to Young Adulthood: Findings from a 10-Year Longitudinal Study. *J Am Diet Assoc*, 2011, 111(7), 1004–1011.

Obeid N, Carlucci S, Brugnera A, Compare A, Proulx G, Bissada H, Tasca GA. Reciprocal influence of distress and group therapeutic factors in day treatment for eating disorders: A progress and process monitoring study. *Psychotherapy*, 2018, 55(2), 170–178.

Olmsted MP, McFarlane T, Trottier K, Rockert W. Efficacy and intensity of day hospital treatment for eating disorders. *Psychotherapy Research*, 2013, 23(3), 277–286.

Pataky Z, Gasteyger C, Ziegler O, Rissanen A, Hanotin C, Golay A. Efficacy of rimonabant in obese patients with binge eating disorder. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 121(1), 20–26.

Powell E, Wang-Hall J, Bannister JA, Colera E, Lopez FG. Attachment security and social comparisons as predictors of Pinterest users' body image concerns. *Comput Hum Behav*, 2018, 83, 221–229.

Pranić N, Žigić Forić A, Pokec I, Puharić Z. Poremećaji prehrane. *Hrana u zdravlju i bolesti*, 2023, 12(2), 84-89.

Qu N, He Y, Wang C, Xu P, Yang Y, Cai X, Liu H, Yu K, Pei Z, Hyseni I, Sun Z, Fukuda M, Li Y, Tian Q, Xu Y. A POMC-originated circuit regulates stress-induced hypophagia, depression and anhedonia. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(5), 1006–1021.

Ragnhildstveit A, Slayton M, Jackson LK, Brendle M, Ahuja S, Holle W, Moore C, Sollars K, Seli P, Robison R. Ketamine as a Novel Psychopharmacotherapy for Eating Disorders: Evidence and Future Directions. *Brain Sci*, 2022, 12(3), 382.

Repovečki S, Štrkalj Ivezić S, Bilić V. Terapijski čimbenici u grupnoj psihoterapiji. *Psihoterapija*, 2020, 34(2), 224-262.

Robatto AP, Magalhães Cunha C, Moreira LAC. Diagnosis and treatment of eating disorders in children and adolescents. *J Pediatr*, 2023, 100(1), 88-96.

Rodan SC, Bryant E, Le A, Maloney D, Touyz S, McGregor IS, Maguire S, Aouad P, Barakat S, Boakes R, Brennan L, Bryant E, Byrne S, Caldwell B, Calvert S, Carroll B, Castle D, Caterson I, Chelius B, Chiem L. Pharmacotherapy, alternative and adjunctive therapies for eating disorders: findings from a rapid review. *J Eat Disord*, 2023, 11(1), 112.

Rohde P, Stice E, Marti CN. Development and predictive effects of eating disorder risk factors during adolescence: Implications for prevention efforts. *Int J Eat Disord*, 2014, 48(2), 187–198.

Russell H, Aouad P, Le A, Marks P, Maloney D, Aouad P, Barakat S, Boakes RA, Brennan L, Bryant E, Byrne S, Caldwell B, Calvert S, Carroll B, Castle D, Caterson ID, Chelius B, Chiem L, Clarke S, Conti J. Psychotherapies for eating disorders: findings from a rapid review. *J Eat Disord*, 2023, 11, 175.

Sambol K, Cikač T. Anoreksija i bulimija nervoza - rano otkrivanje i liječenje u obiteljskoj medicini. *Medicus*, 2015, 24(2), 165–171.

Sancho C, Arija MV, Canals J. Personality in non-clinical adolescents with eating disorders. *Eur Eat Disord Rev*, 2008, 16(2), 133–138.

Saul J, Rodgers RF, Saul M. Adolescent Eating Disorder Risk and the Social Online World. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2022, 31(1), 167–177.

Sivyer K, Allen E, Cooper Z, Bailey-Straebler S, O'Connor ME, Fairburn CG, Murphy R. Mediators of change in cognitive behavior therapy and interpersonal psychotherapy for eating disorders: A secondary analysis of a transdiagnostic randomized controlled trial. *Int J Eat Disord*, 2020, 53(12), 1928-1940.

Sović J, Starčević I, Katunarić M. Erozivne promjene na tvrdim zubnim tkivima u osobe s poremećajem hranjenja – prikaz slučaja. *Medix*, 2013, 104, 268-272.

Tan JSK, Tan LES, Davis C, Chew CSE. Eating disorders in children and adolescents. *Singapore Med J*, 2022, 63(6), 294–298.

Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Models Mech*, 2017, 10(6), 679–689.

Tomba E, Tecuta L, Gardini V, Tomei G, Lo Dato E. Staging models in eating disorders: A systematic scoping review of the literature. *Compr Psychiatry*, 2024, 131, 152468.

Valbrun LP, Zvonarev V. The Opioid System and Food Intake: Use of Opiate Antagonists in Treatment of Binge Eating Disorder and Abnormal Eating Behavior. *J Clin Med Res*, 2020, 12(2), 41–63.

Van Eeden AE, Van Hoeken D, Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Opin Psychiatry*, 2021, 34(6), 515–524.

Vidović V. Psihoterapija poremećaja jedenja. *Medix*, 2004, 52, 50-54.

Vohra MS, Benchoula K, Serpell CJ, Hwa WE. AgRP/NPY and POMC neurons in the arcuate nucleus and their potential role in treatment of obesity. *Eur J Pharmacol*, 2022, 915:174611.

Wassenaar E, Friedman J, Mehler PS. Medical Complications of Binge Eating Disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 2019, 42(2), 275–286.

Wei Q, Krolewski DM, Moore S, Kumar V, Li F, Martin B, Tomer R, Murphy GG, Deisseroth K, Watson SJ, Akil H. Uneven balance of power between hypothalamic peptidergic neurons in the control of feeding. *Proc Natl Acad Sci*, 2018, 115(40), 9489-9498.

Yu Y, Miller R, Groth SW. A literature review of dopamine in binge eating. *J Eat Disord*, 2022, 10, 11.

Zipfel S, Giel KE, Bulik CM, Hay P, Schmidt U. Anorexia nervosa: Aetiology, assessment, and treatment. *Lancet Psychiatry*, 2015, 2(12), 1099–1111.

## 9. SAŽETAK/SUMMARY

Poremećaji prehrane su kompleksne psihijatrijske bolesti s visokim stopama mortaliteta i morbiditeta. Karakteriziraju ih abnormalne prehrambene navike i ponašanja, što posljedično ugrožava fizičko zdravlje i psihosocijalno funkcioniranje oboljelih. Osobe koje pate od ovih poremećaja često imaju iskrivljenu percepciju vlastitog tijela i tjelesne težine. Iako etiologija poremećaja prehrane nije u potpunosti razjašnjena, smatra se da su njihovi uzroci složeni i da uključuju biološke, psihološke i socijalne čimbenike. Liječenje ovih poremećaja zahtijeva sveobuhvatan i multidisciplinarni pristup. U odraslih pacijenata, trenutna se terapija fokusira na različite bihevioralno orijentirane psihoterapije koje imaju za cilj poboljšanje simptoma i postizanje zdrave tjelesne težine. Psihoterapija ostaje ključni dio tretmana, no farmakoterapija predstavlja značajnu alternativu za pacijente koji ne pokazuju dovoljno napretka s psihoterapijskim metodama. Psihoaktivni lijekovi, iako nemaju primarnu ulogu u liječenju poremećaja prehrane, značajno doprinose kliničkoj praksi, osobito kod pacijenata s teškim simptomima. Trenutno su odobreni antidepresiv fluoksetin za bulimiju nervozu i psihostimulans lisdeksamfetamin za poremećaj prejedanja. Unatoč određenim ograničenjima u studijama provedenima tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, istraživanja u području farmakoterapije kod ovih poremećaja pokazala su značajan napredak. U budućnosti, fokus će biti usmjeren na nove farmakološke mogućnosti te biološki utemeljene tretmane, kako bi se dodatno unaprijedila učinkovitost liječenja.



## **SUMMARY**

Eating disorders are complex psychiatric illnesses with high rates of mortality and morbidity. They are characterized by abnormal eating habits and behaviors, which consequently jeopardize the physical health and psychosocial functioning of those affected. Individuals suffering from these disorders often have a distorted perception of their own body and weight. Although the etiology of eating disorders is not fully understood, it is believed that their causes are complex and involve biological, psychological, and social factors. Treatment of these disorders requires a comprehensive and multidisciplinary approach. In adult patients, current therapy focuses on various behavioral-oriented psychotherapies aimed at improving symptoms and achieving a healthy body weight. Psychotherapy remains a key component of treatment, while pharmacotherapy represents a significant alternative for patients who do not show sufficient progress with psychotherapeutic methods. Psychoactive medications, although not primary used in the treatment of eating disorders, significantly contribute to clinical practice, especially in patients with severe symptoms. Currently, the antidepressant fluoxetine is approved for bulimia nervosa, and the psychostimulant lisdexamfetamine is approved for binge eating disorder. Despite certain limitations in studies conducted over the past few decades, research in the field of pharmacotherapy for these disorders has shown significant progress. In the future, the focus will be directed toward new pharmacological options and biologically based treatments to further enhance the effectiveness of treatment.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za Farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## FARMAKOLOŠKE MOGUĆNOSTI LIJEČENJE POREMEĆAJA PREHRANE

Sandra Šumak

### SAŽETAK

Poremećaji prehrane su kompleksne psihijatrijske bolesti s visokim stopama mortaliteta i morbiditeta. Karakteriziraju ih abnormalne prehrabene navike i ponašanja, što posljedično ugrožava fizičko zdravlje i psihosocijalno funkcioniranje oboljelih. Osobe koje pate od ovih poremećaja često imaju iskrivljenu percepciju vlastitog tijela i tjelesne težine. Iako etiologija poremećaja prehrane nije u potpunosti razjašnjena, smatra se da su njihovi uzroci složeni i da uključuju biološke, psihološke i socijalne čimbenike. Liječenje ovih poremećaja zahtijeva sveobuhvatan i multidisciplinarn pristup. U odraslih pacijenata, trenutna se terapija fokusira na različite bihevioralno orijentirane psihoterapije koje imaju za cilj poboljšanje simptoma i postizanje zdrave tjelesne težine. Psihoterapija ostaje ključni dio tretmana, no farmakoterapija predstavlja značajnu alternativu za pacijente koji ne pokazuju dovoljno napretka s psihoterapijskim metodama. Psihoaktivni lijekovi, iako nemaju primarnu ulogu u liječenju poremećaja prehrane, značajno doprinose kliničkoj praksi, osobito kod pacijenata s teškim simptomima. Trenutno su odobreni antidepresiv fluoksetin za bulimiju nervozu i psihostimulans lisdeksamfetamin za poremećaj prejedanja. Unatoč određenim ograničenjima u studijama provedenima tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, istraživanja u području farmakoterapije kod ovih poremećaja pokazala su značajan napredak. U budućnosti, fokus će biti usmjeren na nove farmakološke mogućnosti te biološki utemeljene tretmane, kako bi se dodatno unaprijedila učinkovitost liječenja.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 60 stranica, 8 grafičkih prikaza, 4 tablice i 81 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Poremećaji prehrane, farmakoterapija poremećaja prehrane, regulacija apetita, psihoterapija

Mentor: **Prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

**Izv. prof. dr. sc. Petra Turčić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Izv. prof. dr. sc. Miranda Sertić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: Listopad 2024.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### PHARMACOLOGICAL TREATMENT OPTIONS FOR EATING DISORDERS

**Sandra Šumak**

#### SUMMARY

Eating disorders are complex psychiatric illnesses with high rates of mortality and morbidity. They are characterized by abnormal eating habits and behaviors, which consequently jeopardize the physical health and psychosocial functioning of those affected. Individuals suffering from these disorders often have a distorted perception of their own body and weight. Although the etiology of eating disorders is not fully understood, it is believed that their causes are complex and involve biological, psychological, and social factors. Treatment of these disorders requires a comprehensive and multidisciplinary approach. In adult patients, current therapy focuses on various behavioral-oriented psychotherapies aimed at improving symptoms and achieving a healthy body weight. Psychotherapy remains a key component of treatment, while pharmacotherapy represents a significant alternative for patients who do not show sufficient progress with psychotherapeutic methods. Psychoactive medications, although not primarily used in the treatment of eating disorders, significantly contribute to clinical practice, especially in patients with severe symptoms. Currently, the antidepressant fluoxetine is approved for bulimia nervosa, and the psychostimulant lisdexamfetamine is approved for binge eating disorder. Despite certain limitations in studies conducted over the past few decades, research in the field of pharmacotherapy for these disorders has shown significant progress. In the future, the focus will be directed toward new pharmacological options and biologically based treatments to further enhance the effectiveness of treatment.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 60 pages, 8 figures, 4 tables and 81 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Eating disorders, pharmacotherapy of eating disorders, appetite regulation, psychotherapy

Mentor: **Prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

**Petra Turčić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

**Miranda Sertić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

The thesis was accepted: October 2024.