

# Terapijski izazovi kod poremećaja prehrane

---

Pernjek, Željka

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:265997>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-14**



Repository / Repozitorij:

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



Željka Pernjek

# Terapijski izazovi kod poremećaja prehrane

## DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

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

*Prije svega želim se zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky, na stručnom vodstvu, prenesenom znanju, uloženom vremenu i trudu. Hvala Vam na pomoći, susretljivosti i razumijevanju, koji su mi olakšali svaki korak tijekom izrade ovog rada.*

*Posebnu zahvalnost dugujem svojoj obitelji, koja je uvijek bila moj najveći oslonac i neizmjerena podrška tijekom cijelog mog obrazovanja. Hvala mojoj sestri, bratu, mami Verici i tati Miljenku, na beskrajnoj ljubavi i strpljenju. Bez Vas ništa od ovog ne bi bilo moguće ostvariti.*

*Najviše od svega zahvaljujem se svojim nećacima, Jakovu i Petru, koji su svojom dječjom radošću i osmjesima bili moja najveća podrška i motivacija, a da toga nisu bili svjesni. Svako njihovo „Teta držimo fige!“ i „Teta jesi prošla?“ bilo je moja snaga u najizazovnijim i najtežim trenucima. Voli vas vaša teta!*

*Zahvaljujem se i svom dečku, prijateljima te svima koji su bili uz mene. Hvala svima što ste vjerovali u mene, ohrabivali me i uljepšali svaki težak trenutak.*

*Hvala svima što ste „dodali mom svetu malo boje“!*

# SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1	POREMEĆAJI PREHRANE.....	1
1.2	VRSTE POREMEĆAJA PREHRANE .....	2
1.2.1	ANOREKSIJA .....	2
1.2.2	BULIMIJA.....	3
1.2.3	POREMEĆAJ PREJEDANJA.....	5
1.2.4	ETIOLOGIJA POREMEĆAJA PREHRANE .....	7
2.	OBRAZLOŽENJE TEME .....	10
3.	MATERIJALI I METODE .....	11
4.	REZULTATI I RASPRAVA .....	12
4.1	LIJEČENJE ANOREKSIJE NERVOZE.....	12
4.1.1	ANTIDEPRESIVI.....	12
4.1.2	ANTIPSIHOTICI.....	14
4.1.3	AGONISTI KANABINOIDNIH RECEPTORA – DRONABINOL.....	16
4.1.4	OSTALE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA .....	16
4.2	LIJEČENJE BULIMIJE NERVOZE .....	19
4.2.1	ANTIDEPRESIVI.....	20
4.2.2	ANTIKONVULZIVI.....	20
4.2.3	OSTALE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA .....	21
4.3	LIJEČENJE POREMEĆAJA PREJEDANJA .....	23
4.3.1	STIMULANSI SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA .....	23
4.3.2	ANTIDEPRESIVI.....	26
4.3.3	ANTAGONISTI OPIOIDNIH RECEPTORA .....	27
4.3.4	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA GABA I GLUTAMAT .....	29
4.3.5	LIJEKOVI PROTIV PRETILOSTI .....	30
4.3.6	KROM PIKOLINAT.....	30
4.4	KOGNITIVNO-BIHEVIORALNA TERAPIJA → ZLATNI STANDARD LIJEČENJA POREMEĆAJA PREHRANE .....	31
4.5	ALTERNATIVNE I POMOĆNE TERAPIJE.....	34
4.5.1	NEUROMODULACIJSKE TEHNIKE .....	34
4.5.2	JOGA I VJEŽBANJE.....	35
5.	ZAKLJUČCI .....	38
6.	POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA .....	39
7.	LITERATURA .....	41
8.	SAŽETAK.....	48

# 1. UVOD

## 1.1 POREMEĆAJI PREHRANE

Poremećaji prehrane predstavljaju ozbiljan javnozdravstveni problem, a osim što značajno utječu na kvalitetu života pojedinca, ostavljaju trajne fizičke, psihološke i socijalne posljedice. Najčešći poremećaji prehrane su anoreksija nervoza, bulimija nervoza i poremećaj prejedanja. Sve ove poremećaje karakteriziraju složeni obrasci prehranbenog ponašanja koji ostavljaju ozbiljne posljedice na psihofizičko zdravlje pojedinca. Poremećaji hranjenja mogu se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, ali najčešći su među adolescentima i mladim odraslim osobama. Iako su žene podložnije ovim poremećajima, njihova prevalencija raste i među muškarcima. To nam ukazuje kako poremećaji prehrane predstavljaju sve veći problem društvu (Smink i sur., 2012).

Posljednjih desetak godina istraživači su se više posvetili istraživanju patofiziologije, etiologiji, dijagnosticiranju i konačno liječenju poremećaja prehrane. Budući da je patofiziologija poremećaja kompleksna, oboljeli često dolaze s različitim komorbiditetima kao što su depresija i anksioznost, a mogu razviti i čitav niz drugih bolesti poput kardiovaskularnih bolesti i metaboličkih poremećaja. Sve to zajedno dodatno otežava proces samog liječenja. Liječenje treba biti maksimalno individualizirano, prilagođeno specifičnim potrebama samog pacijenta (Kaye 2008; Murphy i sur., 2010).

Kombinirana terapija, koja uključuje kognitivno-bihevioralnu terapiju i farmakoterapiju pokazala se najdjelotvornijom. Kognitivno-bihevioralna terapija daje najbolje rezultate, a u kombinaciji s farmakoterapijom izgledi za izlječenje su vrlo dobri. Nažalost, farmakoterapijske opcije su i dalje ograničene, unatoč boljem razumijevanju ovih poremećaja. Trenutno ne postoji odobreni lijek za liječenje anoreksije nervoze, dok je za bulimiju odobren fluoksetin, antidepresiv iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, a za poremećaj prejedanja lisdeksamfetamin, stimulans središnjeg živčanog sustava (Rodan i sur., 2023).

Napredak u istraživanjima pomaže u razvoju novih terapijskih pristupa koji obećavaju unaprijediti liječenje i poboljšati ishode. Unaprjeđenje postojećih terapijskih opcija te napretci u farmakoterapiji predstavljaju ključne korake za uspješnu terapiju, s ciljem unapređenja zdravlja i poboljšanja kvalitete života oboljelih.

## 1.2 VRSTE POREMEĆAJA PREHRANE

### 1.2.1 ANOREKSIJA

Anoreksija nervoza (lat. *anorexia nervosa* – AN) jedan je od najraširenijih i najopasnijih poremećaja prehrane. Anoreksija je, također, jedan od najkompleksnijih psihijatrijskih poremećaja općenito. Karakterizirana je ekstremnom redukcijom unosa hrane, iskrivljenom percepcijom vlastitog tijela te iracionalnim strahom od debljanja. S obzirom na to, glavni pokazatelj bolesti je upravo mršavost (Keel, 2017). Bolest najčešće pogađa adolescentice između 15 i 19 godina te mlade žene u dvadesetima, iako može zahvatiti i muškarce te osobe različite životne dobi (van Eeden i sur., 2021). Procjenjuje se da 0,9 % žena (istraženo u šest europskih zemalja) i 0,3 % muškaraca (istraženo u Americi) pati od anoreksije nervoze u nekom trenutku života (Smink i sur., 2012). Anoreksija ima najvišu stopu smrtnosti u odnosu na druge psihičke bolesti s procijenjenim mortalitetnim omjerom od 5,86 (Arcelus i sur., 2011). Rizik od smrti u slučaju teškog oblika bolesti dodatno povećava postotak smrtnosti.

#### 1.2.1.1 POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Postoje dva skupa dijagnostičkih kriterija koji se koriste u postavljanju dijagnoza poremećaja prehrane. To su Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje (DSM-5) i Međunarodna klasifikacija bolesti (MKB-11) koju koriste 194 zemlje. Obje su verzije revidirane 2022. godine. Uglavnom su DSM-5 i MKB-11 kriteriji u skladu jedan s drugim, no postoje neke manje razlike (Keel, 2017).

Prema DSM-5 koji je objavila Američka psihijatrijska udruga (engl. *American Psychiatric Association*, APA) 2013. godine, dijagnoza anoreksije nervoze postavlja se ako su prisutna sljedeća tri ključna kriterija:

1. Ograničeni unos hrane → Osoba uporno unosi značajno manju količinu hrane u odnosu na svoje energetske potrebe, što dovodi do značajnog gubitka tjelesne mase. Ovaj gubitak tjelesne mase je ispod minimalno očekivanog za dob, spol i tjelesno zdravlje.
2. Intenzivan strah od debljanja → Osoba ima izuzetno jak strah od dobivanja na težini ili postajanja "debelom", čak i kada je izrazito pothranjena. Strah može biti praćen opsesivnim mislima o hrani i tjelesnoj težini.

3. Iskrivljena percepcija vlastitog tijela → Osoba ima iskrivljenu sliku vlastitog tijela, pri čemu preuveličava svoju težinu ili tjelesnu građu. Ova iskrivljena percepcija utječe na samopouzdanje i dovodi do poricanja ozbiljnosti vlastite pothranjenosti.

### 1.2.1.2 PODTIPOVI

Anoreksija nervoza podijeljena je u dva podtipa: restriktivni tip i prejedajuće-purgativni tip (Ambrosi-Randić, 2004).

1. Restriktivni tip: Ovaj oblik anoreksije karakterizira stroga restrikcija unosa hrane. Osobe s restriktivnim tipom anoreksije drže stroge dijete, izbjegavaju obroke i često provode intenzivnu fizičku aktivnost kako bi sagorjele kalorije. One rijetko sudjeluju u epizodama prejedanja ili kompenzacijskim ponašanjima kao što je povraćanje (Treasure i sur., 2020).
2. Prejedajuće-purgativni tip: Ovaj tip karakteriziran je stalnim izmjenama prejedanja, čišćenja i restriktivne dijete. Pacijent ima povremene epizode prejedanja kojima nastoji kompenzirati nedovoljan unos kalorija, bilo svjesno i samovoljno, ili zbog društvenog pritiska. Nakon faze prejedanja slijedi faza čišćenja, kao metoda sekundarne kompenzacije. Pacijenti se u fazi čišćenja koriste raznim metodama kako bi izgubili unesene kalorije i spriječili debljanje: povraćanje, zlouporaba laksativa, diuretika ili pretjerano vježbanje (Keel, 2017). Ove osobe često prolaze kroz cikluse prejedanja i povraćanja, što ih čini sličnima osobama koje pate od bulimije, ali s izraženijim gubitkom težine (Treasure i sur. 2020).

Ono što je zajedničko oba tipa su psihološki poremećaji koji često dolaze uz anoreksiju i smanjen libido. Također pretjerana tjelovježba i perfekcionizam karakteristike su oba tipa anoreksije.

### 1.2.2 BULIMIJA

Bulimija nervoza (lat. *bulimia nervosa* – BN) je složen poremećaj prehrane koji se karakterizira ciklusima prejedanja i kompenzatornog ponašanja kako bi se izbjeglo dobivanje na težini (Jain i Yilanli, 2023). Oboljele osobe doživljavaju epizode prejedanja tijekom kojih unose velike količine hrane u kratkom vremenskom razdoblju, pri čemu hranu koju unose brzo gutaju bez mnogo žvakanja. Tijekom tog razdoblja bolesnici ne mogu kontrolirati unos hrane (Keel, 2017).

Nakon toga slijedi epizoda kompenzatornog čišćenja tijekom koje se osoba koristi različitim metodama kako bi iz tijela izbacila goleme količine hrane. To su: samoizazvano povraćanje, zlouporaba laksativa, diuretika i drugih lijekova, pretjerano vježbanje i post (Mond, 2013). Srednja dob početka bolesti je 12,4 godina, iako oboljevaju i osobe između 18. i 45. godine života. Češće oboljevaju žene i to s oko 90 % svih dijagnosticiranih slučajeva.. Iako treba uzeti u obzir da otprilike 94 % oboljelih nikad ne potraži stručnu pomoć ili odbija liječenje (Hay i Claudino, 2010; Wilson i Kagabo, 2024).

### 1.2.2.1 POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Prema DSM-5, bulimija nervoza dijagnosticira se prema sljedećim kriterijima:

1. Ponavljajuće epizode prejedanja → Uključuje konzumiranje velike količine hrane u određenom vremenskom razdoblju, npr. unutar dva sata, dok je količina unesene hrane znatno veća od one koju bi većina konzumirala pod sličnim okolnostima. Sve to prati osjećaj gubitka kontrole nad unosom hrane tijekom tih epizoda (Ambrosi-Randić, 2004).
2. Ponavljajuće neprikladne kompenzacijske metode → Svrha ovih metoda je sprječavanje dobivanja na težini. Često se koriste povraćanje, upotreba laksativa, diuretika, post ili pretjerano vježbanje.
3. Kriteriji 1. i 2. javljaju se u prosjeku najmanje jednom tjedno tijekom tri mjeseca.
4. Samoprocjena pretjerano ovisi o obliku i težini tijela.
5. Poremećaj se ne javlja isključivo tijekom epizoda anoreksije nervoze.

Bulimiju kao bolest može biti teško dijagnosticirati, a posljedično tome i liječiti zbog tajnovitosti samih pacijenata o epizodama. Tjelesna težina osoba s bulimijom može biti posve normalna, iako, kao i kod anoreksije, pacijenti često teže mršavosti. Nije rijedak slučaj da se kod osoba izmjenjuju faze bulimije i anoreksije. Također, bulimiju, kao i anoreksiju, gotovo uvijek prate druge psihičke bolesti kao što su depresija, anksioznost i drugi poremećaji raspoloženja (Hay i Claudino, 2010).

### 1.2.2.2 PODTIPOVI

Postoje dva glavna tipa bulimije nervoze:



1. Purgativni tip: Nakon epizode prejedanja, osoba se „čisti“ isključivo induciranim povraćanjem ili laksativima i diureticima.
2. Ne-purgativni tip: Nakon epizode prejedanja osoba koristi neke druge metode kako bi kompenzirala unos hrane, a to su post ili pretjerano vježbanje. Ne koriste se metode izravnog čišćenja.

Iako je purgativni češći, važno je prepoznati različite obrasce kompenzacijskih ponašanja jer se oni mogu razlikovati ovisno o težini poremećaja i popratnim psihološkim čimbenicima (Mitchell i Crow, 2006).

Ovisno o učestalosti neprikladnih kompenzacijskih epizoda, možemo odrediti težinu same bolesti (DSM-5):

- Blaga → u prosjeku 1 do 3 epizode kompenzacijskih ponašanja tjedno
- Umjerena → u prosjeku 4 do 7 epizoda kompenzacijskih ponašanja tjedno
- Teška → u prosjeku 8 do 13 epizoda kompenzacijskih ponašanja tjedno
- Ekstremna → u prosjeku 14 ili više epizoda kompenzacijskih ponašanja tjedno

### 1.2.3 POREMEĆAJ PREJEDANJA

Poremećaj prejedanja (engl. *Binge Eating Disorder* – BED) je poremećaj prehrane karakteriziran ponavljajućim epizodama nekontroliranog konzumiranja velike količine hrane u kratkom razdoblju, obično manje od 2 sata, prilikom čega se gubi kontrola nad ponašanjem. Za razliku od bulimije, kod poremećaja prejedanja ne dolazi do epizode kompenzacije, osoba nije sklona koristiti metode kao što su samoizazvano povraćanje, pretjerano vježbanje ili gladovanje (APA, 2013). BED je službeno dodan u 5. izdanje DSM-5. Kao i dosad spomenuti poremećaji, poremećaj prejedanja češći je kod ženskog spola, iako razlika nije toliko izražena prema omjeru 2:1 u korist žena (Keel, 2017). Bolest se često povezuje s pretilošću, a uz nju dolaze i ostali komorbiditeti te je uvelike narušena kvaliteta života oboljelih.

#### 1.2.3.1 POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Dijagnoza poremećaja prejedanja temelji se na nekoliko ključnih kriterija prema DSM-5:

1. Ponavljajuće epizode prejedanja → Osobe konzumiraju znatno veću količinu hrane nego što bi većina ljudi pojela u sličnim okolnostima, uz osjećaj gubitka kontrole tijekom epizode.

2. Pridruženi simptomi → Epizode prejedanja praćene su s najmanje tri od sljedećih pet simptoma: (1) jedenje brže nego uobičajeno, (2) jedenje dok se ne osjeti fizička nelagoda, (3) konzumiranje velikih količina hrane kad osoba ne osjeća glad, (4) jedenje nasamo zbog osjećaja srama ili nelagode, te (5) osoba ima osjećaj krivnje, depresije ili gađenja prema sebi nakon epizode.
3. Učestalost epizoda → Epizode prejedanja moraju se javljati barem jednom tjedno tijekom najmanje tri mjeseca.
4. Izostanak kompenzacijskih ponašanja → Kompenzacijske metode korištene u svrhu kompenzacije nakon epizode prejedanja nisu prisutne kod BED-a kao kod bulimije.
5. Učinci na kvalitetu života → BED često uzrokuje ozbiljne psihosocijalne probleme i smanjenje kvalitete života (APA, 2013)

Ovisno o učestalosti epizoda prejedanja, postoji nekoliko stupnjeva težine same bolesti (APA, 2013):

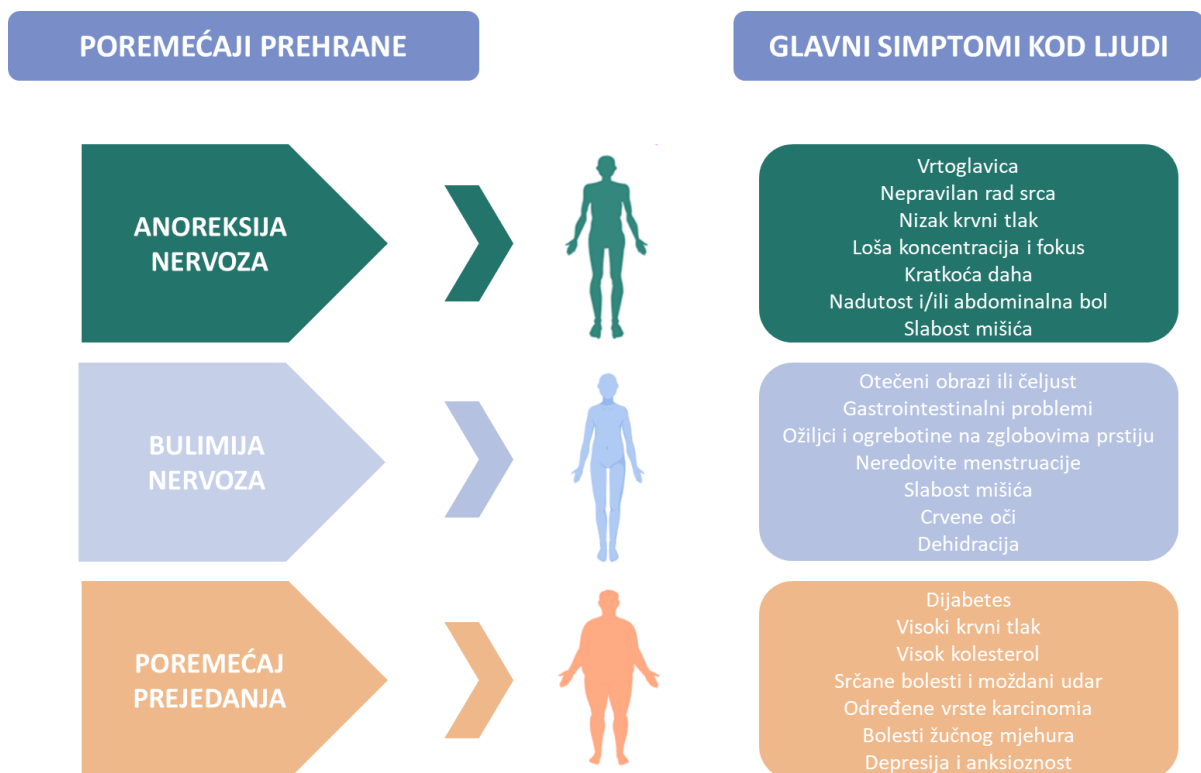
- Blagi oblik → 1 do 3 epizode prejedanja tjedno
- Umjereni oblik → 4 do 7 epizoda prejedanja tjedno
- Teški oblik → 8 do 13 epizoda prejedanja tjedno
- Vrlo teški oblik → 14 ili više epizoda prejedanja tjedno.

### 1.2.3.2 BED I OSTALE BOLESTI

Poremećaj prejedanja ne svrstava se u pretilost, iako je s njom usko povezan. Pacijenti često imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili su pretili, no to nije pravilo. Osobe koje imaju poremećaj prejedanja, tijekom života podložniji su razviti dijabetes tipa 2, hipertenziju, dislipidemiju i metabolički sindrom u usporedbi sa zdravim osobama. Iako nije provedena niti jedna studija koja bi ispitala povezanost BED-a i poremećaje spavanja, postoje zabilježeni slučajevi u kojima su žene i trudnice koje boluju od BED-a imale problema sa spavanjem prije trudnoće te 18 mjeseci nakon poroda (Kornstein i sur., 2016).

Sve dosad spomenute poremećaje prehrane prate razni psihički poremećaji i bolesti, a poremećaj prejedanja nije izuzetak (Slika 1). U općoj populaciji prepoznaje se povezanost između depresije i BED-a. Osjećaj srama, jedenje nasamo, stigmatizacija, pritisak sredine i zlostavljanje, samo su neki od okidača koji pogoršavaju psihičko zdravlje pacijenata, dovodeći do anksioznosti, poremećaja raspoloženja i u konačnici do depresije. Sve navedeno dodatno

otežava liječenje te zatvara osobu u začarani krug u kojem ona previše jede jer se osjeća loše, a zatim se osjeća loše jer previše jede. Osim toga, prijavljeni su i drugi psihijatrijski slučajevi kod osoba s poremećajem prejedanja, bipolarni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj, granični poremećaj osobnosti i problemi s kockanjem. Narušeno mentalno zdravlje i negativna slika o sebi uz sve ostale probleme i komorbiditete, bilo tjelesne ili psihičke, neke pacijente gura preko ruba i dovodi do pokušaja suicida. Ova činjenica ide u prilog tome koliko su poremećaji prehrane opasni i kolika je nužnost njihovog prepoznavanja i liječenja (Kornstein i sur., 2016).



Slika 1. Ključni simptomi tri poremećaja prehrane (preuzeto i prilagođeno prema Feng i sur., 2023).

#### 1.2.4 ETIOLOGIJA POREMEĆAJA PREHRANE

Poremećaji prehrane predstavljaju složene psihijatrijske poremećaje, čiji uzroci uključuju mnogo međusobno isprepletenih čimbenika. Etiologija poremećaja prehrane iznimno je kompleksna, a uključuje niz međusobno povezanih bioloških, psiholoških i sociokulturnih čimbenika. Svi navedeni čimbenici djeluju na razvoj, ali i na održavanje simptoma bolesti.

- Biološki čimbenici

Genetski i neurobiološki čimbenici igraju značajnu ulogu u etiologiji poremećaja prehrane. Studije na blizancima pokazuju visok stupanj nasljednosti poremećaja. Također, djeca roditelja koji imaju poremećaj prejedanja pokazuju veći rizik za razvoj bilo kojeg od spomenutih poremećaja prehrane. Istraživanja su pokazala da geni koji su povezani s osobinama kao što su perfekcionizam i sklonost tjeskobi značajno doprinose riziku od razvoja poremećaja (Culbert i sur., 2015).

Disfunkcija neurotransmiterskih sustava u mozgu, posebice serotoninskog i dopaminskog, povezuje se s razvojem poremećaja hranjenja. Dok osobe s anoreksijom imaju povišene razine serotonina, osobe koje boluju od bulimije i poremećaja prejedanja mogu imati nižu razinu serotonina, što može utjecati na njihovu sklonost prejedanju i impulzivnom ponašanju (Kaye 2008).

Hormoni koji reguliraju apetit, poput grelina i leptina, kao i strukturne i funkcionalne promjene u mozgu također igraju važnu ulogu u etiologiji poremećaja prehrane.

- Psihološki čimbenici

Psihološki čimbenici, uključujući perfekcionizam, nisko samopoštovanje i povijest traume, snažno su povezani s razvojem poremećaja prehrane. Osobe s anoreksijom često imaju visoke standarde u vezi vlastitog tijela. Iz tog perfekcionizma proizlazi stalan osjećaj nezadovoljstva izgledom, što vodi k opsesivnoj potrebi za kontrolom unosa hrane.

Također, osobe koje imaju negativan odnos prema vlastitom tijelu i teže savršenstvu sklonije su prejedanju. Osobe s niskim samopoštovanjem često koriste hranu za regulaciju emocija i suočavanje s negativnim osjećajima, kao što su stres, dosada, anksioznost ili depresija. Emocionalna neravnoteža može povećati rizik od impulzivnog prejedanja, nakon čega slijede osjećaji krivnje i srama, čime se održava ciklus poremećaja (Monell i sur., 2022).

Ukoliko je neka osoba doživjela fizičko, emocionalno ili seksualno zlostavljanje, ona ima veću predispoziciju za razvoj poremećaja hranjenja jer trauma može utjecati na sposobnost osobe da regulira emocije, što onda posljedično povećava vjerojatnost da će osoba koristiti hranu kao obrambeni mehanizam.

- Sociokulturni čimbenici

U suvremenom vremenu u kojem vladaju mediji i društvene mreže, promocija nereálnih standarda ljepote povećava rizik od razvoja poremećaja prehrane. Budući da su adolescenti najveći korisnici društvenih mreža, nije čudno kako je prevalencija poremećaja najveća u ovoj dobnoj skupini. Zapadnjački ideali ljepote koji promoviraju mršavost kao standard ljepote i uspjeha, stvaraju snažan pritisak osobito na mlade (Polivy & Herman, 2002). Sve to zajedno dovodi do sve većeg nezadovoljstva vlastitim tijelom. Vrlo često idealizirane slike tijela, koje se prikazuju na platformama poput *Facebooka* i *Instagrama*, izravno su povezane sa sklonošću razvoja poremećaja prehrane pri čemu su žene podložnije ovim utjecajima u usporebi s muškarcima.

Osim društvenih mreža, obitelj i prijatelji važan su dionik u oblikovanju prehrambenih navika. Obiteljski pritisci i komentari o težini i izgledu mogu pojačati negativnu sliku tijela i utjecati na nezdrave obrasce prehrane (Culbert i sur., 2015).

Osobe s poremećajima prehrane često doživljavaju stigmatizaciju i diskriminaciju, posebice osobe s BED-om. To sve dodatno utječe na njihovo psihofizičko zdravlje i zatvara ih u začarani krug u kojem pojedinci jedu jer se osjećaju loše, a potom se osjećaju loše nakon što su jeli.

Etiologija poremećaja prehrane iznimno je kompleksna i uključuje različite međusobno povezane čimbenike. Razumijevanje etiologije poremećaja prehrane ključno je za pristup prilagođenom i cjelovitom liječenju. Istraživanja koja uključuju različite perspektive omogućuju bolje i jasnije razumijevanje etiologije poremećaja prehrane i doprinose razvoju novih i učinkovitijih terapijskih pristupa.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Poremećaji prehrane predstavljaju ozbiljan zdravstveni problem koji pogađa ljude različitih dobnih skupina širom svijeta s posebno zabrinjavajućim porastom među adolescentima i mladim osobama. Poremećaji prehrane uključuju složene emocionalne, fizičke i mentalne aspekte. Tri su najčešća poremećaja prehrane: anoreksija nervoza, bulimija nervoza i poremećaj prejedanja. U pozadini poremećaja leži složena interakcija različitih genetskih, bioloških, socijalnih i psiholoških čimbenika. U suvremenom društvu, sve veći pritisak medija, nametnuti društveni standardi ljepote, idealizacija nerealnih tjelesnih standarda, smanjeno samopouzdanje i stigmatizacija dodatno pridonose razvoju i održavanju spomenutih poremećaja prehrane. Sve navedeno ide u prilog tome i govori nam koliko je ova tema aktualna i iznimno važna za daljnje istraživanje.

Svi navedeni poremećaji prehrane imaju izrazito negativan utjecaj ne samo na psihičko zdravlje pojedinca, već i na njegovo tjelesno stanje. Posljedice mogu biti vrlo ozbiljne, počevši od pothranjenosti ili pretilosti pa sve do razvoja različitih komorbiditeta, poput kardiovaskularnih problema, probavnih smetnji i mentalnih poremećaja. U najtežim slučajevima, tijekom dugog trajanja bolesti, može doći do ozbiljnih komplikacija, pa čak i do smrtnog ishoda i suicida, što nam dodatno govori o tome koliko je važno rano prepoznavanje i liječenje poremećaja prehrane. Cilj ovog diplomskog rada je dati pregled različitih vrsta poremećaja prehrane, prikazati njihove simptome, karakteristike, uzroke, posljedice te dostupne metode liječenja. Posebna pažnja posvećena je farmakološkim i nefarmakološkim metodama liječenja ovih poremećaja, uključujući farmakološke posebnosti različitih skupina lijekova, kognitivno-bihevioralnu terapiju, kombinirane terapije te alternativne mogućnosti liječenja.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog diplomskog rada proučavana je opsežna stručna i znanstvena literatura iz područja farmakologije, medicine, fiziologije, psihologije i nutricionizma. Također, proučavani su udžbenici i priručnici koji se bave dijagnostikom, etiologijom i terapijom anoreksije nervoze, bulimije nervoze i poremećaja prejedanja. Opisan je i utjecaj sociološko-kulturoloških faktora na njihov razvoj, posebice utjecaj medija, okoline i obitelji.

Provedena je analiza znanstvenih članaka koji su objavljeni u relevantnim bibliografskim bazama podataka kao što su PubMed, ScienceDirect i Google Scholar, s naglaskom na ključne pojmove: poremećaji hranjenja (*eating disorders*), anoreksija nervoza (*anorexia nervosa*), bulimija nervoza (*bulimia nervosa*), poremećaj prejedanja (binge eating disorder), kognitivno-bihevioralna terapija (cognitive-behavioral therapy), liječenje (treatment), antidepresivi (antidepressants), psihoterapija (psychotherapy) antipsihotici (*antipsychotics*), etiologija (*etiology*).

Korišteni izvori pružaju multidisciplinarni pristup s ciljem što boljeg razumijevanja same bolesti te individualnog pristupa svakom pacijentu u svrhu što uspješnijeg liječenja.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1 LIJEČENJE ANOREKSIJE NERVOZE

U današnje vrijeme ne postoje definirane farmakološke intervencije, niti smjernice za liječenje anoreksije nervoze. Ispitivani su različiti lijekovi, od kojih se najviše spominju triciklički antidepresivi te prva generacija antipsihotika. S obzirom na širok spektar nuspojava i kliničke rezultate koji nisu obećavali, istraživanja su se usmjerila na druge lijekove, poput različitih antidepresiva, ponajviše na inhibitore ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) i antipsihotike druge generacije. Usprkos tome što niti ovi lijekovi nisu pokazali djelotvornost, i dalje se vrlo često propisuju u liječenju anoreksije. Anoreksija je bolest koju često prate drugi komorbiditeti, kao što su depresija i anksioznost te s obzirom na to, ovi lijekovi bi mogli biti od velike koristi u liječenju ili kao potpora liječenju anoreksije (Rodan i sur., 2023).

#### 4.1.1 ANTIDEPRESIVI

Antidepresivi se ne preporučuju kao prva linija liječenja anoreksije nervoze, budući da je primarno liječenje fokusirano na psihoterapiju i povećanje tjelesne težine. Iako uopće ne postoje farmakološki pristupi koji se preporučuju kao prva linija liječenja anoreksije te usprkos graničnoj učinkovitosti, SSRI se vrlo često koriste u kliničkoj praksi liječenja anoreksije. Anksiozni i depresivni poremećaj jedni su od najčešćih komorbiditeta koji dolaze uz anoreksiju nervozu te se to postavlja kao glavni argument za primjenu SSRI u liječenju anoreksije. Na taj način antidepresivi pomažu u smanjenju simptoma navedenih komorbiditeta, što posredno može pomoći u povećanju tjelesne težine i sprečavanju recidiva anoreksije, odnosno u samom liječenju bolesti, iako rijetki dokazi idu tome u prilog. Treba napomenuti kako samo povećanje tjelesne težine nije primarni cilj liječenja ovim lijekovima (Walsh i sur., 2006).

Osim SSRI, za liječenje anoreksije istraživani su i triciklički antidepresivi (TCA). Međutim, zbog širokog spektra nuspojava, njihova primjena je ograničena i gotovo u potpunosti prekinuta (Rodan i sur., 2023). U drugoj polovici 20. stoljeća provedeno je nekoliko studija koje su ispitivale učinkovitost amitriptilina (Biederman i sur., 1985; Halmi i sur., 1986) i klomipramina (Crisp i sur., 1986; Lacey i Crisp, 1980), no kao što je već rečeno, ograničena klinička učinkovitost, mogućnost fatalnih aritmija kod osoba smanjene tjelesne težine i rizik od



predoziranja prekinuli su zanimanje za njihovu primjenu u kontekstu liječenja AN (Flament i sur., 2011).

Fluoksetin je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina. Svoj terapijski učinak ostvaruje inhibicijom presinaptičke ponovne pohrane neurotransmitera serotonina te kao rezultat toga, razine 5-hidroksitriptamina (5-HT) povećane su u različitim dijelovima mozga. Ovaj lijek koristi se *off-label* u liječenju anoreksije. Godine 2001. Kaye i suradnici proveli su dvostruko slijepo istraživanje u kojem je sudjelovalo 35 pacijenata s anoreksijom restriktivnog tipa, a njih 16 primalo je fluoksetin. Nakon početnog povećanja tjelesne težine, 10 od 16 pacijenata ostalo je na fluoksetinu godinu dana te se tijekom tog perioda utvrdilo značajno povećanje tjelesne težine i smanjenje simptoma, a samim time i smanjenje ponovne pojave bolesti (Kaye i sur., 2001). Glavni nedostatak ove studije je mali broj ispitanika. Kasnijih godina provedeno je nekoliko studija s većim brojem ispitanika, međutim rezultati nisu pokazali nikakvu razliku u stopi relapsa kod kontrolne placebo skupine i skupine koja je primala fluoksetin (Flament i sur., 2011).

Citalopram se također ispitivao u liječenju anoreksije i to u studiji koju su proveli Fassino i suradnici 2002. godine. Lijek je primala grupa od 26 pacijenata s restriktivnim tipom AN. Citalopram u dozama od 10 do 20 mg pokazao je značajna poboljšanja psihičkog stanja pacijenata, smanjio je simptome depresije, opsesivno-komulzivnog poremećaja i impulzivnost. Djelovao je upravo na ono što mu je i primarna indikacija, dok je s druge strane povećanje tjelesne težine bilo slično kao i kod kontrolne skupine (Flament i sur., 2011).

Mirtazapin, antidepresiv jedinstvenog mehanizma djelovanja, sve se češće koristi kod pacijenata s anoreksijom nervozom zbog stimulacije apetita i smanjenja anksioznosti. Također, mirtazapin može pomoći u regulaciji kortizola, hormona stresa, koji je često povišen kod pacijenata s anoreksijom i komorbidnom depresijom. Ovaj lijek je osobito koristan kod pacijenata koji ne reagiraju dobro na SSRI antidepresive. Iako nema dovoljno dokaza, postoje pojedinačni slučajevi koji ukazuju na potencijalne koristi mirtazapina u liječenju pacijenata s anoreksijom nervozom, posebno u kombinaciji s psihoterapijom ili olanzapinom, i to u dozama od 35 do 45 mg dnevno (Marvanova i Gramith, 2018).

Antidepresivi se koriste u smanjenju anksioznosti i poboljšanja psihološkog stanja pacijenata, no njihova učinkovitost u dugoročnom povećanju tjelesne težine i smanjenja simptoma anoreksije ostaje ograničena (Chiu i sur., 2023).

#### 4.1.2 ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici, osobito antipsihotici druge generacije (engl. *second generation antipsychotics*, SGA), pokazali su obećavajuće rezultate kao nadopuna liječenju anoreksije nervoze. Iako se, kao ni već spomenuti antidepresivi, ne koriste kao prva linija liječenja, njihova uporaba može biti korisna u određenim slučajevima. Antipsihotici druge generacije, poznati i kao atipični antipsihotici, najistraživaniji su lijekovi te potencijalni kandidati u farmakoterapiji AN, posebice olanzapin i aripiprazol. Budući da navedeni lijekovi često imaju nuspojavu u obliku povećanja tjelesne težine, nije iznenađujuće da se kao značajan izazov postavlja upravo adherencija pacijenata. Pacijenti, zbog straha od dobivanja na težini, koji je u srži same bolesti, svjesno odbijaju uzimati propisane lijekove, čime se ne otežava samo provođenje istraživanja, već i samo liječenje (Rodan i sur., 2023).

##### 4.1.2.1 OLANZAPIN

Mehanizam djelovanja olanzapina povezan je s antagonizmom dopaminskih D2 i serotoninskih 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> receptora. Blokiranjem ovih receptora dolazi do povećanja apetita, a samim time i povećanja tjelesne težine. Attia i suradnici 2011. godine proveli su istraživanje s 23 sudionika od kojih je 17 završilo ispitivanje. Rezultati su bili obećavajući, psihološki simptomi su se poboljšali u obje skupine, dok je indeks tjelesne mase (ITM) bio značajno veći u skupini koja je primala olanzapin. Također, sedacija je bila jedina česta zabilježena nuspojava. S druge strane, postoji niz istraživanja koji pokazuju drugačije rezultate. U tim istraživanjima nisu pronađeni nikakvi dokazi da olanzapin pozitivno djeluje na povećanje tjelesne težine.

Najvažnije istraživanje o uporabi olanzapina kao potencijalne terapije za liječenje anoreksije provodilo se na pet različitih lokacija u razdoblju od prosinca 2010. do 2016. godine. Samo kliničko ispitivanje trajalo je 16 tjedana, tijekom čega se doza olanzapina povećavala postepeno od početne doze 2,5 mg/dan pa sve do maksimalne doze od 10 mg/dan. Lijek se općenito dobro podnosio, no rezultati pokazuju tek skromno povećanje tjelesne težine u skupini koja je primala olanzapin u usporedbi s kontrolnom skupinom. Iako je porast tjelesne težine bio ograničen, olanzapin se pokazao kao lijek koji može doprinijeti liječenju pacijenata s anoreksijom

nervozom. Primjena olanzapina mora biti kombinirana s odgovarajućom psihološkom i bihevioralnom terapijom kako bi se postigli najbolji terapijski učinci (Attia i sur., 2019).

#### 4.1.2.2 OSTALI ANTIPSIHOTICI

Osim olanzapina, istraživani su i drugi antipsihotici kao potencijalna terapija liječenja anoreksije nervoze, iako su rezultati uglavnom neujednačeni:

- Aripiprazol: Parcijalni agonist dopaminskih D2 receptora te miješani agonist/antagonist velikog broja 5-HT receptora, korišten je u retrospektivnoj studiji adolescenata koji su bili hospitalizirani zbog anoreksije. Aripiprazol u dozi od 1 mg/dan do 5 mg/dan pokazao je povećanje ITM kod 22 ispitanika (Rodan i sur., 2023).
- Risperidon: Provedeno je 12-tjedno randomizirano istraživanje koje je uključivalo 40 adolescenata prosječne dobi 16 godina, kako bi se ispitala učinkovitost risperidona u liječenju AN. Liječenje je započelo dozom od 0,5 mg dnevno, koja je titrirana do maksimalne doze od 4 mg dnevno. Rezultati nisu pokazali nikakvu značajnu korist u smislu povećanja tjelesne težine kod pacijenata koji su primali risperidon u usporedbi s placebo grupom (Hagman i sur., 2011).
- Kvetiapin: Još jedan antipsihotik druge generacije istraživan je za liječenje anoreksije. U dvostruko slijepom istraživanju koje su proveli Powers i suradnici nije uočena razlika između kvetiapina i placeba u povećanju tjelesne težine. Ipak, budući da je samo 10 ispitanika završilo istraživanje, postoji mogućnost da bi na većoj grupi rezultati bili drugačiji (Powers i sur., 2012). Kasnija istraživanja daju podatke o tome da kvetiapin može povećati ITM te da značajno smanjuje simptome depresije. Mješoviti rezultati objašnjavaju se profilom ispitanika i njihovom starosnom dobi. U studiji koju su proveli Powers i suradnici, prosječna dob ispitanika bila je 34 godine, što upućuje na vjerojatno dulje trajanje bolesti te samim time i na teže i dugotrajnije liječenje anoreksije (Rodan i sur., 2023).

### 4.1.3 AGONISTI KANABINOIDNIH RECEPTORA – DRONABINOL

Anoreksija nervoza, osim što sa sobom donosi cijeli niz fizičkih komplikacija, ima značajan utjecaj na mentalno zdravlje. Upravo zbog toga povećan interes u istraživanjima posljednjih nekoliko godina usmjeren je na ulogu endokanabinoidnog sustava u regulaciji apetita. Kanabinoidni receptori, osobito CB1 receptor (CB1R), važni su regulatori unosa hrane u središnjem živčanom sustavu (SŽS) i na periferiji.

CB1R nalazi se u različitim djelovima mozga, uključujući i hipotalamus. Prvi otkriven endogeni agonist CB1 receptora bio je anandamid, a kasnije je otkriven još jedan endogeni agonist, 2-arahidonoilglicerola (2-AG). Ovi endokanabinoidi aktiviraju CB1R u hipotalamusu, što rezultira povećanjem apetita. CB1R osim u SŽS, nalaze se i na periferiji, te tako moduliraju peristaltiku gastrointestinalnog trakta, izlučivanje želučane kiseline, te različitih neurotransmitera i hormona. Na taj način CB1 receptori kontroliraju apetit djelujući i iz hipotalamusa i s periferije, čime omogućuju kompleksnu regulaciju unosa hrane i energetske ravnoteže (Zou i Kumar, 2018).

Povećan interes za povećanjem tjelesne težine kod pacijenata s anoreksijom dovelo je do istraživanja kanabinoida, posebno THC-a s idejom da lijekovi mogu djelovati kao agonisti receptora i potaknuti apetit (Rodan i sur., 2023).

Dronabinol je sintetski oblik THC-a. Provedeno je nekoliko studija koje istražuju dronabinol kao jedan od potencijalnih lijekova u liječenju anoreksije nervoze. Andreis i suradnici proveli su studiju na ženama s dugotrajnom dijagnozom anoreksije (trajanje bolesti najmanje 5 godina). Ova studija provedena je u razdoblju od 2008. do 2011. godine. Tijekom četverotjednog ispitivanja, pacijentice su primale dronabinol u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno. Rezultati su pokazali da je tijekom liječenja dronabinolom došlo do prosječnog povećanja tjelesne težine od 0,73 kg više u odnosu na placebo skupinu bez značajnih nuspojava (Andreis i sur., 2013).

Sve navedeno upućuje na to da dronabinol može biti koristan u liječenju anoreksije, posebice kod pacijenata kod kojih neke druge terapijske opcije nisu bile učinkovite.

### 4.1.4 OSTALE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Anoreksija nervoza, kao složen poremećaj prehrane, zahtjeva multidisciplinarni pristup liječenju koji uključuje psihološku, nutritivnu i farmakološku podršku. Osim prethodno spomenutih

lijekova, postoje i dodatne terapijske mete koje bi mogle poslužiti kao učinkovite za povećanje apetita, tjelesne težine i raspoloženja. Istraživanja se sve više usmjeravaju na biološke terapijske mogućnosti koje uključuju hormone poput oksitocina, estrogena, grelina i njegovog sintetskog analoga relamorelina. Također, esencijalne masne kiseline, adipokini te aminokiseline poput triptofana mogli bi, u kombinaciji s postojećim terapijama, pridonijeti uspješnijem liječenju anoreksije nervoze.

- Oksitocin

Oksitocin je neuropeptid koji osim što ima iznimno važnu ulogu u regulaciji reproduktivnog ponašanja i interakciji majke i djeteta, također sudjeluje u regulaciji apetita te ponašanja vezanog uz hranjenje, socijalne kognicije, straha i tjeskobe. Budući da je veća pojavnost anoreksije kod žena, važno je uzeti u obzir da promjene u putevima oksitocina pridonose etiologiji poremećaja (Rodan i sur. 2023; Giel i sur., 2018). Oksitocin je u nekim istraživanjima postigao značajan uspjeh u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja socijalne fobije, što su česti komorbiditeti pacijenata s AN. Rezultati istraživanja koje su proveli Leppanen i sur. (2017) pokazali su da primjenom intranazalnog oksitocina (IN-OT) dolazi do smanjenja koncentracije kortizola u slini. Iako jedna doza IN-OT nije povećala potrošnju kalorija kod pacijenata, smanjene razine kortizola idu u prilog tome da oksitocin smanjuje stres koji je često u pozadini anoreksije. Ove rezultate djelomično je potvrdilo i istraživanje koje su proveli Russell i suradnici (2018). Tijekom 4 do 6 tjedana žene su same primjenjivale IN-OT. Koncentracije kortizola u slini ispitanica bile su snižene prije popodnevnog obroka. S obzirom na sve rezultate, smatra se kako IN-OT može poboljšati nutritivnu rehabilitaciju kod pacijenata s anoreksijom na način da smanjuje strah i zabrinutost zbog prehrane i kognitivne rigidnosti. Učinci oksitocina su blagi i najvjerojatnije nisu od velike kliničke značajnosti (Russell i sur., 2018).

- Estrogen

Estrogen je hormon koji ima ključnu ulogu u regulaciji važnih procesa u našem tijelu. Regulira ponašanje povezano s hranjenjem, utječe na raspoloženje, tjeskobu te percepciju vlastitog tijela, što su sve vrlo bitni faktori za razumijevanje anoreksije nervoze kao bolesti. Misra i suradnici u svojoj studiji iz 2013. godine pokazali su kako su koncentracije estrogena često smanjene kod pacijenata koji boluju od anoreksije. Pretpostavka istraživanja temeljila se na saznanjima iz

životinjskih modela, gdje se nadomještanjem estrogena smanjila anksioznost. Sukladno tome, fiziološko nadomještanje estrogena kod ljudi s anoreksijom moglo bi potencijalno smanjiti anksioznost, poboljšati stav prema hrani te možda percepciji vlastitog tijela. U navedenoj studiji sudjelovale su adolescentice u dobi od 13 do 18 godina koje imaju dijagnosticiranu anoreksiju nervozu. Jedna grupa je primala transdermalni estradiol s cikličkim progesteronom, dok je druga grupa dobivala placebo flastere. Od ukupno 72 ispitanica, njih 37 je završilo osamnaestomjesečno istraživanje. Rezultati su pokazali da estrogen nije imao značajan učinak na smanjenje simptoma anoreksije, ali je došlo do značajnog smanjenja anksioznosti, što je i bio primarni cilj istraživanja (Misra i sur., 2013). S obzirom na sve dokaze, visoke doze estrogena mogle bi biti učinkovita potpora u liječenju anksioznosti i depresije, koji su česti komorbiditeti uz anoreksiju, međutim, treba procijeniti korist primjene u odnosu na moguće rizike (Rodan i sur., 2023).

- Grelin i relamorelin

Grelin je hormon koji stimulira apetit, a proizvode ga enteroendokrine stanice gastrointestinalnog trakta. Grelin postoji u dva molekularna oblika acil-grelin modificiran srednjelančanim masnim kiselinama i desacilirani grelin bez modifikacija bočnog lanca. Acil-grelin veže se na receptor hormona rasta sekretagoga 1a (GHS1a) te uz poticanje apetita, snažno stimulira pokretljivost želuca. Tijekom gladovanja razine grelina u plazmi bile su povišene, a nakon hranjenja vraćene su na bazalne vrijednosti (Sakata i Sakai, 2010).

Kod djevojka i žena koje boluju od anoreksije razine grelina su povišene, što ukazuje na pokušaj tijela da poveća unos hrane kako bi se kompenzirao nedostatak energije. Iako su razine grelina povišene, one manje osjećaju glad što može biti posljedica rezistencije na grelin ili različitog omjera aktivnog i razgrađenog grelina kod žena s anoreksijom. Relamorelin je sintetski analog grelina i snažan agonist GHS1a receptora. Prijašnja istraživanja s prokinetičkim lijekovima, poput eritromicina i metoklopramida, također su pokazala poboljšanja pražnjenja želuca kod AN, ali zbog nuspojava ti lijekovi nisu prikladni za dugotrajnu upotrebu. Stoga smo pretpostavili da bi liječenje agonistom grelina kod žena s AN moglo dovesti do povećanja tjelesne mase i poboljšanja pražnjenja želuca. Rezultati istraživanja pokazali su da liječenje relamorelinom u žena s AN značajno poboljšava pražnjenje želuca te dovodi do povećanja tjelesne težine (Fazeli i sur., 2018). Iako je studija provedena na malom uzorku od 22 žene i trajala samo 4 tjedna, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se temeljito procijenila sigurnost

i učinkovitost agonista grelina. Unatoč tome, rezultati sugeriraju određeni potencijal za daljnji razvoj u ovom području.

- Adipokini, esencijalne masne kiseline i triptofan

Adipokini su signalni proteini koje oslobađaju masne stanice (adipociti). Recentna istraživanja sugeriraju da njihova signalizacija, posebice otpuštanje vaspina, leptina, adiponektina, rezistina, omentina i visfatina, može biti poremećena kod osoba s anoreksijom nervozom. Ovaj poremećaj mogao bi pridonijeti gubitku tjelesne težine kod pacijenata i potencijalno otvoriti mogućnosti za istraživanje novih terapijskih meta unutar gastrointestinalnih i imunoloških receptorskih putova. Suplementacija esencijalnim masnim kiselinama pokazuje potencijal u povećanju apetita i vraćanju tjelesne mase kod različitih stanja, ali postoje ograničeni dokazi koji podupiru ovu teoriju kod anoreksije. Jedno dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje na 24 adolescenta s AN-om nije pokazalo značajne prednosti 12-tjedne suplementacije omega-3 masnim kiselinama u odnosu na placebo u smanjenju simptoma poremećaja hranjenja, depresije ili anksioznosti. Budući da je cirkulirajući triptofan prekursor serotonina, ograničenje unosa hrane kod osoba s AN može umanjiti učinkovitost SSRI i SGA. Iako bi suplementacija triptofanom mogla biti korisna, jedno malo randomizirano kontrolirano ispitivanje nije pokazalo prednosti kombinacije fluoksetina s dodatkom prehrani (triptofan i esencijalne masne kiseline) u odnosu na sam fluoksetin (Rodan i sur., 2023).

Sve spomenute molekule ključne su za istraživanje novih terapijskih mogućnosti u liječenju anoreksije nervoze. Iako je za njihovu kliničku primjenu potrebno provesti dodatna istraživanja, ipak pokazuju određeni potencijal za proširenje terapijskih opcija kod pacijenata koji pate od ovog poremećaja.

## 4.2 LIJEČENJE BULIMIJE NERVOZE

Bulimija nervoza ozbiljan je psihijatrijski poremećaj za koji je dostupno nekoliko farmakoterapijskih opcija. Trenutno jedini odobreni lijek za liječenje bulimije je fluoksetin, antidepresiv koji pripada skupini SSRI. Fluoksetin je pokazao učinkovitost u smanjenju epizoda prejedanja i kompenzacijskog ponašanja, a zbog dobre podnošljivosti dobio je prednost pred drugim antidepresivima. Osim fluoksetina, antikonvulzivi, kao što je topiramet sve se više istražuju zbog potencijala u smanjenju simptoma bulimije. Nedostatak farmakoterapijskih

opcija doveo je istraživače do traženja novih terapijskih meta i ispitivanja lijekova s drugačijim mehanizmom djelovanja, kao što su lisdeksamfetamin, eritromicin i oksitocin. Iako svaki navedeni lijek nosi svoje određene prednosti i potencijal, potrebna su dodatna ispitivanja kako bi se procijenila njihova djelotvornost.

#### 4.2.1 ANTIDEPRESIVI

Prema studiji iz 2000. godine ne može se dokazati statistički značajna razlika u učinkovitosti između fluoksetina i drugih antidepresiva. Međutim, iako fluoksetin nije ni po čemu bolji u smislu učinkovitosti, bolja podnošljivost opravdavaju njegovu primjenu. Stoga fluoksetin ima prednost pred svim drugim antidepresivima u liječenju bulimije nervoze i to u dozi od 60 mg (u liječenju velikog depresivnog poremećaja doza od 20 mg je učinkovita) (Rossi i sur., 2004). Uslijedio je niz istraživanja koja su ispitivala učinke fluoksetina u dozi od 60 mg tijekom 8 i tijekom 16 tjedana terapije kod adolescenata koji boluju od bulimije. Primjenom doze od 60 mg došlo je do značajnog smanjenja učestalosti prejedanja i čišćenja. Navedeno je istraživanje potvrdilo sigurnost i učinkovitost fluoksetina u liječenju bulimije nervoze, te je uvelike pridonijelo njegovu odobrenju od strane Američke Agencije za hranu i lijekove (Muratore i Attia, 2022).

Fluoksetin nije odobren za liječenje djece i adolescenata jer je primjećeno kako djeca i adolescenti u dobi do 18 godina koji su primali fluoksetin češće pokazuju znakove nasilnog i suicidalnog ponašanja.

#### 4.2.2 ANTIKONVULZIVI

##### 4.2.2.1 TOPIRAMAT

Topiramate, antikonvulziv koji je primarno indiciran za liječenje epilepsije, pokazao se kod nekih pacijenata korisnim za smanjenje tjelesne težine i apetita. To je sve rezultiralo velikim interesom za njegovu primjenu u fazi predanja kod bulimije nervoze (Muratore i Attia, 2022).

Topiramate je indiciran za liječenje parcijalnih i primarno generaliziranih napadaja te za prevenciju kroničnih migrenskih glavobolja. On je blokator natrijevih i kalcijevih kanala, aktivira GABA receptore i inhibira enzim karboanhidrazu. Djeluje na kainat/AMPA glutamatne



receptore te je upravo to potaknulo znanstvenike na razmišljanje o njegovoj djelotvornosti kod poremećaja prehrane povezane s prejedanjem (Arbaizar i sur., 2008).

Tijekom deset tjedana, šezdeset je pacijenata sudjelovalo u dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji. Pacijenti prosječne dobi od 21 godine i ženskog spola, raspoređeni su nasumično u dvije skupine, od kojih je jedna primala topiramata, a druga skupina placebo. Topiramata se u dnevnoj dozi od 25 do 200 mg pokazao sigurnim i učinkovitim, odnosno pozitivno je utjecao na smanjenje učestalosti faza prejedanja i čišćenja (Nickel i sur., 2005; Fornaro i sur., 2023).

#### 4.2.3 OSTALE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Standardne metode liječenja bulimije nervoze, kao što su psihoterapija i antidepresivi, široko su prihvaćeni i pokazali su se učinkovitim za mnoge pacijente. Međutim, budući da postoji značajan broj pacijenata koji ne reagiraju na ove konvencionalne pristupe liječenju, raste potreba za razvojem dodatnih terapijskih opcija za liječenje bulimije. Suvremena istraživanja usmjerena su na razvoj novih farmakoloških opcija kao što su lisdeksamfetamin, oksitocin i eritromicin.

- Lisdeksamfetamin

Stimulansi središnjeg živčanog sustava preporučuju se u europskim i sjevernoameričkim smjernicama kao prva linija liječenja poremećaja pažnje i hiperaktivnosti (ADHD) kod djece i adolescenata. Lisdeksamfetamin (LDX), pro-lijek dekstroamfetamina, osim što se koristi za liječenje ADHD-a, odobren je i za terapiju poremećaja prejedanja u Sjedinjenim Američkim Državama. Nedavno je dobio veliku pozornost kao potencijalni lijek i za liječenje bulimije nervoze. Njegov glavni mehanizam djelovanja uključuje povećanje dopamina i noradrenalina u mozgu, što pomaže u regulaciji impulzivnog prejedanja. Studija provedena na 23 ispitanika s BN, pokazala je ohrabrujuće rezultate, pri čemu je došlo do smanjenja epizoda prejedanja i kompenzacijskih ponašanja. Međutim, budući da je samo 18 ispitanika završilo studiju, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost LDX-a u liječenju bulimije (Rodan i sur., 2023).

- Oksitocin

Značajka oksitocina da regulira stres ponovno je privukla pažnju znanstvenika. Iako su učinci oksitocina u liječenju anoreksije nervoze bili beznačajni, zbog sposobnosti da smanji anksioznost i poboljša odnos prema hrani, opet se našao u centru interesa kao potencijalni lijek za liječenje bulimije nervoze. Istraživanje je pokazalo da jedna doza IN-OT (40 i.j.) smanjuje potrošnju kalorija tijekom 24 sata. Iako su daljnja istraživanja nužna, ovi učinci ukazuju na to da bi oksitocin mogao igrati važnu ulogu u regulaciji impulzivnog prejedanja i emocionalne percepcije, što je od velikog značaja u liječenju poremećaja hranjenja kao što je bulimija (Rodan i sur., 2023).

- Eritromicin

Bulimiju nervozu karakteriziraju epizode nekontroliranog prejedanja koje prate kompenzacijske metode poput povraćanja. Pretpostavlja se da je ovo ponašanje povezano s poremećajem u regulaciji osjećaja sitosti. Prethodna istraživanja gastrointestinalne fiziologije kod osoba s bulimijom pokazuju određene abnormalnosti uključujući smanjeno oslobađanje hormona sitosti, poput kolekistokinina (CCK), te usporeno pražnjenje želuca nakon obroka. Sve to smanjuje osjećaj sitosti što dovodi do prejedanja, a strah od debljanja potiče primjenu kompenzacijskih metoda, poput povraćanja, kako ne bi došlo do povećanja tjelesne težine. Ova teorija sugerira kako bi povećanje brzine pražnjenja želuca kod osoba s bulimijom moglo pomoći u regulaciji osjećaja sitosti i smanjiti potrebu za kompenzacijskim metodama tijekom vremena. Sukladno tome, prokinetički lijekovi, poput eritromicina, postali su predmet istraživanja. Antibiotik eritromicin, koji je ujedno i agonist motilinskih receptora, ispitan je zbog sposobnosti ubrzavanja pražnjenja želuca kod gastropareze u dijabetičara i postoperativnih pacijenata. Istraživanje je, osim brzine pražnjenja želuca, uključilo i praćenje postprandijalnog oslobađanje hormona. Iako je eritromicin povećao brzinu pražnjenja želuca, nije smanjio epizode prejedanja ni povraćanja kod pacijenata s bulimijom. Također, nije zabilježena značajna razlika u postprandijalnom oslobađanju hormona, što sugerira da eritromicin nije učinkovit u regulaciji prehrambenog ponašanja kod bulimije, unatoč pozitivnim učincima na brzinu pražnjenja želuca (Devlin i sur., 2012).

### 4.3 LIJEČENJE POREMEĆAJA PREJEDANJA

Poremećaj prejedanja predstavlja ozbiljan psihijatrijski poremećaj za koji postoji ograničen broj farmakoterapijskih opcija. BED se često povezuje s drugim psihijatrijskim poremećajima koje uključuju ADHD, bipolarni poremećaj, poremećaj raspoloženja i pretilost. Lisdeksamfetamin je prvi lijek odobren za liječenje poremećaja prejedanja kod odraslih osoba. Uz njega, još je jedan stimulans središnjeg živčanog sustava pokazao svoj potencijal, a to je metilfenidat. Iako antidepressivi nisu preporučljivi kao monoterapija, mogu biti korisni kod pacijenata koji osim BED-a imaju i druge komorbiditete, poput depresije ili anksioznosti. Antagonisti opioidnih receptora, lijekovi koji djeluju na GABA i glutamatne receptore te lijekovi protiv pretilosti pokazuju potencijal, pomažu u kontroli impulzivnog ponašanja i prejedanja. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se procijenila dugoročna sigurnost i učinkovitost ovih terapijskih opcija (Himmerich i sur., 2024).

#### 4.3.1 STIMULANSI SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

##### 4.3.1.1 LISDEKSAMFETAMIN

Lisdeksamfetamin dimezilata postao je prvi lijek indiciran za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim poremećajem prejedanja. Ovaj lijek, prolije je dekstroamfetamina, a inicijalno se koristio za liječenje ADHD-a. Njegovo odobrenje temeljilo se na rezultatima dvije studije koje su pokazale učinkovitost LDX u dozi od 50 do 70 mg na dan (Heo i Duggan, 2017).

Provedena su dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana istraživanja kako bi se procijenila učinkovitost i sigurnost LDX-a. Istraživanje koje su proveli Hudson i suradnici, uključivalo je ispitanike u dobi između 18 i 55 godina s umjerenim do teškim poremećajem prejedanja. Ispitivanje se sastojalo od nekoliko faza. Prva faza trajala je 12 tjedana, a uključivala je optimiziranje terapije. Liječenje je započelo dozom od 30 mg jednom dnevno, a potom je doza titrirana na 50 mg, odnosno na 70 mg s obzirom na indikaciju i podnošljivost. Nakon 3. tjedna ispitivanja daljnje promjene doze nisu bile dozvoljene te je doza koja je utvrđena u početnoj fazi studije zadržana do kraja. Nakon početne faze uslijedila je 8-tjedna faza održavanja definirane doze lijeka (Hudson i sur., 2017).

Korišteni su različiti alati kako bi se potvrdila učinkovitost. Vrijeme do relapsa i broj epizoda prejedanja u tjednu svrstani su u primarne ishode učinkovitosti, dok su broj dana prejedanja u tjednu i opsesivno-kompulzivno ponašanje (pomoću Yale-Brown opsesivno-kompulzivne skale prilagođene za prejedanje) definirani kao sekundarni izvor učinkovitosti.

Rezultati studije bili su obećavajući. Glavni pokazatelj učinkovitosti bilo je smanjenje prosječnog broja dana prejedanja u tjednu s 4,76 na početku studije, na 0,23 u trenutku r randomiziranog prekida terapije. Nakon početnog odgovora na LDX, vrijeme do recidiva prejedanja bilo je znatno dulje kod grupe koja je primala LDX, nego kod placebo grupe. Također i sam rizik od relapsa bio je manji u odnosu na placebo.

Većina nuspojava bila je blaga i umjerena i uključivala je glavobolju, suha usta, nesanicu, zatvor, tjeskobu, infekcije gornjih dišnih puteva, mučninu, smanjen apetit i povišeni krvni tlak. Zabilježene su tri ozbiljne nuspojave: kongenitalna anomalija u potomaka, upala pluća i konvulzije, no nisu zabilježeni ni smrtni slučajevi, ni pokušaji samoubojstva. Međutim, od 418 sudionika koji su bili uključeni u studiju (411 ih je bilo uključeno u analizu sigurnosti), prijavljena su 2 slučaja nesuicidalnog samoozljeđivanja i uz 3 slučaja suicidalnih misli (Hudson i sur, 2017).

Još jedna studija provedena 2021. godine također je istražila učinak lisdeksamfetamina u liječenju poremećaja prejedanja, ali s posebnim naglaskom na povezanost između smanjenja impulzivnosti i prejedanja. Smatra se kako visoka razina impulzivnosti pridonosi osjećaju gubitka kontrole nad unosom hrane i povećava impulsne reakcije koje vode do prejedanja. Studija je trajala 8 tjedana, a svaki je sudionik na početku ispitivanja ispunio klinički intervju, zdravstvene provjere i upitnike za samoprocjenu impulzivnosti. Iako postoji cijeli niz metoda procjene impulzivnosti, Barrattova ljestvica impulzivnosti-11 (BIS-11) najčešće je primjenjivana u istraživanjima. To je psihološki upitnik koji mjeri razinu impulzivnosti pojedinca, a sastoji se od 30 stavki, podijeljenih u tri glavne kategorije: kognitivnu (donošenje brzih kognitivnih odluka), motoričku (djelovanje bez razmišljanja i nemogućnost koncentracije) i neplaniranu impulzivnost.

Liječenje se započelo s dozom od 30 mg dnevno, te se doza titrirala do maksimalne podnošljive od 50 ili 70 mg na dan. Na kraju istraživanja, ponovljene su sve procjene s početka kako bi se uporedili rezultati. Rezultati su pokazali da je LDX značajno smanjio impulzivnost vezanu uz hranu i neplaniranu impulzivnost. Pojedinci koji su imali višu osnovnu razinu impulzivnosti i gubitka kontrole nad hranom, doživjeli su najveće smanjenje učestalosti prejedanja. Navedeni

rezultati sugeriraju kako bi specifične subjektivne mjere impulzivnosti mogle predvidjeti tko će imati najveću korist od liječenja lisdeksamfetaminom (Griffiths i sur., 2021).

Zaključno, dosadašnja istraživanja pokazala su značajnu učinkovitost lisdeksamfetamina u smanjenju epizoda prejedanja, osobito kod pacijenata s izraženom impulzivnošću. Rezultati pokazuju kako je LDX posebno koristan kod pacijenata s većim stupnjem impulzivnosti, što naglašava potencijalnu važnost individualiziranog pristupa u liječenju. Buduća istraživanja trebala bi se usmjeriti na dugoročne učinke lisdeksamfetamina, kao i na njegovu sigurnost i učinkovitost kod pacijenata s raznim komorbiditetima, kako bi se osiguralo da terapija bude učinkovita za širu skupinu pacijenata.

#### 4.3.1.2 METILFENIDAT

Metilfenidat, još je jedan stimulans središnjeg živčanog sustava, koji je uz lisdeksamfetamin istraživan kao potencijalna terapija za poremećaj prejedanja. Metilfenidat selektivno inhibira ponovnu pohranu dopamina u sinapsama mozga, a povećanje koncentracije dopamina rezultira poboljšanjem pažnje, smanjenjem impulzivnosti i kontrolom impulsa. Upravo zbog ovog mehanizma djelovanja ovaj lijek koristi se za liječenje poremećaja kao što je ADHD, a ima i potencijala regulirati apetit i smanjiti impulzivnost povezanu s prejedanjem.

Quilty i suradnici istraživali su učinkovitost dugodjelujućeg metilfenidata u usporedbi s kognitivno-bihevioralnom terapijom (KBT) kod žena s poremećajem prejedanja. Tijekom 12 tjedana, 49 žena nasumično je raspoređeno u dvije skupine, skupinu koja je primala metilfenidat u fleksibilnoj dozi od 18 mg do 72 mg dnevno ili skupinu koja je sudjelovala u KBT-u. Iako su se obje opcije pokazale učinkovitima u smanjenju učestalosti prejedanja, metilfenidat je doveo do značajnog smanjenja ITM u usporedbi s KBT-om. Ovi rezultati potvrđuju koliko je primjena metilfenidata značajna kod pacijenata koji osim poremećaja prejedanja imaju i prekomjernu tjelesnu težinu (Quilty i sur, 2019).

Druga provedena studija bavila se istraživanjem spolnih razlika u odgovoru na metilfenidat. Cilj studije bio je utvrditi postoje li razlike u odgovoru žena i muškaraca na jednu dozu metilfenidata u kontekstu poremećaja prejedanja. U ispitivanju su sudjelovale odrasle osobe s poremećajem prejedanja (n=90) i zdrave odrasle osobe (n=108). Žene koje su primale metilfenidat pokazale su značajno smanjenje apetita i stvarne konzumacije hrane u usporebi s

muškarcima. Međutim, apetit, žudnja za hranom i sama konzumacija hrane bili su smanjeni i kod žena koje nemaju u dijagnozi poremećaj prejedanja. Rezultati sugeriraju da metilfenidat kao stimulans središnjeg živčanog sustava, može biti manje učinkovit kod muškaraca, iako to nije u potpunosti potvrđeno i ne vrijedi za druge stimulanse npr. lisdeksamfetamin (Davis i sur., 2015).

Sumarno, spomenuta istraživanja dala su dodatnu potporu stimulansima središnjeg živčanog sustava u liječenju poremećaja prejedanja. Metilfenidat dostupniji je i financijski isplativiji u odnosu na lisdeksamfetamin te s obzirom na to važna je terapijska opcija za bolesnike koji ne reagiraju dobro na ostalu terapiju. Također, važno je naglasiti kako je individualizirani pristup svakom pacijentu, temelj uspješnog liječenja.

#### 4.3.2 ANTIDEPRESIVI

Istraživanje antidepresiva u liječenju poremećaja prejedanja potaknula je činjenica kako je epizoda prejedanja u BED-u slična onoj u bulimiji, za koju su antidepresivi već dokazano učinkoviti. Fluoksetin je jedini antidepresiv koji je odobren za liječenje bulimije. Osim toga, BED je povezan s poremećajem u ravnoteži neurotransmitera serotonina, dopamina i noradrenalina. Antidepresivi djeluju različitim mehanizmima, povećavajući dostupnost navedenih neurotransmitera u sinapsama. Također, nikako se ne smije zanemariti niti činjenica kako poremećaj prejedanja nerijetko prate i drugi komorbiditeti kao što su depresija i anksioznost, čime se dodatno opravdava primjena antidepresiva u liječenju ovog poremećaja. Studije su istraživale različite skupine antidepresiva, uključujući TCA, SSRI te nekoliko atipičnih antidepresiva kao što je npr. bupropion, u liječenju poremećaja prejedanja (McElroy i sur., 2012).

SSRI pokazali su značajan potencijal u liječenju BED-a. Najčešće istraživani lijekovi iz ove skupine, kao što su fluoksetin, sertralin i escitalopram, pokazali su se učinkovitima u smanjenju epizoda prejedanja te poboljšanju psihičkih simptoma povezanih s BED-om, kao što su osjećaj krivnje, anksioznost i depresija. Iako su rezultati istraživanja pozitivni, uloga navedenih lijekova još uvijek nije jasno definirana u aspektu liječenja poremećaja prejedanja (McElroy i sur., 2012).

Triciklički antidepresivi (TCA) unatoč tome što su pokazali određeni potencijal u smanjenju epizoda prejedanja, u praksi se rijetko koriste zbog nuspojava koje uključuju sedaciju, kardiovaskularne probleme i rizik od predoziranja (McElroy i sur., 2012).

Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) kao što je duloksetin pokazali su pozitivne učinke na smanjenje prejedanja i gubitak tjelesne težine, ali s obzirom na ograničeni broj provedenih studija, duloksetin se ne koristi često u praksi za liječenje ovog poremećaja (McElroy i sur., 2012).

Bupropion je antidepresiv koji djeluje kao inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i dopamina. Često se koristi u liječenju prestanka pušenja. Osim što smanjuje želju za nikotinom, dokazano je da smanjuje i želju za hranom te težinu kod pretilih pacijenata. White i Grilo proveli su randomizirano, placebo kontrolirano istraživanje čiji je cilj bio ispitati učinkovitost bupropiona za liječenje BED-a kod pretilih žena i žena s prekomjernom tjelesnom težinom. Tijekom 8 tjedana, 61 žena primala je ili bupropion (300 mg/dan) ili placebo. Sudionice koji su primale bupropion značajno su više izgubile na težini od skupine koja je primala placebo. Bupropion nije pokazao značajne nuspojave. Iako je doveo do kratkoročnog gubitka tjelesne težine, nije značajno utjecao na smanjenje epizoda prejedanja, žudnje za hranom ili depresije u odnosu na placebo. To sve ide u prilog tome kako bupropion nije idealan kao monoterapija za liječenje poremećaja prejedanja, iako može biti koristan u kombinaciji s drugim terapijskim metodama, posebno kod pretilih pacijenata i pacijenata prekomjerne tjelesne težine (White i Grilo, 2013).

#### 4.3.3 ANTAGONISTI OPIOIDNIH RECEPTORA

Istraživanja uključenosti opioidnog sustava u BED sugeriraju kako bi disregulacija opioidnog sustava mogla biti temelj ovisničkog prejedanja. Poznato je da je hipotalamus ključan u središnjoj regulaciji prehranbenog ponašanja. Stimulacija ventromedijalnih jezgi hipotalamusa povezana je sa smanjenjem apetita, dok je s druge strane stimulacija lateralnih jezgi povezana s povećanjem apetita. Endogeni opioidi poput endorfina, enkefalina, dinorfina i endomorfina, peptidne su strukture i djeluju putem tri vrste receptora:  $\mu$ -,  $\delta$ - i  $\kappa$ -opioidnih receptora (MOR, DOR i KOR). Svi navedeni receptori pripadaju superporodici receptora spregnutih s G-proteinom. Opioidni receptori, posebno  $\mu$  receptori, utječu na kontrolu apetita. S obzirom na to,

antagonisti opioidnih receptora čine se kao dobra potencijalna meta za smanjenje apetita (Valbrun i Zvonarev, 2020).

GSK1521498 selektivan je antagonist  $\mu$  opioidnih receptora koji je ispitivan u liječenju poremećaja prejedanja. Dvostruko slijepa paralelna studija s fiksnom dozom uključila je 63 pretila osobe s poremećajem prejedanja. Nakon početne faze u kojoj su svi sudionici primili placebo, randomizirani su na dozu od 2 mg ili 5 mg dnevno kroz 4 tjedna. Ispitivala se pristranost prema hrani, radna memorija i psihomotorna brzina, a rezultati su pokazali da doza od 5 mg/dan značajno smanjuje sklonost pacijenata da se pretjerano fokusiraju na hranu (Rodan i sur., 2023).

Uz GSK1521498, ispitivan je i antagonist opioidnih  $\mu$  receptora, ALKS-33, također poznat i kao samidorfan. Rezultati placebom kontrolirane studije nisu pokazali nikakvo smanjenje učestalosti prejedanja kod žena s pretilošću i BED-om (Rodan i sur., 2023).

Naltrekson djeluje na niz procesa povezanih s konzumacijom hrane. Ima učinak na prehrambene navike i na aktivnost sustava nagrađivanja. Također inhibira rastuće razine dopamina povezane s unosom hrane. Na taj način se smanjuje količina hrane koju pojedinac konzumira. Iako ovaj lijek donosi puno prednosti u liječenju BED-a, kao monoterapija povezan je tek s minimalnim gubitkom tjelesne težine. Međutim, svoj puni potencijal naltrekson pokazuje u kombinaciji s antidepresivom bupropionom (NB kombinirana terapija). Navedena je kombinacija odobrena 2014. godine u SAD-u za liječenje pretilosti. Osim toga, lijek je namijenjen i pacijentima koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu te su u vrlo visokom riziku od kardiovaskularnih događaja. Tijekom 24-tjednog otvorenog ispitivanja, 25 pretilih žena sa sumnjom na poremećaje prejedanja primalo je NB kombiniranu terapiju (32 mg naltreksona s produljenim oslobađanjem + 360 mg bupropiona s produljenim oslobađanjem). Rezultati su pokazali značajno smanjenje simptoma prejedanja, gubitak tjelesne težine i smanjenje simptoma depresije. S druge strane, provedena je još jedna dvostruko slijepa studija koja je uključivala 22 osobe s poremećajem prejedanja i komorbiditetnom pretilošću. Doza kombinirane terapije iznosila je 50 mg naltreksona + 300 mg bupropiona. Iako je došlo do smanjenja prejedanja i težine kod osoba koje su primale NB kombiniranu terapiju, rezultati nisu bili značajno bolji od placebo skupine (Valbrun i Zvonarev, 2020; Rodan i sur., 2023).



Iako spomenuti lijekovi predstavljaju velik potencijal u liječenju poremećaja prejedanja, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdili dugoročni učinci i sigurnost navedene terapije.

#### 4.3.4 LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA GABA I GLUTAMAT

Neka istraživanja pokazuju da antikonvulziv topiramata ima potencijala u liječenju poremećaja prejedanja. Topiramata je antikonvulziv koji se, osim u liječenju bulimije nervoze, uspješno koristi i u liječenju poremećaja prejedanja. Ukupni rezultati provedenih studija koje su uključivale topiramata, govore o tome kako je topiramata značajno učinkovitiji u smanjenju epizoda prejedanja i tjelesne težine u usporedbi s placebo. Njegov mehanizam djelovanja uključuje modulaciju glutamatnog i GABA sustava, što pomaže u smanjenju nagona za prejedanjem i impulzivnim ponašanjem – ključnih simptoma BED-a. Jedan od najvećih problema topiramata leži upravo u njegovom spektru nuspojava. Prijavljene nuspojave uključivale su paresteziju, promjenu okusa, smetenost, infekciju gornjih dišnih puteva, bol u nogama te poteškoće s pamćenjem i koncentracijom. U jednoj provedenoj studiji prijavljene su i ozbiljne nuspojave koje uključuju kolecistitis, prijelom tibije i veliki depresivni poremećaj. Osim toga, većina provedenih studija prilično je zastarjela. Sve to ide u prilog tome kako je potrebno provesti nova istraživanja koja bi mogla bolje procijeniti sigurnost i učinkovitost topiramata kod šire populacije (Rodan i sur., 2023). Danas je topiramata u kombinaciji s simpatomimetičkim aminom fenfluraminom (koristi se za liječenje rijetkim oblika epilepsije u djece) odobren za liječenja pretilosti, ali postoji nekoliko malih otvorenih studija u kojima je pokazao i korisne učinke kod BED (Guerdjikova i sur., 2018).

Akamprosata je modulator glutamatnog receptora koji je primarno odobren za liječenje ovisnosti o alkoholu. Osim toga, dokazano je da kod alkoholičara smanjuje želju za hranom i tjelesnu težinu. U jednom 10-tjednom randomiziranom ispitivanju, istraživao je učinak akamprosata u 40 bolesnika. Liječenje je započeto s dozom od 1998 mg na dan tijekom prva dva tjedna te je nakon toga doza povećana na 2997 mg na dan. Rezultati nisu pokazali nikakvo smanjenje simptoma prejedanja, učestalost prejedanja ili tjelesne težine kod osoba koje su primale akamprosata u usporedbi s placebo skupinom. Međutim, sekundarna analiza je tek naknadno pokazala da postoji smanjenje u danima prejedanja tjedno u usporedbi s podacima prije studije (McElroy i sur., 2010).

#### 4.3.5 LIJEKOVI PROTIV PRETILOSTI

Lijekovi protiv pretilosti sve se češće istražuju kao potencijalna terapija za liječenje poremećaja prejedanja, budući da je većina osoba s BED-om je pretila. Oko 7,5 – 30 % pretilih osoba ima poremećaj prejedanja, što je veoma značajna brojka. Najčešće je proučavana već spomenuta kombinacija naltreksona i bupropiona te liraglutid.

Liraglutid i semaglutid su dugodjelujući analozi glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1). GLP-1 je hormon koji se luči iz tankog crijeva kao odgovor na hranu. On usporava pražnjenje želuca i na taj način povećava osjećaj sitosti, s dodatnim djelovanjem i na razini hipotalamusa. Budući da analozi utječu na osjećaj sitosti i smanjuju unos hrane, odobreni su, osim za liječenje šećerne bolesti tipa 2 i za liječenje pretilosti. U jednoj provedenoj studiji, ispitano je 44 bolesnika s pretilošću i simptomima prejedanja. Rezultati su pokazali da su sudionici koji su primali liraglutid pokazali značajno poboljšanje u smanjenju simptoma prejedanja, tjelesne težine i BMI-a (Rodan i sur., 2023).

Allison i suradnici, u svojoj 17-tjednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj placebo kontroliranoj studiji, testirali su učinkovitost subkutano primijenjenog liraglutida u dozi od 3,0 mg/dan za liječenje poremećaja prejedanja. Liječenje je započeto dozom od 0,6 mg dnevno tijekom prvog tjedna, a zatim se doza povećavala za 0,6 mg na dan u tjednim intervalima do 3,0 mg dnevno. Ako su sudionici propustili više od 3 dana, ponovno su započeli s dozom od 0,6 mg dnevno kako bi se izbjegle gastrointestinalne nuspojave. Nakon 17 tjedana, grupa koja je primala liraglutid pokazala je značajno veći gubitak težine od 4,7 kg u usporedbi s placebo skupinom koja je izgubila oko 0,9 kg tjelesne težine. Razlike između dvije skupine u smanjenju ITM i opsega struka nisu bile značajne, iako je skupina koja je primala liraglutid pokazala veće smanjenje. Nuspojave su zabilježene u 89,5 % sudionika u skupini koja je primala liraglutid, a najčešće su: dijareja, mučnina, suha usta i tahikardija. Sumarno, liraglutid u dozi od 3,0 mg/dan daje obećavajuće rezultate u liječenju poremećaja prejedanja (Allison i sur., 2022).

#### 4.3.6 KROM PIKOLINAT

Krom pikolinat (CrPic) je dodatak prehrani koji se zbog svog učinka na metabolizam glukoze i kontrolu apetita koristi u liječenju dijabetesa tipa 2. Osim toga, koristi se i za mršavljenje. Krom je esencijalni mineral koji izravno utječe na djelovanje inzulina i serotonina te ima

potencijal djelovati i na dopamin, putevima koji su uključeni u središnju kontrolu unosa hrane i homeostaze. Sve navedeno čini krom potencijalnim kandidatoma za liječenje BED-a.

U dosadašnjim istraživanjima CrPic pokazao je potencijal u smanjenju unosa hrane i osjećaja gladi. Brownley i suradnici (2013) proveli su šestomjesečnu dvostruko slijepu, placebom kontroliranu studiju koja je uključivala 24 pretila osobe s dijagnosticiranim poremećajem prejedanja. Cilj istraživanja bio je ispitati učinke CrPic kao potencijalne terapije za poremećaj prejedanja. Sudionici su nasumično podijeljeni u tri skupine: placebo skupinu, skupinu koja je primala krom pikolinat u umjerenj dozi od 600 µg/dan i skupinu koja je primala visoku dozu od 1000 µg/dan. Primarni ciljevi istraživanja bili su procijeniti promjene u učestalosti epizoda prejedanja, regulaciji glukoze, simptomima depresije i tjelesnoj težini. Rezultati su pokazali da su sudionici koji su primali CrPic pokazali značajno smanjenje glukoze natašte u usporedbi s placebom. Najveće poboljšanje zabilježeno je kod skupine koja je primala visoku dozu krom pikolinata. S druge strane umjerena doza pokazala je bolje rezultate u regulaciji inzulina u usporedbi s visokom dozom, što je čini potencijalno optimalnom za postizanje terapijskog učinka. Učestalost epizoda prejedanja i simptomi depresije smanjili su se u obje CrPic skupine, no ove promjene nisu bile statistički značajne zbog malog broja ispitanika. Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja, umor te poremećaj sna, koje su sudionici iz placebo skupine prijavljivali češće od skupina koje su primale krom pikolinat (Brownley i sur., 2013; Breithaupt i sur., 2016).

Krom pikolinat pokazuje obećavajuće rezultate kao terapija za poremećaj prejedanja, posebice zbog svog pozitivnog učinka na inzulinsku osjetljivost i regulaciju apetita. Iako je potrebno provesti dodatna ispitivanja, krom pikolinat predstavlja zanimljivu terapijsku opciju, osobito za pacijente koji preferiraju alternativne pristupe liječenju.

#### 4.4 KOGNITIVNO-BIHEVIORALNA TERAPIJA → ZLATNI STANDARD LIJEČENJA POREMEĆAJA PREHRANE

Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) razvijena je šezdesetih godina prošlog stoljeća zahvaljujući Aaronu Becku. Od tada pa sve do danas proveden je veliki broj studija čiji rezultati potvrđuju učinkovitost KBT za psihijatrijske poremećaje kao što su depresija, anksiozni poremećaji, poremećaji osobnosti i poremećaji prehrane. Također, uz adekvatnu farmakoterapiju pokazala se korisnom i u liječenju ozbiljnih psihijatrijskih poremećaja kao što

su bipolarni poremećaj i shizofrenija. Osim psihijatrijskih poremećaja, KBT se istraživala i pokazala učinkovitom u liječenju drugih bolesti, kao što su npr. sindrom iritabilnog kolona, nesanica i migrena. Vrlo je važno da se svakom pacijentu pristupi individualno. Psihoterapeuti personaliziraju i prilagođavaju terapiju ovisno o pacijentovim potrebama. Suradnja liječnika i bihevioralnih terapeuta od presudnog je značaja, s obzirom na činjenicu da se kombinacijom kognitivno-bihevioralne i farmakološke terapije postižu najbolji rezultati u liječenju (Chand i sur., 2023).

Smatra se kako je KBT jedan od najučinkovitijih pristupa u liječenju poremećaja prehrane. Najviše dokaza o učinkovitosti KBT-a je u liječenju bulimije nervoze, ali postoje i dokazi učinkovitosti u liječenju drugih poremećaja prejedanja.

Prema američkim smjernicama za liječenje poremećaja prehrane iz 2023. godine, KBT je prva linija liječenja odraslih osoba koji boluju od poremećaja hranjenja – anoreksije, bulimije ili poremećaja prejedanja. Kod osoba s anoreksijom koje nemaju smanjenu tjelesnu težinu i kojima nije potrebna nutritivna rehabilitacija, kreće se s KBT koja bi trebala normalizirati način prehrane i kontrolu tjelesne težine te riješiti psihološke aspekte same bolesti kao što su strah od debljanja, poremećaj vlastitog viđenja svoga tijela, perfekcionizam itd. Za liječenje bulimije nervoze, KBT se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s fluoksetinom u dozi od 60 mg/dan. Pacijenti s poremećajem prejedanja liječe se KBT-om individualno ili u grupnom obliku. Oni pacijenti koji nisu reagirali na KBT ili su skloniji farmakoterapiji liječe se antidepressivima ili lisdeksamfetaminom samostalno ili češće u kombinaciji s kognitivno-bihevioralnom terapijom. Za liječenje djece i adolescenata koji boluju od poremećaja prehrane, kao prva linija preporučuje se edukacija u krugu obitelji (Crone i sur., 2023).

„Poboljšana“ kognitivno-bihevioralna terapija trenutno je u fokusu interesa znanstvenika. Cilj poboljšane KBT je liječenje same psihopatologije poremećaja prehrane, a ne točno određenog oblika pojedinog poremećaja. To podupire činjenica da je psihopatologija svih poremećaja hranjenja u samoj srži jednaka, a može se svesti na poremećaj vlastite slike o tijelu, gubitak kontrole i perfekcionizam. Postoje dva oblika poboljšane KBT: „fokusirani“ oblik i „široki“ oblik. Fokusirani oblik bavi se samom psihopatologijom bolesti i optimalan je za većinu pacijenata. S druge strane, tzv. široki oblik namijenjen je pacijentima kod kojih je izraženo nisko samopoštovanje ili poteškoće u međuljudskim odnosima. Sve to djeluje na održavanje samog poremećaja. Osim dva oblika, postoje i dva intenziteta poboljšane KBT. Kod pacijenata koji nisu pothranjeni, plan liječenja sastoji se od 20 seansi tijekom 20 tjedana, dok se kod

pacijenta čiji je ITM ispod 17,5 liječenje sastoji od 40 seansi tijekom 40 tjedana. Ova vrsta KBT prilagođena je i za mlađe pacijente, što je vrlo važno kod adolescenata kod kojih liječenje u obiteljskom okruženju ne pokazuje značajan napredak (Murphy i sur., 2010).

Prije samog početka liječenja, važno je procijeniti prirodu i opseg pacijentovih psihijatrijskih problema. Nakon početnog evaluacijskog razgovora kreće se sa samim tretmanom koji se sastoji od četiri faze (Murphy i sur., 2010).

Prva faza → Prva faza liječenja je najvažnija jer se upravo u ovoj fazi grade temelji za ostale faze liječenja. U ovoj fazi važno je pacijenta uključiti u liječenje i započeti promjenu. Pacijentu je u ovoj fazi važno približiti samu bolest kako bi liječenje bilo uspješnije i razumljivije samom pacijentu. Najvažniji dio prve faze je stvaranje zajedničkog cilja. Psihoterapeut i pacijent u dogovoru zadaju neke ciljeve, a obično je najbolje započeti s nečim što pacijent želi promijeniti, npr. smanjiti epizode prejedanja u kontekstu BED-a ili smanjiti epizode povraćanja u kontekstu bulimije. Također, samokontrola ima veoma važnu ulogu u ostvarivanju postavljenih ciljeva, te se njoj pridaje velika pozornost u ovoj prvoj fazi liječenja.

Druga faza → Ova faza smatra se prijelaznom fazom. Tijekom nje prati se pacijenta koji nastavlja sa svim dogovorenim postupcima iz prve faze. Cilj ove faze je identificirati probleme koje još treba riješiti. Terapeut i pacijent zajedno prate i procjenjuju napredak.

Treća faza → Ovo je ključan dio cijelog procesa liječenja. Cilj ove faze je riješiti procese koji doprinose održavanju samog poremećaja. Radi se na rješavanju kliničkog perfekcionizma i niskog samopoštovanja, problema precjenjivanja oblika i težine, provjere tijela i izbjegavanju gledanja samoga sebe, promjena i problema u prehrani, osjećaja „debelosti“ koji je često zastupljen kod žena i drugo.

Četvrta faza → U ovoj fazi fokus se stavlja na održavanju pozitivnog napretka. Veoma je važno smanjiti rizik recidiva. Terapeut i pacijent zajedno dogovaraju personalizirani plan za sljedećih nekoliko mjeseci.

Tijekom godina provedena su istraživanja koja su ispitivala različite lijekove u kombinaciji s KBT. To su npr. topiramet, zonisamid, fluoksetin, sibutramin i orlistat u kontekstu liječenja BED-a te fluoksetin i olanzapin u kontekstu liječenja anoreksije. Rezultati provedenih studija bili su pozitivni, kod pacijenata s BED-om došlo je do smanjenja prejedanja, a kod pacijenata s AN do povećanja tjelesne težine (Rodan i sur., 2023). Kombinacija KBT i farmakoterapije može poboljšati psihološke i fizičke ishode liječenja što omogućuje pacijentima personaliziraniji pristup. Sve to zajedno čini terapiju učinkovitijom i održivom.

Kognitivno-bihevioralnu terapiju s pravom možemo nazvati zlatnim standardom liječenja poremećaja prehrane. Osim što djeluje na simptome, u fokusu liječenja je sama srž psihopatologije bolesti, što omogućuje pozitivnije dugoročne ishode i smanjenu pojavnost recidiva. Ovakav pristup liječenju visoko je individualiziran i prilagođen svakom pacijentu. Sve navedeno čini KBT održivim i učinkovitim izborom za liječenje poremećaja hranjenja.

## 4.5 ALTERNATIVNE I POMOĆNE TERAPIJE

### 4.5.1 NEUROMODULACIJSKE TEHNIKE

Osim standardne terapije kao što je kognitivno-bihevioralna terapija, farmakološka terapija ili kombinacija istih, liječenje poremećaja hranjenja sve se više nadopunjuje alternativnim i pomoćnim terapijama. Takav način liječenja pokriva širok spektar simptoma i uzroka određenog poremećaja te doprinosi cjelovitijem pristupu liječenja.

U liječenju teških slučajeva poremećaja hranjenja u kojem druge terapijske opcije nisu dale željene rezultate koristi se neuromodulacija. Neuromodulacija je medicinski postupak koji obuhvaća neimplantabilne i implantabilne postupke s ciljem regulacije aktivnosti živčanog sustava u svrhu liječenja bolesti. Četiri su isprobane tehnike neuromodulacije: ponavljajuća transkranijalna magnetska stimulacija (rTMS), transkranijalna stimulacija istosmjernom strujom (tDCS), duboka moždana stimulacija (DBS) i neurokirurška ablacija. Standardne terapije su i dalje prioritet, dok su navedene tehnike rezervirane samo za najteže slučajeve (Gallop i sur., 2022).

rTSM i tDCS relativno su neinvazivni postupci koji uključuju stimulaciju određenih regija mozga što dovodi do promjene u živčanoj aktivnosti. Ponavljajući TSM uključuje elektromagnetsku struju proizvedenu primjenom magneta na lubanju čime se stimuliraju površinske kortikalne regije mozga. Većina provedenih studija koja je ispitivala ovu metodu kod pacijenata s anoreksijom ili bulimijom usmjerena je na lijevi dorzolateralni ili dorzomedijalni prefrontalni korteks, čija je glavna uloga regulacija emocija i nagrađivanja. Iako su rezultati nekih studija oprečni, zabilježeno je dosta pozitivnih učinaka. Došlo je do smanjenja simptoma kod anoreksije, dok su kod pacijenata s bulimijom smanjenje epizode prejedanja. tDCS koristi slabe električne struje putem dviju elektroda pričvršćenih na tjeme ispitanika. Anodna elektroda koristi se za stimulaciju, dok se katodna elektroda koristi za inhibiciju

određenih dijelova korteksa. Ova metoda ostvaruje jače učinke kod muškaraca nego kod žena (Rodan i sur., 2023).

Duboka moždana ablacija invazivniji je postupak koji uključuje implantaciju dubinskih elektroda u specifične regije mozga kao što su ventralni striatum, subkalozni cingulat i jezgra *stria terminalis*. Navedene regije mozga uključene su u procese kao što su nagrađivanje, emocije, odgovor na stres itd. DBS se pokazala učinkovita kod pacijenata s anoreksijom otpornom na liječenje. Rezultati provedenih studija pokazuju značajna poboljšanja anksioznosti, raspoloženja, ali također i povećanje ITM. Iako DBS može poboljšati opće psihološko stanje i smanjiti ITM, potrebna su dodatna istraživanja na većim skupinama ispitanika kako bi se bolje istražuje i sigurnost samog postupka (Rodan i sur., 2023).

Neurokirurška ablacija također je invazivan postupak koji koristi magnetsku rezonanciju (MRI) za usmjerenje lasera na mala oštećena područja mozga. Budući da su oštećenja koja nastaju trajna, koristi se kao zadnja opcija liječenja i rezervirana je samo za najteže slučajeve. Glavna ciljna mjesta djelovanja lasera su prednji dio unutarnje kapsule i već spomenuti ventralni striatum. Iako su rezultati pokazali kako neurokirurška ablacija dovodi do značajnog poboljšanja ITM, zabilježene su trajne nuspojave poput letargije i gubitka pamćenja (Rodan i sur., 2023).

Sve navedene neuromodulacijske tehnike ciljaju određene dijelove mozga koji su uključeni u procese nagrađivanja, emocija i kontrole. Međutim, zbog potencijalnih rizika, posebno kod invazivnih postupaka, ova je terapija rezervirana samo za najteže slučajeve poremećaja hranjenja koji ne reagiraju na konvencionalnu terapiju.

#### 4.5.2 JOGA I VJEŽBANJE

Joga je već tisućljećima dio tradicionalne indijske kulture, duhovne prakse i medicine. Zbog svoje sposobnosti da poboljša povezivanje s vlastitim tijelom i smanji simptome depresije, anksioznosti i nezadovoljstva vlastitim tijelom, joga se sve više istražuje kao pomoćna terapija u liječenju poremećaja hranjenja.

Vježbe disanja, fizičke poze koje smiruju živčani sustav i meditacija sastavni su dio joge. Istraživanja pokazuju pozitivne rezultate koji idu u prilog tome da joga poboljšava psihološke

čimbenike, uključujući tjelesnu svijest, interocepciju (svijest o unutarnjim signalima), samosvijest, samoosjećanje i samoučinkovitost. Takvi učinci doprinose razvijanju zdravijih odnosa pacijenta prema vlastitome tijelu, smanjuju njihovo nezadovoljstvo tijelom, promiču pozitivnu sliku tijela i smanjuju anksioznost. Osim toga, joga poboljšava san i opće fizičko zdravlje te također ima pozitivan učinak na funkciju živčanog sustava, što dodatno pridonosi oporavku. Borden i Cook-Cottone proveli su istraživanje kako bi procijenili učinke joge na simptome poremećaja prehrane. Iako se pokazalo da joga smanjuje zabrinutost oko vlastitog tijela te ima srednje značajan učinak na smanjenja prejedanja kod bulimije u usporedbi s kontrolnim skupinama, ne može se preporučiti kao samostalna terapija, ali može biti pomoćna terapija uz KBT i farmakoterapiju (O'Brien i sur., 2023).

O'Brien i suradnici proveli su pregled trenutačno dostupnih istraživanja koja ispituju kombinaciju joge i psiholoških pristupa liječenja poremećaj prehrane. Iako su studije ograničene s obzirom na broj ispitanika, bez kontrolne skupine ili naknadne analize, ishodi kod ispitanika su bili pozitivni u vidu smanjenja simptoma poremećaja prehrane i poboljšanja percepcije vlastitog tijela. Sve navedene studije pružaju terapijski okvir i objašnjenja zašto su ispitivale kombinaciju joge i psiholoških metoda liječenja. U spomenutim istraživanjima najčešće se spomijenje koncept „utjelovljenja“. Utjelovljenje je definirano kao „proživljeno iskustvo povezanosti tijela sa svijetom“. Smatra se da joga olakšava i dovodi do samosvijesti što poboljšava sliku o tijelu i djeluje na psihološke simptome poremećaja prehrane (O'Brien i sur., 2023). Zaključno, joga je obećavajuća pomoćna terapija koja doprinosi smanjenju simptoma poremećaja prehrane, poboljšava psihološku stabilnost i nudi dodatnu podršku uz standardnu terapiju, ali potrebna su dodatna ispitivanja, na široj populaciji, različitih dobnih skupina.

Pretjerano vježbanje čest je simptom poremećaja prehrane. Osobe s bulimijom pretjerano vježbaju kako bi kompenzirale epizode prejedanja, dok osobe s anoreksijom rade jake i naporne treninge da što više izgube na tjelesnoj težini. S obzirom na to, jasno je zašto se vježbanje ili neki oblik treninga izbjegavao u periodu liječenja ovih poremećaja. Vježbanje s utezima pokazuje veliku učinkovitost na koštano i mišićnu masu te srčanu izdržljivost. Upravo je to razlog zašto su se istraživanja okrenula k tome da ispituju kako bi kontrolirano vježbanje utjecalo na pacijente s poremećajem prehrane. Iako je postojala mogućnost da se pacijenti u nekom trenutku okrenu pretjeranom vježbanju u svrhe gubitka kilograma, smatralo se da je korist kontroliranog vježbanja na zdravlje pojedinca veća od tog rizika (Rodan i sur., 2023). Cook i suradnici (2016) proveli su sustavni pregled u svrhu istraživanja uloge tjelovježbe u



liječenju poremećaja prehrane. Rezultati su pokazali da redovito i kontrolirano vježbanje ima pozitivne učinke u vidu smanjenja anksioznosti, poboljšanja raspoloženja i percepcije vlastitog tijela, dok istovremeno pomaže u regulaciji tjelesne težine i metaboličkih funkcija. S druge strane, nepravilna tjelovježba, posebice kod osoba s anoreksijom, može povećati rizik od ozljeda i pogoršanja simptoma. Ponovna integracija vježbanja ne potiče kompulzivno praćenje energetske unosa ni pretjeranu tjelovježbu kod oboljelih, već upravo suprotno, potiče pacijente na zdraviji odnos prema hrani i vježbanju. U cijelom procesu integracije kontrolirane tjelovježbe važno je pridržavati se određenih smjernica. Programi tjelovježbe moraju biti prilagođeni individualnim potrebama pojedinca te se trebaju postepeno prilagođavati, počevši od niskog intenziteta. Prije same integracije vježbanja, koje mora biti dio multidisciplinarnog pristupa, važno je educirati pacijenta o pozitivnim i negativnim aspektima vježbanja kako bi se spriječilo potencijalno kompulzivno ponašanje u vidu pretjeranog vježbanja (Cook i sur., 2016). Spomenuti rezultati naglašavaju važnost kontroliranog i individualno prilagođenog vježbanja svakom pojedincu, u svrhu postizanja psihološke i fizičke koristi bez rizika od povratka na kompulzivno pretjerano vježbanje (Rodan i sur., 2023).

## 5. ZAKLJUČCI

Poremećaji prehrane predstavljaju ozbiljan zdravstveni problem s rastućom incidencijom i prevalencijom među adolescentima i mladim odraslim osobama. Najistraženiji poremećaji su anoreksija nervoza, bulimija nervoza i poremećaj prejedanja, a svi navedeni imaju ozbiljne posljedice na fizičko i mentalno zdravlje osobe te značajno smanjuju kvalitetu života. S obzirom na to, rano prepoznavanje simptoma i multidisciplinarni pristup liječenju od presudne su važnosti kako bi se poboljšala uspješnost liječenja.

Terapijski pristupi uključuju psihoterapiju, farmakoterapiju i ostale metode koje mogu biti podrška konvencionalnom liječenju. Psihoterapija, posebno kognitivni-biheviornalna terapija, pokazala se najučinkovitijom metodom liječenja. Farmakoterapija je najkorisnija u smislu smanjenja popratnih psihičkih simptoma poremećaja prehrane kao što su anksioznost i depresija te se zbog toga ova dva terapijska pristupa često koriste u kombinaciji. Uz to, podrška obitelji i društvene zajednice te pomoćne metode kao što su joga i tjelovježba od iznimne su važnosti u procesu oporavka.

Sveobuhvatni pristup, koji uključuje prevenciju, rano prepoznavanje poremećaja te personalizirano liječenje, ključan je za poboljšanje ishoda liječenja i kvalitete života osoba s poremećajima prehrane.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

**2-AG** – 2-arahidonoilglicerol

**5-HT** – 5-hidroksitriptamin

**5-HT<sub>2A</sub>** – serotonininski receptor 2A

**ADHD** – poremećaj pažnje i hiperaktivnosti (engl. *attention deficit hyperactivity disorder* )

**AN** – anoreksija nervoza

**APA** – Američka psihijatrijska udruga (engl. *American Psychiatric Association*)

**BED** – poremećaj prejedanja (engl. *binge eating disorder*)

**BIS-11** – Barrattova ljestvica impulzivnosti-11 (engl. *The Barratt Impulsiveness Scale*)

**BN** – bulimija nervoza

**CB<sub>1R</sub>** – kanabinoidni receptor tip 1 (engl. *cannabinoid receptor 1*)

**CCK** – kolekistokinin

**CrPic** – krom pikolinat

**D<sub>2</sub>** – dopaminski receptor D<sub>2</sub>

**DBS** – duboka moždana stimulacija (engl. *deep brain stimulation*)

**DSM-5** – Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, 5. izdanje

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

**GABA** – gama-aminomaslačna kiselina

**GHS<sub>1a</sub>** – receptor hormona rasta sekretagoga 1a (engl. *growth hormone secretagogue receptor 1a*)

**GLP-1** - glukagonu sličan peptid-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*)

**IN-OT** – intranazalni oksitocin

**ITM** – indeks tjelesne mase

**KBT** – kognitivno-bihevioralna terapija

**LDX** – lisdeksamfetamin

**MKB-11** – Međunarodna klasifikacija bolesti, 11. izdanje

**MRI** – magnetska rezonancija

**NB** – naltrekson + bupropion

**rTMS** – ponavljajuća transkranijalna magnetska stimulacija (engl. *repetitive transcranial magnetic stimulation*)

**SGA** – druge generacija antipsihotika (engl. *second-generation antipsychotics*)

**SNRI** – inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors* )

**SSRI** – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*)

**SŽS** – središnji živčani sustav

**TCA** – triciklički antidepresivi (engl. *tricyclic antidepressants*)

**tDCS** – transkranijalna stimulacija istosmjernom strujom (engl. *transcranial direct current stimulation*)

**THC** –  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol

## 7. LITERATURA

Allison KC, Chao AM, Bruzas MB, McCuen-Wurst C, Jones E, McAllister C, Gruber K, Berkowitz RI, Wadden TA, Tronieri JS. A pilot randomized controlled trial of liraglutide 3.0 mg for binge eating disorder. *Obes Sci Pract*, 2022, 9, 127-136.

Ambrosi-Randić N. Razvoj poremećaja hranjenja. Jastrebarsko, Naklada Slap, 2004, str. 15-17.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition (DSM-5). APA, 2013.

Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Støving RK. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: A randomized controlled trial. *Int J Eat Disord*, 2013, 47, 18-23.

Arbaizar B, Gómez-Acebo I, Llorca J. Efficacy of topiramate in bulimia nervosa and binge-eating disorder: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*, 2008, 30, 471-475.

Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders: A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 68, 724-731.

Attia E, Kaplan AS, Walsh BT, Gershkovich M, Yilmaz Z, Musante D, Wang Y. Olanzapine versus placebo for out-patients with anorexia nervosa. *Psychol Med*, 2011, 41, 2177-2182.

Attia E, Steinglass JE, Walsh BT, Wang Y, Wu P, Schreyer C, Wildes J, Yilmaz Z, Guarda AS, Kaplan AS, Marcus MD. Olanzapine versus placebo in adult outpatients with anorexia nervosa: A randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*, 2019, 176, 449-456.

Breithaupt L. Feasibility and Acceptability of Chromium Supplementation for Binge-eating Disorder. *J Nutr Med Diet Care*, 2016, 2.

Brownley KA, Von Holle A, Hamer RM, La Via M, Bulik CM. A double-blind, randomized pilot trial of chromium picolinate for binge eating disorder: Results of the Binge Eating and Chromium (BEACh) Study. *J Psychosom Res*, 2013, 75, 36–42.

Chand SP, Kuckel DP, Huecker MR. Cognitive Behavior Therapy (CBT). *Natl Libr Med*, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470241/> , pristupljeno 16. 10. 2024.

Chiu HP, Huang MW, Tsai SY, Hsu CY. A retrospective study of pharmacological treatment in anorexia nervosa: 6-month and 12-month follow-up. *BMC Psychiatry*, 2023, 23, 126.

Cook BJ, Wonderlich SA, Mitchell JE, Thompson R, Sherman R, McCallum K. Exercise in eating disorders treatment: systematic review and proposal of guidelines. *Med Sci Sports Exerc*, 2016, 48, 1408–1414.

Crone C, Fochtmann LJ, Attia E, Boland R, Escobar J, Fornari V, Golden N, Guarda A, Jackson-Triche M, Manzo L, Mascolo M, Pierce K, Riddle M, Seritan A, Uniacke B, Zucker N, Yager J, Craig TJ, Hong SH, Medicus J. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders. *Am J Psychiatry*, 2023, 180, 167-171.

Culbert KM, Racine SE, Klump KL. Research Review: What we have learned about the causes of eating disorders – a synthesis of sociocultural, psychological, and biological research. *J Child Psychol Psychiatry*, 2015, 56, 1141-1164.

Davis C, Levitan RD, Kaplan AS, Carter-Major JC, Kennedy JL. Sex differences in subjective and objective responses to a stimulant medication (methylphenidate): Comparisons between overweight/obese adults with and without binge-eating disorder. *Int J Eat Disord*, 2015, 49, 473-481.

Devlin MJ, Kissileff HR, Zimmerli E, Samuels F, Chen BE, Brown AR, Geliebter A, Walsh BT. Gastric emptying and symptoms of bulimia nervosa: Effect of a prokinetic agent. *Physiol Behav*, 2012, 106, 238-242.

Fazeli PK, Lawson EA, Faje AT, Eddy KT, Lee H, Fiedorek FT, Breggia A, Gaal IM, DeSanti R, Klibanski A. Treatment With a Ghrelin Agonist in Outpatient Women With Anorexia Nervosa. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79, 17m11585.

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, 6325.

Flament MF, Bissada H, Spettigue W. Evidence-based pharmacotherapy of eating disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 15, 189-207.

Fornaro M, Mondin AM, Billeci M, Fusco A, De Prisco M, Caiazza C, Micanti F, Calati R, Carvalho AF, de Bartolomeis A. Psychopharmacology of eating disorders: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*, 2023, 338, 526-545.

Gallop L, Flynn M, Campbell IC, Schmidt U. Neuromodulation and eating disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 2022, 24, 61–69.

Giel K, Zipfel S, Hallschmid M. Oxytocin and Eating Disorders: A Narrative Review on Emerging Findings and Perspectives. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16, 1111-1121.

Griffiths KR, Aparício L, Braund TA, Yang J, Harvie G, Harris A, Hay PJ, Touyz S, Kohn MR. Impulsivity and Its Relationship With Lisdexamfetamine Dimesylate Treatment in Binge Eating Disorder. *Front Psychol*, 2021, 12.

Guerdjikova AI, Williams S, Blom TJ, Mori N, McElroy SL. Combination Phentermine-Topiramate Extended Release for the Treatment of Binge Eating Disorder: An Open-Label, Prospective Study. *Innov Clin Neurosci*, 2018, 15, 17-21.

Hagman J, Gralla J, Sigel E, Ellert S, Dodge M, Gardner R, O’Lonegan T, Frank G, Wamboldt MZ. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Risperidone for the Treatment of Adolescents and Young Adults with Anorexia Nervosa: A Pilot Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 50, 915-924.

Hay PJ, Claudino AM. Bulimia nervosa. *BMJ Clin Evid*, 2010, 1009.

Heo YA, Duggan ST. Lisdexamfetamine: A Review in Binge Eating Disorder. *CNS Drugs*, 2017, 31, 1015-1022.

Himmerich H, Bentley J, McElroy SL. Pharmacological Treatment of Binge Eating Disorder and Frequent Comorbid Diseases. *CNS Drugs*, 2024, 38, 697–718.

Hudson JI, McElroy SL, Ferreira-Cornwell MC, Radewonuk J, Gasior M. Efficacy of Lisdexamfetamine in Adults With Moderate to Severe Binge-Eating Disorder. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74, 903.

Jain A, Yilanli M. Bulimia Nervosa. *Natl Libr Med*, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562178/>, pristupljeno 9.10.2024.

Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav*, 2008, 94, 121-135.

Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE, Hsu LK, Sokol MS, McConaha C, Plotnicov KH, Weise J, Deep D. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*, 2001, 49, 644-652.

Keel PK. *Eating disorders*. Oxford, Oxford Univ Press, 2017, str. 2-7.

Kornstein SG, Kunovac JL, Herman BK, Culpepper L. Recognizing binge-eating disorder in the clinical setting. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2016, 18.

Leppanen J, Cardi V, Ng KW, Paloyelis Y, Stein D, Tchanturia K, Treasure J. Effects of intranasal oxytocin on the interpretation and expression of emotions in anorexia nervosa. *J Neuroendocrinol*, 2017, 29, e12458.

Marvanova M, Gramith K. Role of antidepressants in the treatment of adults with anorexia nervosa. *Ment Health Clin*, 2018, 8, 127-137.

McElroy SL, Guerdjikova AI, Mori N, O'Melia A. Pharmacological management of binge eating disorder: current and emerging treatment options. *Ther Clin Risk Manag*, 2012, 219-241.



McElroy SL, Guerdjikova AI, Winstanley EL, O'Melia AM, Mori N, McCoy J, Keck PE, Hudson JI. Acamprosate in the treatment of binge eating disorder: A placebo-controlled trial. *Int J Eat Disord*, 2010, 44, 81-90.

Mitchell JE, Crow S. Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Opin Psychiatry*, 2006, 19, 438-443.

Misra M, Katzman DK, Estella NM, Eddy KT, Weigel T, Goldstein MA, Miller KK, Klibanski A. Impact of Physiologic Estrogen Replacement on Anxiety Symptoms, Body Shape Perception, and Eating Attitudes in Adolescent Girls With Anorexia Nervosa. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74, e765-e771.

Mond JM. Classification of bulimic-type eating disorders: from DSM-IV to DSM-5. *J Eat Disord*, 2013, 1, 33.

Monell E, Clinton D, Birgegård A. Emotion dysregulation and eating disorder outcome: prediction, change and contribution of self-image. *Psychol Psychother*, 2022, 95, 639-655.

Muratore AF, Attia E. Psychopharmacologic Management of Eating Disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 2022, 24, 345-351.

Murphy R, Straebl S, Cooper Z, Fairburn CG. Cognitive Behavioral Therapy for Eating Disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 2010, 33, 611-627.

Nickel C, Tritt K, Muehlbacher M, Pedrosa Gil F, Mitterlehner FO, Kaplan P, Lahmann C, Leiberich PK, Krawczyk J, Kettler C, Rother WK, Loew TH, Nickel MK. Topiramate treatment in bulimia nervosa patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Eat Disord*, 2005, 38, 295-300.

O'Brien JL, Evans S, McIver S, O'Shea M. A scoping review of integrated yoga and psychological approaches for the treatment of eating disorders. *J Eat Disord*, 2023, 11.

Polivy J, Herman CP. Causes of eating disorders. *Annu Rev Psychol*, 2002, 53, 187-213.

Powers PS, Klabunde M, Kaye W. Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Quetiapine in Anorexia Nervosa. *Eur Eat Disord Rev*, 2012, 20, 331-334.

Quilty LC, Allen TA, Davis C, Knyahnytska Y, Kaplan AS. A randomized comparison of long-acting methylphenidate and cognitive behavioral therapy in the treatment of binge eating disorder. *Psychiatry Res*, 2019, 273, 467-474.

Rossi A, Barraco A, Donda P. Fluoxetine: a review on evidence based medicine. *Ann Gen Hosp Psychiatry*, 2004, 3, 2.

Rodan S-C, Bryant E, Le A, Maloney D, Touyz S, McGregor IS, Maguire S, Aouad P, Barakat S, Boakes R, Brennan L, Byrne S, Caldwell B, Calvert S, Carroll B, Castle D, Caterson I, Chelius B, Chiem L, Clarke S, Conti J, Crouch L, Dammery G, Dzajkovski N, Fardouly J, Feneley J, Firriolo A-M, Foroughi N, Fuller-Tyszkiewicz M, Fursland A, Gonzalez-Arce V, Gouldthorp B, Griffin K, Griffiths S, Hambleton A, Hannigan A, Hart M, Hart S, Hay P, Hickie I, Kay-Lambkin F, King R, Kohn M, Koreshe E, Krug I, Linardon J, Long R, Long A, Madden S, Maguire S, Maloney D, Marks P, McLean S, Meddick T, Miskovic-Wheatley J, Mitchison D, O’Kearney R, Ong SH, Paterson R, Paxton S, Pehlivan M, Pepin G, Phillipou A, Piccone J, Pinkus R, Raykos B, Rhodes P, Rieger E, Rodan S-C, Russell J, Russell H, Salter F, Sawyer S, Shelton B, Singh U, Smith S, Smith E, Spielman K, Squire S, Thomson J, Touyz S, Utpala R, Vartanian L, Vatter S, Wallis A, Ward W, Wells S, Wertheim E, Wilksch S, Williams M. Pharmacotherapy, alternative and adjunctive therapies for eating disorders: findings from a rapid review. *J Eat Disord*, 2023, 11, Art. 112.

Russell J, Maguire S, Hunt GE, Kesby A, Suraev A, Stuart J, Booth J, McGregor IS. Intranasal oxytocin in the treatment of anorexia nervosa: Randomized controlled trial during re-feeding. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 87, 83-92.

Sakata I, Sakai T. Ghrelin Cells in the Gastrointestinal Tract. *Int J Pept*, 2010, 1-7.

Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep*, 2012, 14, 406-414.

Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. *Lancet*, 2020, 395, 899-911.

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, 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, 515-524.

Walsh BT, Kaplan AS, Attia E, Olmsted M, Parides M, Carter JC, Pike KM, Devlin MJ, Woodside B, Roberto CA, Rockert W. Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, 295, 2605-2612.

White MA, Grilo CM. Bupropion for overweight women with binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74, 400-406.

Wilson K, Kagabo R. Bulimia nervosa and treatment-related disparities: a review. *Front Psychol*, 2024, 15.

Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*, 2018, 19, 833.

## 8. SAŽETAK

Poremećaji prehrane, uključujući anoreksiju nervozu, bulimiju nervozu i poremećaj prejedanja, predstavljaju ozbiljan javnozdravstveni problem s rastućom prevalencijom među adolescentima i mladim osobama. Osim što utječu na mentalno zdravlje, ovi poremećaji značajno narušavaju i fizičko zdravlje pojedinca te dovode do razvoja komorbiditeta kao što su depresija, anksioznost, kardiovaskularne i metaboličke bolesti. Etiologija ovih poremećaja iznimno je kompleksna, a uključuje interakciju bioloških, psiholoških i sociokulturnih čimbenika. Liječenje poremećaja prehrane zahtjeva multidisciplinarni pristup koji uključuje kognitivno-bihevioralnu terapiju, farmakoterapiju te alternativne i pomoćne terapije. Kognitivno-bihevioralna terapija pokazala se najučinkovitijom metodom liječenja navedenih poremećaja, ali svoj puni potencijal ostvaruje upravo u kombinaciji s farmakoterapijom. Dok kognitivno-bihevioralna terapija pomaže u liječenju same srži bolesti, farmakoterapija pomaže u smanjenju pratećih simptoma poput depresije i anksioznosti. Farmakoterapijske opcije još su uvijek uvelike ograničene u navedenom području. Za poremećaj prejedanja trenutno je odobren lisdeksamfetamin, za bulimiju nervozu fluoksetin, dok za anoreksiju nervozu ne postoji niti jedan odobreni lijek. Napretci u istraživanju svakako doprinose razvoju novih terapijskih opcija. Osim glavnih terapija, pomoćne metode poput joge i tjelovježbe, pokazale su pozitivne učinke kao nadopuna terapije u liječenju poremećaja prejedanja. Neuromodulacijske tehnike ostaju rezervirane samo za najteže slučajeve, ali pozitivni rezultati koje pokazuju otvaraju mogućnosti za potencijalnu širu primjenu u budućnosti. Sveobuhvatan pristup liječenju, koji uključuje rano prepoznavanje poremećaja, multidisciplinarni i individualizirani pristup, ključan je za poboljšanje zdravlja i kvalitete života oboljelih. Terapije koje kombiniraju psihološke i farmakološke pristupe pokazuju najveću učinkovitost, dok nova istraživanja daju nadu za poboljšanjem i napretkom liječenja poremećaja prehrane u budućnosti.

## **SUMMARY**

Eating disorders, including anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge-eating disorder, represent a serious public health issue with increasing prevalence, particularly among adolescents and young adults. In addition to affecting mental health, these disorders significantly impair physical health and contribute to the development of comorbidities such as depression, anxiety, cardiovascular diseases, and metabolic disorders. The etiology of these disorders is highly complex, involving an interaction of biological, psychological, and sociocultural factors. Treatment of eating disorders requires a multidisciplinary approach, including cognitive-behavioral therapy, pharmacotherapy, and alternative and adjunct therapies. Cognitive-behavioral therapy has proven to be the most effective treatment method for these disorders, but it achieves its full potential when combined with pharmacotherapy. While cognitive-behavioral therapy addresses the core of the disorder, pharmacotherapy helps reduce accompanying symptoms such as depression and anxiety. Pharmacotherapeutic options are still largely limited in this area. Currently, lisdexamfetamine is approved for the treatment of binge-eating disorder, fluoxetine for bulimia nervosa, while there is no approved medication for anorexia nervosa. Advances in research are certainly contributing to the development of new therapeutic options. In addition to primary treatments, adjunctive methods such as yoga and exercise have shown positive effects as supplementary treatments for binge-eating disorder. Neuromodulation techniques remain reserved for the most severe cases, but the promising results they show open the door for potential broader applications in the future. A comprehensive approach to treatment, which includes early recognition of the disorder and a multidisciplinary and individualized approach, is crucial for improving the health and quality of life of those affected. Therapies that combine psychological and pharmacological approaches demonstrate the highest efficacy, while new research offers hope for further improvement and advancements in the treatment of eating disorders in the future.

# Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

## TERAPIJSKI IZAZOVI KOD POREMEĆAJA PREHRANE

Željka Pernjek

### SAŽETAK

Poremećaji prehrane, uključujući anoreksiju nervozu, bulimiju nervozu i poremećaj prejedanja, predstavljaju ozbiljan javnozdravstveni problem s rastućom prevalencijom među adolescentima i mladim osobama. Osim što utječu na mentalno zdravlje, ovi poremećaji značajno narušavaju i fizičko zdravlje pojedinca te dovode do razvoja komorbiditeta kao što su depresija, anksioznost, kardiovaskularne i metaboličke bolesti. Etiologija ovih poremećaja iznimno je kompleksna, a uključuje interakciju bioloških, psiholoških i sociokulturnih čimbenika. Liječenje poremećaja prehrane zahtjeva multidisciplinarni pristup koji uključuje kognitivno-bihevioralnu terapiju, farmakoterapiju te alternativne i pomoćne terapije. Kognitivno-bihevioralna terapija pokazala se najučinkovitijom metodom liječenja navedenih poremećaja, ali svoj puni potencijal ostvaruje upravo u kombinaciji s farmakoterapijom. Dok kognitivno-bihevioralna terapija pomaže u liječenju same srži bolesti, farmakoterapija pomaže u smanjenju pratećih simptoma poput depresije i anksioznosti. Farmakoterapijske opcije još su uvijek uvelike ograničene u navedenom području. Za poremećaj prejedanja trenutno je odobren lisdeksamfetamin, za bulimiju nervozu fluoksetin, dok za anoreksiju nervozu ne postoji niti jedan odobreni lijek. Napretci u istraživanju svakako doprinose razvoju novih terapijskih opcija. Osim glavnih terapija, pomoćne metode poput joge i tjelovježbe, pokazale su pozitivne učinke kao nadopuna terapije u liječenju poremećaja prejedanja. Neuromodulacijske tehnike ostaju rezervirane samo za najteže slučajeve, ali pozitivni rezultati koje pokazuju otvaraju mogućnosti za potencijalnu širu primjenu u budućnosti. Sveobuhvatan pristup liječenju, koji uključuje rano prepoznavanje poremećaja, multidisciplinarni i individualizirani pristup, ključan je za poboljšanje zdravlja i kvalitete života oboljelih. Terapije koje kombiniraju psihološke i farmakološke pristupe pokazuju najveću učinkovitost, dok nova istraživanja daju nadu za poboljšanjem i napretkom liječenja poremećaja prehrane u budućnosti.

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

Rad sadrži 51 stranicu, 1 grafički prikaz i 62 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: poremećaji hranjenja, anoreksija nervozna, bulimija nervozna, poremećaj prejedanja, kognitivno-bihevioralna terapija, liječenje, antidepresivi, antipsihotici, etiologija

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

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Kristina Radić**; viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Laura Nižić Nodilo**; viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Rad prihvaćen: studeni 2024.

## Basic documentation card

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

Diploma thesis

### THERAPEUTIC CHALLENGES IN EATING DISORDERS

Željka Pernjek

#### SUMMARY

Eating disorders, including anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge-eating disorder, represent a serious public health issue with increasing prevalence, particularly among adolescents and young adults. In addition to affecting mental health, these disorders significantly impair physical health and contribute to the development of comorbidities such as depression, anxiety, cardiovascular diseases, and metabolic disorders. The etiology of these disorders is highly complex, involving an interaction of biological, psychological, and sociocultural factors. Treatment of eating disorders requires a multidisciplinary approach, including cognitive-behavioral therapy, pharmacotherapy, and alternative and adjunct therapies. Cognitive-behavioral therapy has proven to be the most effective treatment method for these disorders, but it achieves its full potential when combined with pharmacotherapy. While cognitive-behavioral therapy addresses the core of the disorder, pharmacotherapy helps reduce accompanying symptoms such as depression and anxiety. Pharmacotherapeutic options are still largely limited in this area. Currently, lisdexamfetamine is approved for the treatment of binge-eating disorder, fluoxetine for bulimia nervosa, while there is no approved medication for anorexia nervosa. Advances in research are certainly contributing to the development of new therapeutic options. In addition to primary treatments, adjunctive methods such as yoga and exercise have shown positive effects as supplementary treatments for binge-eating disorder. Neuromodulation techniques remain reserved for the most severe cases, but the promising results they show open the door for potential broader applications in the future. A comprehensive approach to treatment, which includes early recognition of the disorder and a multidisciplinary and individualized approach, is crucial for improving the health and quality of life of those affected. Therapies that combine psychological and pharmacological approaches demonstrate the highest efficacy, while new research offers hope for further improvement and advancements in the treatment of eating disorders in the future.

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

Thesis includes: 51 pages, 1 figure and 62 references. Original is in Croatian language.

Keywords: eating disorders, anorexia nervosa, bulimia nervosa, binge eating disorder, cognitive behavioral therapy, treatment, antidepressants, psychotherapy, antipsychotics, etiology

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** 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  
**Kristina Radić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Laura Nižić Nodilo, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: November 2024.