

# Procjena kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja dodatka prehrani u pacijenata s depresijom

---

Mihalj, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:951876>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**I**

**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**IVANA MIHALJ**

**PROCJENA KVALITETE SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH  
KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA DODATAKA PREHRANI U PACIJENATA S  
DEPRESIJOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag. pharm.**

**Split, ožujak 2023.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**I**

**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**IVANA MIHALJ**

**PROCJENA KVALITETE SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH  
KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA DODATAKA PREHRANI U PACIJENATA S  
DEPRESIJOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag. pharm.**

**Split, ožujak 2023.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet**  
**Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija**  
**Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 79. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 35. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 24. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag. pharm.

### KVALITETA SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA DODATAKA PREHRANI U PACIJENATA S DEPRESIJOM

Ivana Mihalj, broj indeksa: 243

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja u kojim se ispitivala učinkovitost dodataka prehrani u pacijenata s depresijom. **Materijali i metode:** Prilikom procjene kvalitete sažetaka korišten je CONSORT alat. Sažetci su pretraživani u Medline bazi podataka upotrebljavajući *depression* i *dietary supplement* ključne riječi. **Rezultati:** U analizu ovog istraživanja bilo je uključeno 269 sažetaka o dodacima prehrani korištenih u pacijenata s depresijom. Najveći udio, 11,9 %, odnosno 32 istraživanja, objavljen je 2020. godine. Većina analiziranih istraživanja je uključivala mali broj ispitanika, odnosno njih čak 63,6 % je uključivalo manje od 100 ispitanika. Nadalje, većina istraživanja je bila provedena samo u jednom centru, njih čak 90,7 %. Samo je jedno istraživanje bilo financirano od strane industrije. Najrjeđe dostupni podaci, sadržani u samo jednome istraživanju, bili su randomizacija, štetni učinci te financiranje. **Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja ukazuju na srednju kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa o dodacima prehrani u pacijenata s dijagnozom depresije. Potrebno je da budući sažetci ovog tipa studija sadrže dodatne informacije, a ponajprije informacije o štetnim učincima dodataka prehrani.

**Ključne riječi:** depresija, dodaci prehrani, covid-19

**Rad sadrži:** 51 stranicu, 3 slike, 5 tablica, 29 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. doc. dr. sc. Doris Rušić, mag. pharm – predsjednik povjerenstva
2. doc. dr. sc. Dario Leskur, mag. pharm.
3. doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag. pharm. - mentor

**Datum obrane:** 09.03.2023.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu, Šoltanska 2

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences  
**Scientific field:** Pharmacy  
**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 79 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 35 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 24  
**Mentor:** Josipa Bukić, assist. prof., PhD

### THE REPORTING QUALITY OF ABSTRACTS OF RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIALS OF DIETARY SUPPLEMENTS IN PATIENTS WITH DEPRESSION

Ivana Mihalj, index number: 243

**Objectives:** The aim of this study was to determine the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials in which the effectiveness of dietary supplements in patients with depression was examined. **Material and methods:** The CONSORT tool was used to assess the quality of abstracts. Abstracts indexed in Medline database were searched using the keywords depression and dietary supplement. **Results:** 269 abstracts on dietary supplements used in patients with depression were included in the analysis of this study. The largest share, 11.9 %, or 32 studies, was published in 2020. Most of the analyzed studies included a small number of respondents, with 63.6 % of them including less than 100 respondents. Furthermore, most of the research was conducted in only one center, 90.7 % of them. Only one study was funded by industry. The least available data, contained in only one study, were randomization, adverse effects, and funding. **Conclusion:** The results of this study indicate a moderate quality of abstracts of randomized controlled clinical trials on dietary supplements in patients with a diagnosis of depression. It is necessary that future summaries of this type of study contain additional information, especially information about the adverse effects of dietary supplements.

**Key words:** depression, dietary supplement, covid-19

**Thesis contains:** 51 pages, 3 pictures, 5 tables, 29 references

**Original in:** Croatian

#### **Defense committee:**

1. Doris Rušić, asst. prof., PhD – chair person
2. Dario Leskur, asst. prof., PhD
3. Josipa Bukić, asst. prof., PhD - supervisor

**Defense date:** 09.03.2023.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

## ZAHVALA

*Hvala mojoj obitelji što su mi ukazali na važnost ulaganja u obrazovanje.*

*Hvala mom Slavku na ljubavi, prijateljstvu, podršci i prolaženju sa mnom kroz lijepe te one manje lijepe trenutke.*

*Hvala mojoj mentorici doc.dr.sc. Josipi Bukić, mag. pharm. na uloženom vremenu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala mag. pharm. Paoli Colnago na razumijevanju, prijateljskom pristupu i prenesenom znanju tokom stručnog usavršavanja u ljekarni.*

*Ovaj rad posvećujem svima koji više nisu tu, a bili bi ponosni sa mnom.*

## SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD</b> .....	1
1.1.	MENTALNO ZDRAVLJE.....	2
1.1.1.	Definicija mentalnog zdravlja .....	2
1.1.2.	Utjecaj COVID-19 pandemije na mentalno zdravlje .....	3
1.2.	DEPRESIJA.....	6
1.2.1.	Prezentacija bolesti .....	6
1.2.2.	Podjela depresije .....	7
1.2.3.	Etiologija depresije .....	10
1.2.4.	Komorbiditeti .....	11
1.3.	LIJEČENJE DEPRESIJE.....	13
1.3.1.	Farmakoterapija .....	13
1.3.2.	Nefarmakološko liječenje depresije .....	18
1.4.	DODACI PREHRANI .....	20
<b>2.</b>	<b>CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	21
<b>3.</b>	<b>MATERIJALI I METODE</b> .....	22
<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b> .....	24
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b> .....	29
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b> .....	33
<b>7.</b>	<b>POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....	34
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK</b> .....	38
<b>9.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	40





## **1. UVOD**

## 1.1. MENTALNO ZDRAVLJE

### 1.1.1. Definicija mentalnog zdravlja

Jedna od najčešće korištenih definicija mentalnog zdravlja je ona Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) koja ga definira kao „stanje blagostanja u kojem pojedinac shvaća svoje vlastite sposobnosti, može se nositi s normalnim stresovima života, može raditi produktivno i plodonosno i može dati doprinos svojoj zajednici” (1).

Mentalno zdravlje uključuje emocionalno, psihološko i društveno blagostanje, a uključuje pozitivne osjećaje npr. sreću, zadovoljstvo, pozitivne stavove prema vlastitim odgovornostima i prema drugima te pozitivno funkcioniranje npr. socijalnu integraciju, aktualizaciju i koherenciju. Međutim, ljudi i dobrog mentalnog zdravlja doživljavaju širok raspon emocija, poput tuge, ljutnje ili nesreće, što ne znači da su oni lošeg mentalnog zdravlja. Mentalno zdravlje je dinamično stanje unutarnje ravnoteže koje pojedincima omogućuje korištenje svojih sposobnosti u skladu s univerzalnim vrijednostima društva (2).

Različita životna razdoblja (adolescencija, roditeljstvo, umirovljenje) dovode u pitanje postignutu ravnotežu i mogu zahtijevati promjene te prilagodbu na iste. Bitan je balans, jer određeni potpuno razvijeni mehanizmi prilagodbe mogu nadoknaditi oštećenje druge komponente. Osnovne kognitivne i socijalne vještine smatraju se važnom komponentom mentalnog zdravlja u svjetlu njihovog utjecaja na sve aspekte svakodnevnog života. One uključuju sposobnost obraćanja pažnje, pamćenja i organiziranja informacija, rješavanja problema, donošenja odluka i korištenja vlastitog repertoara verbalnih/neverbalnih sposobnosti za komunikaciju i interakciju s drugima. Izraz "osnovni" ima za cilj pojasniti da su blagi stupnjevi oštećenja kompatibilni s mentalnim zdravljem, dok umjereni do teški stupnjevi oštećenja, posebno ako nisu uravnoteženi drugim aspektima, mogu zahtijevati društvenu podršku i poticaje, kao što su olakšane mogućnosti zapošljavanja, financijska pogodnosti ili *ad hoc* programe obuke (2).

Sposobnost prepoznavanja, izražavanja i moduliranja vlastitih emocija također se smatra važnom komponentom mentalnog zdravlja; posrednik je prilagodbe na stres, a njegovo oštećenje faktor je rizika za psihičke i tjelesne poremećaje. Fleksibilnost se odnosi na sposobnost

modificiranja vlastitog ponašanja ili ideja u svjetlu nepredviđenih događaja. Slaba fleksibilnost može rezultirati posljedicama za osobu koja prolazi kroz iznenadne i/ili važne životne promjene. Osnovna sposobnost funkcioniranja u društvenim ulogama i sudjelovanja u značajnim društvenim interakcijama smatra se važnim aspektom mentalnog zdravlja. Ukoliko se ozbiljno poremete neke od odrednica, to sve može rezultirati psihotičnim iskustvima, poremećajima prehrane, samoozljeđivanjem, tjelesnim dismorfičnim poremećajem ili lošim fizičkim zdravljem (2).

### 1.1.2. Utjecaj COVID-19 pandemije na mentalno zdravlje

U prosincu 2019. prijavljen je skup atipičnih slučajeva upale pluća u Wuhanu u Kini, koju je WHO dana 11. ožujka 2020. proglasila globalnom COVID-19 (engl. *Coronavirus Disease 2019*) pandemijom. Situacija se brzo razvijala i drastično mijenjala živote ljudi, te utjecala na cijeli svijet u ekonomskom, političkom, socijalnom i psihološkom aspektu (3).

COVID-19 pandemija postala je ozbiljna prijetnja globalnom mentalnom zdravlju. Mnoge su zemlje uvodile nacionalne karantene, naredile zatvaranja školi i radnih mjesta, provodile mjere socijalnog distanciranja i restriktivne mjere koje su sprječavale pojedince da idu na javna mjesta ili da se sastaju s ljudima iz drugih kućanstava. Karantene kao oblik izolacije bile su psihički uznemirujuće i neugodne za svakoga tko ih doživi. Javnozdravstvene mjere utjecale su na obrazovanje, društvena zbivanja, rekreacijske aktivnosti, pristup zdravstvenim uslugama te općenito na uobičajene navike. Mjere su također dovele i do smanjenja obujma posla ili potpunog gubitka radnog mjesta što je vodilo do financijskih problema kao isto važnog čimbenika narušavanja mentalnog zdravlja (3).

Djeca i adolescenti zbog osjetljivog razvojnog stadija u kojem se nalaze, zasigurno su bili najugroženija skupina. Mehanizam borbe s nepredviđenim i stresnim situacijama je kod svih isti, međutim kako je mozak mladih i adolescenata još u razvoju, riskantna ponašanja i prilagodba na novonastalu situaciju bila je izazovnija za njih. Pojedina djeca i mladi iskazali su nezadovoljstvo rjeđim viđanjem s društvom i osjećajem otuđenosti i udaljavanja od prijatelja te nezadovoljstvo pretjeranim vremenom provedenim kod kuće i s obitelji. Pojedinci su čak prijavljivali kako je rezultat prisilnog kućnog obitavanja dovodio do češćih svađa i naguravanja s braćom, do više

sukoba s roditeljima te gubitka dnevne rutine, motivacije, ispunjanja obveza. Promjena u školskom sistemu, kao jednoj od mjera sprečavanja širenja zaraze, prijelaz na online obrazovanje, bila je prijavljivana kao najstresnija situacija za djecu i mlade. Mnoga djeca nisu se snašli u toj promjeni te im je nedostajala interakcija s učiteljima, razrednim kolegama i prijateljima (4).

Žene su prijavljivale više depresivne simptomatologije od muškaraca, isto tako i mlađi od 40 više nego stariji. Mogući razlog tome je činjenica da su oni brinuli o starijima, djeci te morali pružiti osim emocionalne podrške i onu financijsku. Studentska populacija bila je također u većem riziku za razvoj depresivnih simptoma u usporedbi s osobama drugačijeg radnog statusa, zbog zatvaranja škola i fakulteta, prekida društvenih zbivanja, manjeg intenziteta i učinka učenja zbog online nastave te odgode samih ispita (5).

Četiri studije pokazale su povezanost ljudi nižeg obrazovnog stupnja sa većim depresivnim simptomima. Ostali prediktivni faktori lošeg utjecaja na mentalno zdravlje bili su i život u urbanoj sredini, usamljenost, razvedeni, udovci, samci, niži prihodi, strah od zaraze, nezaposlenost, ali i zaposlenost kao potencijalni izvor zaraze te povijest mentalnih i općenito zdravstvenih problema (5).

Ljudi s kroničnim bolestima i poviješću psihijatrijskih bolesti pokazali su također veće razine anksioznosti i stresa. Tjeskoba i uznemirenost kroničnih bolesnika zbog potencijalne zaraze dijelom su proizlazile iz toga što su oni zbog svojih zdravstvenih stanja bili oslabljenog imuniteta što ih je činilo podložnijima infekciji. Nekoliko studija izvjestilo je znatno višu stopu smrtnosti u pacijenata s dijabetesom, hipertenzijom te koronarnim bolestima srca ostavljajući one s ovim i sličnim kroničnim stanjima u neizvjesnosti i strahu. Uz to ti su pacijenti bili dodatno zabrinuti i zbog odgađanja pregleda i smanjenje dostupnosti zdravstvene skrbi koja je bila također posljedica pandemije (6).

Na mentalno zdravlje utjecalo je i često korištenje društvenih mreža. Naime zbog nepredvidive situacije i dosta nepoznanica o novom virusu, lako su se širile dezinformacije i lažne vijesti stvarajući nepotreban strah i anksioznost među ljudima. Izbijanje koronavirusa dovelo je do strogog nametanja ostanka kod kuće i smanjenja dostupnosti usluga i robe, što je nepovoljno utjecalo na lokalna poduzeća i industriju diljem svijeta. U mnogim zemljama zabilježen je porast stope nezaposlenosti. Smanjenje kvalitete života i neizvjesnost kao rezultat financijskih poteškoća također su dovodile pojedinca u veće rizike za razvoj nepovoljnih psiholoških simptoma (6).

Dragoti i suradnici proučavali su više od 173 studija, diljem 32 države, s više od 500 tisuća sudionika te je pokazano da je pandemija globalno povisila prevalenciju narušenog mentalnog zdravlja. Jedna četvrtina ljudi je doživjela simptome anksioznosti, stresa i depresije, dok su skoro tri četvrtine prijavile poremećaje sna tokom pandemije. Svi spomenuti simptomi pa čak i suicidalne ideje bile su najprisutnije u studentskoj dobi, dok je strah prevladavao kod odraslih srednje dobi. Ljudi srednjih godina i studenti doživjeli su najveći psihološki utjecaj pandemije, u usporedbi sa starijima, koji su bili pod većim rizikom od komplikacija pa i smrti uzrokovane COVID-19. Naposljetku, prevalencija gotovo svih ispoljenih oblika narušenog mentalnog zdravlja bila je veća kod zaraženih te onih koji su bili bliski kontakt, što sugerira potencijalno i indirektan i direktan utjecaj COVID-19 na mentalno zdravlje (6).

Istraživanja su provedena i na zdravstvenim radnicima. Uključivala su više od 50 zemalja diljem 5 kontinenata. Oni koji su bili izravno povezani s COVID-19 pacijentima pokazali su visoku prevalenciju anksioznosti, depresije, stresa, nesanicice i *burnout*-a. Nadalje, 33 % zdravstvenih radnika izloženih COVID-19 ispoljilo je simptome depresije, 42 % simptome anksioznosti te nesanicice. Te su brojke veće nego u opće populacije kod koje je prevalencija depresije bila između 20 % i 27 % te anksioznost 27 %. Ova meta analiza uključila je 29 članaka objavljenih u početnim mjesecima pandemije pa je moguće da se u sljedećim mjesecima, kako je pandemija napredovala, stanje pogoršavalo (7).

Zbog mjera socijalnog distanciranja, grupni treninzi bili su rjeđi ili potpuno zabranjeni. Pandemija je donijela smanjene mogućnosti bavljenja sportom te time održavanja i navika i zdravlja. Ljudima je bila ostavljena mogućnost treniranja na ulicama ili kod kuće. Socijalna podrška bila je bitan aspekt dosljednosti i ustrajnosti za takvim oblikom vježbanja. Tokom pandemije Wolf i suradnike zanimao je utjecaj same fizičke aktivnosti na mentalno zdravlje ljudi. Pojedinci koji su se svakodnevno bavili nekom fizičkom aktivnošću sa srednjim intenzitetom te konstantnom učestalošću pokazali su 17 % manje šanse za razvitak simptoma anksioznosti te 26 % manje šanse za razvitak depresije neovisno o samoj pandemiji (8).

## 1.2. DEPRESIJA

### 1.2.1. Presentacija bolesti

Depresivni poremećaj primarni je javnozdravstveni izazov koji se javlja u svakoj životnoj dobi. Ovaj kronični poremećaj znatno slabi psihosocijalnu i profesionalnu funkciju bolesnika, utječe na osjećaje bolesnika, kao i na njihovu percepciju sebe i svijeta oko sebe. Bolest se prezentira tužnim, iritabilnim raspoloženjem, anhedonijom te osjećajima beznađa, bezvrijednosti i krivnje. Prisutni su i kognitivni i neurovegetativni simptomi, kao što su poteškoće u koncentraciji, promjene pamćenja i apetita, a kod nekih su prisutne i suicidalne misli. Više od 60 % pacijenata s depresijom ima klinički značajno smanjenje kvalitete života (9).



**Slika 1.** Slikovni prikaz simptoma depresije (10).

Poremećaj spavanja je najistaknutiji simptom u pacijenata s depresijom i prije se smatrao glavnom sekundarnom manifestacijom depresije. Međutim, mnoga longitudinalna istraživanja identificirala su nesanicu kao neovisni čimbenik rizika za razvoj nove ili rekurentne depresije. Ova dvosmjerna povezanost između poremećaja spavanja i depresije stvorila je novu perspektivu da problemi sa spavanjem više nisu epifenomen depresije, već prediktivni prodromalni simptom. Sada poremećaj spavanja smatramo neovisnim dijagnostičkim entitetom koji može ubrzati pojavu depresivnog poremećaja (11).

### 1.2.2. Podjela depresije

Po međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB), prihvaćenoj od strane WHO, depresivni poremećaj vodi se pod šifrom F32 te spada u poremećaje raspoloženja. Karakteristično za sve podvrste depresije je da osoba obično pati od depresivnog raspoloženja, gubitka interesa i užitka i smanjene energije što dovodi do povećanog umora i smanjene aktivnosti. Ostali uobičajeni simptomi su: smanjena koncentracija i pozornost, smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje, ideje o krivnji i nedostojnosti, mračni i pesimistični pogledi na budućnost, ideje ili djela samoozljeđivanja ili samoubojstva, poremećen san te smanjeni apetit (12).

Dijagnoza se postavlja na temelju detaljne kliničke prosudbe, koja uključuje broj, vrstu i težinu prisutnih simptoma. Opseg uobičajenih društvenih i radnih aktivnosti često je koristan opći vodič za vjerojatni stupanj ozbiljnosti epizode, ali individualni, društveni i kulturni utjecaji koji narušavaju neometani odnos između ozbiljnosti simptoma i društvenog učinka dovoljno su česti i moćni da čine nerazboritim uključivanje društvene uspješnosti među bitne kriterije ozbiljnosti (12).

#### F32.0 Blaga depresijska epizoda

Depresivno raspoloženje, gubitak interesa i užitka te povećan umor obično se smatraju najtipičnijim simptomima depresije. Kod blagog oblika prisutna su najmanje dva od navedenih simptoma s pridruženih još najmanje dva druga simptoma prethodno opisana. Minimalno trajanje cijele epizode je oko 2 tjedna. Osoba s blagom depresijskom epizodom obično je uznemirena simptomima i ima nekih poteškoća u nastavku redovnog posla i društvenih aktivnosti, ali vjerojatno neće potpuno prestati funkcionirati u običajnim životnim aktivnostima (12).

### F32.1 Umjerena depresijska epizoda

Moraju biti prisutna najmanje dva od tri najtipičnija simptoma zabilježena za blagu depresijsku epizodu (F32.0) te najmanje tri, a po mogućnosti i četiri druga simptoma. Minimalno trajanje cijele epizode je oko 2 tjedna. Pojedinaac s umjereno teškom depresijskom epizodom obično će imati značajnih poteškoća u nastavku društvenih, radnih ili kućanskih aktivnosti (12).

### F32.2 Teška depresijska epizoda bez simptoma psihoze

U teškoj depresijskoj epizodi, oboljeli obično pokazuje značajnu uznemirenost. Gubitak samopoštovanja ili osjećaj beskorisnosti ili krivnje vjerojatno će biti istaknuti, a suicidalne misli su potencijalna opasnost u posebno teškim slučajevima. Sva tri tipična simptoma zabilježena za blagu i umjerenu depresijsku epizodu (F32.0, F32.1) moraju biti prisutna, plus najmanje četiri druga simptoma, od kojih neki trebaju biti jakog intenziteta. Ova epizoda obično bi trebala trajati najmanje dva tjedna, ali ako su simptomi posebno teški i vrlo brzo nastupaju, može biti opravdano postaviti ovu dijagnozu nakon manje od dva tjedna. Tijekom teške depresijske epizode vrlo je mala vjerojatnost da će oboljeli moći nastaviti s društvenim, radnim ili kućanskim aktivnostima, osim u vrlo ograničenoj mjeri (12).

F32.3 Teška depresijska epizoda sa simptomima psihoze - prisutno sve što i u F32.2 te su dodatno prisutne i deluzije, halucinacije ili depresivni stupor (12).

### F32.8 Druge depresijske epizode

Ovdje spadaju epizode koje ne odgovaraju opisima danim za prethodno opisane, ali za koje ukupni dijagnostički dojam ukazuje da su depresivne prirode. Primjeri uključuju fluktuirajuće mješavine depresivnih simptoma s nedijagnostičkim simptomima kao što su napetost, zabrinutost i tjeskoba te mješavine somatskih depresivnih simptoma s trajnom boli ili umorom koji nisu uzrokovani organskim uzrokovani. Osim simptoma, razlog svrstavanja u ovu grupu može biti i duljina trajanja i učestalost samih simptoma koja se razlikuje od uobičajenih. Kad odabere pacijenta svrstati u ovu kategoriju, kliničar navede specifičan razlog zašto prezentacija ne zadovoljava kriterije za određenu depresijsku epizodu (13).



### F32.9 Depresijska epizoda, nespecifična

Ova se kategorija odnosi na prezentacije u kojima prevladavaju simptomi karakteristični za depresivni poremećaj koji uzrokuju klinički značajan distres ili oštećenje u društvenim, profesionalnim ili drugim važnim područjima funkcioniranja, ali ne ispunjavaju sve kriterije za bilo koji poremećaj u dijagnostičkoj klasi depresivnih poremećaja. Kategorija neodređenog depresivnog poremećaja koristi se u situacijama u kojima kliničar odluči ne navesti razlog zbog kojeg kriteriji nisu ispunjeni za određeni depresivni poremećaj (npr. u hitnim situacijama) (13)(Tablica 1).

**Tablica 1.** Vrste depresijskih poremećaja (13)

MKB šifra	Simptomi	Trajanje	Smanjene sociološke i profesionalne performanse
F32.0 Blaga depresijska epizoda	2 tipična + 2 dodatna	Min 2 tjedna	Ne nužno
F32.1 Umjerena depresijska epizoda	2 tipična + 3,4 dodatna	Min 2 tjedna	Umjereno
F32.2 Teška depresijska epizoda bez simptoma psihoze	3 tipična + min 4 dodatna	Kod teških i naglih simptoma < 2 tjedna	Značajno
F32.3 Teška depresijska epizoda sa simptomima psihoze	Min 7 + deluzije, halucinacije	Kod teških i naglih simptoma < 2 tjedna	Značajno
F32.8 Druge depresijske epizode			
F32.9 Depresijska epizoda, nespecifična			

### 1.2.3. Etiologija depresije

Depresija je multifaktorska bolest uzrokovana biološkim, psihološkim te sociološkim čimbenicima. Svi uzroci međusobno su povezani i ovisni jedan o drugome. S biološkog aspekta u pozadini nastanka depresije je nedostatak neurotransmitera u središnjem živčanom sustavu što izravno utječe na rad mozga. Monoaminska hipoteza kao uzrok poremećaja predstavlja abnormalnosti u neurotransmisiji tj. manjak serotonina, noradrenalina, dopamina i acetilkolina (14).

Upalna teorija depresije povezuje štetne učinke stresa s većom vjerojatnošću simptoma depresije s utjecajem hormonalnih, biokemijskih i epigenetskih čimbenika. Dokazano je da promjene u razini hormona utječu na razvoj depresije. Signali stresa dovode do disregulacije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHA os) koja posljedično dovodi do povišenja razine kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH), što vodi do povećane ekspresije estrogenskih i glukokortikoidnih receptora. Povećana razina estrogena povezana je s depresijom i upravo je to razlog zbog čega je u žena incidencija depresije dvostruka u odnosu na incidenciju u muškaraca (14).

Pretjerana ekscitacija HHA osi oštećuje funkciju osi hipotalamus-hipofiza-tiroidna žlijezda (HTP) te povisuje hormone štitnjače. To objašnjava činjenicu da je depresija češća u bolesnika s hipertireozom. Također ulogu u patogenezi imaju i razni proupalni medijatori. Najznačajniji među njima su interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i faktor nekroze tumora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) koji dovode do kronične neuropale te posljedično do depresije (14).

Također postoji i genetski čimbenik u etiologiji depresije pa tako pojedinci s obiteljskom anamnezom depresije imaju veću tendenciju da obole od drugih. Mehanizam nasljeđivanja ove bolesti nije dovoljno objašnjen, međutim rezultati studija na monozigotnim blizancima ukazali su na to da je kod njih incidencija veća za čak oko 50 % nego kod ostatka populacije (14).

Određene životne okolnosti, uključujući traume iz djetinjstva, razvod, gubitak partnera, trudnoću, postporođajni stres, pobačaj i financijske poteškoće, mogu izazvati osjećaj frustracije i bespomoćnosti pridonoseći depresiji. Međutim, ne obolijevaju svi ljudi koji se suočavaju s istim

životnim pritiscima od depresije, što sugerira da su uključeni psihološki čimbenici tj. karakter osobe i sposobnosti podnošenja različitih životnih udaraca. Mnoge somatske bolesti mogu uzrokovati kemijsku neravnotežu mozga, što može potaknuti razvoj depresije ili se javljati skupa s njom (15).

#### 1.2.4. Komorbiditeti

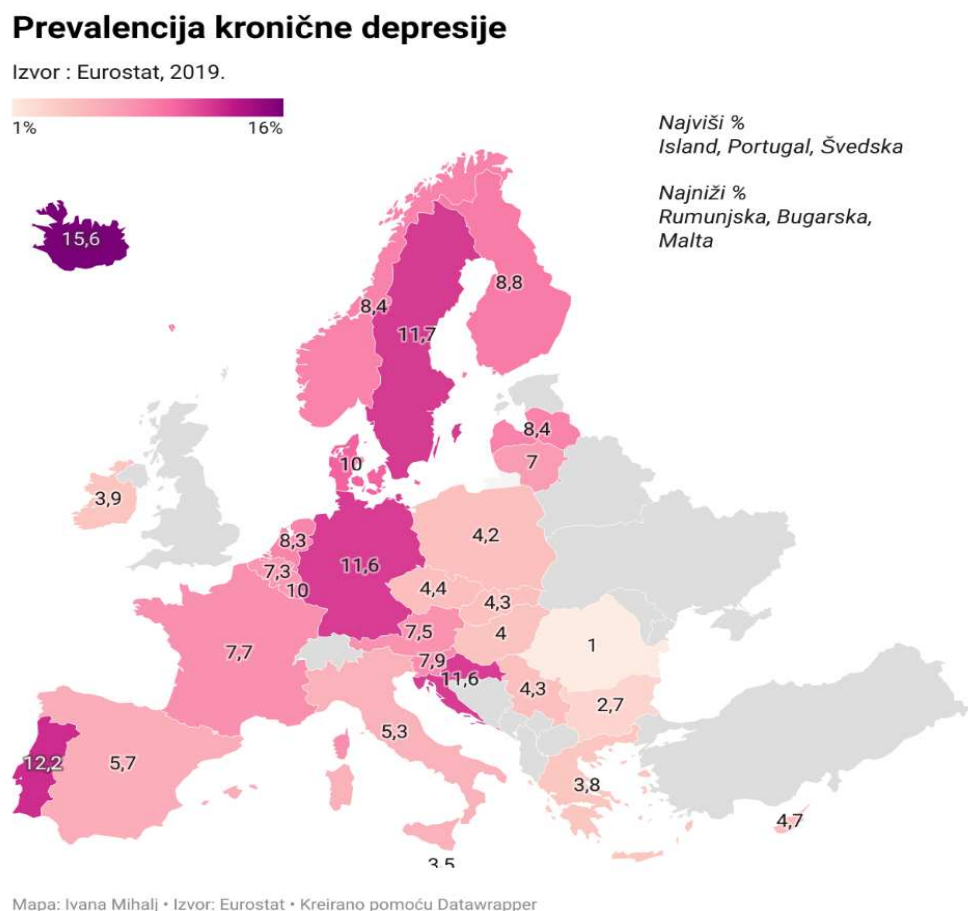
Depresija je identificirana kao neovisni čimbenik rizika i negativan prognostički čimbenik za mnoge kronične somatske poremećaje, uključujući dijabetes, kardiovaskularne bolesti, hipertenziju, kronične respiratorne poremećaje i artritis (16).

Pojedinci koji boluju od depresije imaju 20-60 % veću vjerojatnost da će dodatno imati i dijagnozu neke od ovih bolesti u usporedbi s pojedincima koji ne boluju od iste. Visoki komorbiditet depresije sa širokim rasponom somatskih bolesti javlja se zbog različitih mehanizama. Prvo, depresija je povezana s nezdravim načinom života uključujući pušenje, konzumaciju alkohola, nedostatak tjelesne aktivnosti, lošu prehranu i poremećajem sna, što su sve dobro utvrđeni čimbenici rizika za uobičajene kronične bolesti poput dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. Osim toga, depresija je povezana s nepridržavanjem režima liječenja, što može objasniti goru prognozu među pacijentima sa somatskom bolešću i komorbiditetnom depresijom (16).

Nadalje, prije spomenuti čimbenici razvoja depresije, disregulacija neuroendokrinog sustava i imunološki posredovana upala, su također bitan segment i patogeneze raznih somatskih poremećaja pa tako i već spomenute hipertenzije, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti pa čak i autoimunih bolesti kao što su multipla skleroza i reumatoidni artritis. Stoga je moguće zaključiti zajedničke biološke mehanizme i dvosmjernu povezanost. Abnormalnosti prisutne u depresiji povećavaju rizik od somatske bolesti, a prisutnost somatske bolesti ili njezinih determinanti doprinosi razvoju depresije, utječući na razvoj, težinu, prognozu i ishod oba poremećaja (16).

WHO procjenjuje da oko 350 milijuna ljudi diljem svijeta pati od depresije, u Europi oko 21-30 milijuna ljudi. Predviđa se da će do 2030. godine biti najčešća bolest u zemljama s visokim dohotkom (17). Po statističkom uredu Europske unije (Eurostat) i nacionalnoj anketi koju su

proveli na temu kronične depresije, Hrvatska se nalazi na četvrtom mjestu s prevalencijom kronične depresije od 11,6 %. (Slika 1)(18).



**Slika 2.** Slikovni prikaz prevalencije kronične depresije u pacijenata starijih od petnaest godina na području Europe (18).

Međutim, treba imati na umu da podaci nisu dobiveni iz zdravstvenog sustava niti povijesti bolesti pacijenata već isključivo anketiranjem ljudi s anketom koja se bazira na broju dana i broju simptoma depresije. Također na točnost podataka može utjecati i činjenica da nije u svakoj državi članici podjednaka zdravstvena skrb, a isto tako da je u nekim područjima depresija i dalje diskriminirana bolest te često bolesnici i ne potraže stručnu pomoć.

## 1.3. LIJEČENJE DEPRESIJE

### 1.3.1. Farmakoterapija

#### A. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRIs)

U ovu grupu lijekova spadaju kemijski raznolike vrste djelatnih tvari kojima je primarni cilj inhibicija serotonin transportera. U potrazi za lijekom koji bi imao visok afinitet za monoaminske receptore te nizak afinitet za histaminske i acetilkolinske receptore, kako bi se spriječile nuspojave vidljive kod tricikličkih antidepresiva, 1988. u Americi je otkriven fluoksetin, koji je uskoro postao jedan od najčešće propisivanih lijekova. Trenutno se zna za šest lijekova SSRIs i oni su ujedno najčešće klinički korišteni antidepresivi. Osim fluoksetina, tu spadaju i sertralin, paroksetin, fluvoksamin, citalopram i njegov enantiomer escitalopram (19).

Razlog njihove popularnosti je u lakom korištenju, velikoj terapijskoj širini, podnošljivosti te pristupačnosti. Također lijekovi citalopram, escitalopram i sertralin najmanje ulaze u interakcije s drugim lijekovima. Osim u liječenju depresije, koriste se i u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja, posttraumatskog stresnog sindroma, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, predmenstrualnog disforičnog poremećaja te u bulimiji (19).

Od nuspojava se mogu javiti mučnina, povraćanje, probavne smetnje koje se uglavnom smanje nakon tjedan dana terapije. Moguća je pojava reverzibilne seksualne disfunkcije i glavobolja. SSRIs su najčešće propisivani lijekovi prve linije u liječenju depresijskih i anksioznih poremećaja. Drugi lijekovi, uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, bupropion i mirtazapin, o kojima će kasnije biti riječ, također su lijekovi prve linije za liječenje depresije (19).

B. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRIs)

Ovi lijekovi svoj učinak iskazuju vezivanjem na serotoninski i noradrenalinski receptor. U ovu grupu spadaju lijekovi venlafaksin, desvenlafaksin, duloksetin, milnacipran i njegov enantiomer levomilnacipran. Nuspojave su im slične kao i kod SSRIs te se dodatno mogu javiti hipertenzija te nesаница. Osim u liječenju depresijskog poremećaja, SNRIs se koriste i u liječenju neuropatija, fibromialgije, generaliziranog anksioznog poremećaja, stresne urinarne inkontinencije te vazomotornih simptoma menopauze (19).

C. Triciklički antidepresivi (engl. *Tricyclic antidepressant*, TCA)

Grupa TCA bila je dominantna u liječenju dok, osamdesetih i devedesetih godina prošlog stoljeća, na tržište nisu došli SSRIs. Tu spadaju lijekovi imipramin, desipramin, klomipramin, trimipramin, amitriptilin, nortriptilin, protriptilin i doksepin. Svi lijekovi ove grupe imaju tricikličku jezgru iminodibenzila i od toga potječe ime skupine (19).

Osim što djeluju inhibicijom serotoninskih i noradrenalinskih receptora, lijekovi ove skupine imaju i antikolinergičko, antihistaminsko, antimuskarinsko te djelovanje na alfa adrenergičke receptore zbog čega imaju širok spektar nuspojava kao što su suha usta, konstipacija, urinarna retencija, zamagljen vid, ortostatska hipotenzija, sedacija te seksualna disfunkcija (19).

Razlog njihovog sve rjeđeg korištenja je osim teže podnošljivosti i uska terapijska širina te opasnost kod predoziranja. Prvenstveno se koriste u liječenju depresije koja ne reagira na lijekove iz skupina SSRIs i SNRIs (19).

#### D. Modulatori serotoninskog 5-HT receptora

Lijekovi trazodon i nefazodon djeluju kao antagonisti serotoninskog 5-HT<sub>2</sub> receptora. Trazodon je bio jedan od najprepisivanijih antidepresiva do dolaska SSRIa na tržište. Trenutno se koristi *off-label* kao hipnotik budući da je visoko sedirajući te ne stvara toleranciju ni ovisnost (19).

Nefazodon se, nakon 2001. godine kad su zabilježeni slučajevi hepatotoksičnosti, uključujući i zatajenje jetre te smrt pacijenata, više ne propisuje (19).

Vortioksetin je noviji lijek koji djeluje kao antagonist serotoninskih receptora 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>1</sub>. Također inhibira serotoninski SERT receptor, ali to mu nije primarno djelovanje pa se ne svrstava u SSRIa skupinu. Istraživanja su pokazala efikasnost u liječenju depresije, a također je indiciran za liječenje kognitivne disfunkcije povezane s depresijskim poremećajem. Najprisutnije nuspojave ove skupine su sedacija te gastrointestinalne smetnje (19).

#### E. Tetraciklički i monociklički antidepresivi

Nekolicina antidepresiva ne može se svrstati u neku od prethodno navedenih skupina. Među njima su bupropion, mirtazapin, amoksapin, vilazodon i maprotiline (19).

Bupropion djeluje inhibicijom povratnog unosa noradrenalina i dopamina te, još značajnije za njegov učinak, poticanjem presinaptičkog otpuštanja katekolamina. Osim za liječenje depresije, koristi se i za liječenje nikotinske ovisnosti. Strukturno nalikuje amfetaminu te svoj učinak ispoljava u središnjem živčanom sustavu (19).

Mirtazapin je antagonist presinaptičkih alfa 2 receptora, povećava otpuštanje noradrenalina, antagonist je serotoninskih 5-HT i histaminskih H<sub>1</sub> receptora. Amoksapin djeluje je metabolit starijeg antipsihotika loksapina. Amoksapin i maprotilin djeluju inhibicijom povratnog unosa noradrenalina i serotonina. Amoksapin također inhibira i postsinaptički dopaminski D<sub>2</sub> receptor (19).

Zbog antikolinergičkog učinka imaju nuspojave slične onima TCA skupine. Stoga nisu često prepisivani lijekovi, osim ukoliko liječenje ostalim skupinama nije dovelo do učinka. Vilazodon djeluje vezanjem na serotoninski transporter te minimalno vezanjem na dopaminski i noradrenalinski transporter (19).

## F. Inhibitori monoamino oksidaze (engl. *Monoamine Oxidase Inhibitors*, MAOIs)

Monoamino oksidaze (MAO) su enzimi koji se dijele u dvije skupine. MAO-A koji metabolizira noradrenalin, serotonin i dopamin te MAO-B selektivno metabolizira dopamin. Ova skupina lijekova otkrivena je 1950-tih godina, ali zbog svoje toksičnosti i potencijalno letalnih interakcija s hranom i ostalim lijekovima koristi se jedino u slučaju da ostale skupine antidepresiva ne ostvare učinak u pojedinog pacijenta (19).

U ovu skupinu spadaju fenelzin, izokarboksazid i tranilcipromin koji se vežu neselektivno i ireverzibilno za MAO-A i MAO-B receptore dok se druga dva lijeka, selegilin i moklobemid, vežu selektivno, moklobemid za MAO-A, a selegilin za MAO-B, ali pri visokim dozama inhibira i MAO-A. Selegilin je ujedno i lijek koji se koristi u liječenju Parkinsonove bolesti (19).

Lijekovi skupine TCA i MAOIs potencijalno su smrtonosni u predoziranju, zahtijevaju titraciju kako bi se postigla terapijska doza te imaju ozbiljne interakcije s lijekovima. Nuspojave koje često dovode do prekida uzimanja ovih lijekova su ortostatska hipotenzija i povećanje tjelesne težine. Također u nuspojave MAOIs ubrajaju se i nemir te nesanica (19).

Stupaju u opasnu farmakodinamičku interakciju sa serotonergičkim lijekovima uključujući SSRI, SNRI i većina TCA te s nekim analgeticima kao što je meperidin. Kombinacije MAOIs sa takvim lijekovima mogu dovesti do po život opasnog serotoniniskog sindroma. Simptomi variraju od blagih do smrtonosnih i uključuju trijas kognitivnih (delirij, koma), autonomnih (hipertenzija, tahikardija, dijaforeza) i somatskih (mioklonus, hiperrefleksija, tremor) učinaka. Većinu serotonergičkih antidepresiva treba prekinuti najmanje 2 tjedna prije početka uzimanja MAOI. Zbog dugog poluvijeka fluoksetin treba prekinuti čak i 4-5 tjedana prije. Suprotno tome, terapija MAOI se mora prekinuti najmanje 2 tjedna prije početka uzimanja serotonergičkog lijeka (19).

Druga ozbiljna interakcija s MAOI događa se kada se kombinira s tiraminom u prehrani. MAOI sprječava razgradnju tiramina u crijevima, a to rezultira visokim razinama u serumu koji pojačavaju periferne noradrenergičke učinke, uključujući dramatično povišenje krvnog tlaka, da potencijalno može dovesti i do maligne hipertenzije pa čak i do moždanog udara ili infarkta miokarda.



Stoga pacijenti na terapiji MAOI zahtijevaju dijetu s niskim udjelom tiramina te izbjegavanje hrane kao što su pikantni sirevi, pivo, proizvodi od soje, sušene kobasice te divljač koje sadrže velike količine tiramina. Slični simpatomimetici također mogu uzrokovati značajna hipertenzija u kombinaciji s MAOI. Stoga su bezreceptni pripravci za samoliječenje prehlade koji sadrže pseudoefedrin i fenilpropanolamin kontraindicirani u bolesnika koji se liječe s MAOI (19).

**Tablica 2.** Tablični prikaz lijekova za liječenje depresije (19)

Skupina	Predstavnici
SSRIs <sup>a</sup>	fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoxamin, citalopram, escitalopram
SNRIs <sup>b</sup>	venlafaksin, desvenlafaksin, duloksetin, milnacipran, levomilnacipran
TCA <sup>c</sup>	imipramin, desipramin, klomipramin, trimipramin, amitriptilin, nortriptilin, protriptilin, doksepin
Modulatori serotoniniskog 5-HT receptora	trazodon, nefazodon
Atipični antidepresivi	bupropion, mirtazapin, amoksapin, vilazodon, maprotilin
MAOIs <sup>d</sup>	fenelzin, izokarboksazid, tranilcipromin, selegilin, moklobemid

*Napomena*

<sup>a</sup> selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

<sup>b</sup> selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

<sup>c</sup> triciklički antidepresivi

<sup>d</sup> inhibitori monoaminooksidaze

### 1.3.2. Nefarmakološko liječenje depresije

Klasična biološka/psihosocijalna podjela, koja odvaja psihoterapiju od farmakoterapije kao mogućnosti liječenja depresije polako nestaje. Sve više dokaza iz neuroznanstvene literature podupire slične promjene u funkcioniranju mozga s ovim pristupima, zaključujući da su i psihoterapija i farmakoterapija biološki tretmani. Stoga, trenutne smjernice za liječenje depresivnih poremećaja sve više zagovaraju psihoterapiju kao opciju liječenja, samu ili u kombinaciji s antidepresivima (20).

Kognitivno bihevioralna terapija (KBT) jedan je od najčešćih i najbolje proučenih oblika psihoterapije. Kombinacija je dva terapijska pristupa, poznatih kao kognitivna terapija i bihevioralna terapija. Osnovno načelo terapije je da ono što mislimo, kako se osjećamo i kako se ponašamo usko je povezano – i svi ovi čimbenici odlučujuće utječu na našu dobrobit. Smisao kognitivne terapije je formiranje jasne ideje o vlastitim mislima, stavovima i očekivanjima. Terapija je usmjerena na pomoć pacijentima da postanu svjesni kako određene negativne automatske misli, stavovi, očekivanja i uvjerenja doprinose osjećajima tuge i tjeskobe. Cilj je otkriti i promijeniti pogrešna i uznemirujuća uvjerenja, jer često nisu samo stvari i situacije te koje uzrokuju probleme, već i važnost koju im pridajemo. KBT pomaže ljudima da nauče zamijeniti te obrasce mišljenja realističnijim i manje štetnim mislima. Također pomaže ljudima da jasnije razmišljaju i bolje kontroliraju vlastite misli (21).

Interpersonalna terapija (IPT) se temelji na tome da se definira središnji međuljudski problem koji služi kao primarni fokus liječenja pacijenta. Interpersonalni problem spada u jednu od četiri empirijski izvedene kategorije: tuga - komplicirana reakcija žalovanja nakon smrti voljene osobe, s teškoćama ponovnog uspostavljanja zadovoljavajućih međuljudskih veza; promjena uloga - uznemirujuća velika životna promjena (npr. bolest, rođenje djeteta, odlazak u mirovinu); spor oko uloga – sukob, otvoren ili prikriven, u važnom odnosu (npr. sa supružnikom, roditeljem, šefom); ili interpersonalni deficiti – socijalna izolacija. Suosnivač ove terapije bio je američki psihijatar Harry Sullivan. On je ustvrdio da je područje psihijatrije područje međuljudskih odnosa, da osoba nikada ne može biti izolirana od kompleksa međuljudskih odnosa u kojima živi i postoji. Inzistirao je na tome da su ti odnosi temeljna ljudska potreba i da mentalno zdravlje ovisi o zdravim, bliskim vezama s drugim ljudima (22).

U liječenju depresije, kao treća linija koriste se i terapije stimulacijom mozga. Te terapije uključuju aktivaciju ili inhibiciju mozga strujom. Elektricitet se može davati izravno pomoću elektroda ugrađenih u mozak ili neinvazivno putem elektroda postavljenih na tjeme. Elektricitet se također može inducirati korištenjem magnetskih polja (23).

Iako se ove vrste terapija koriste rjeđe od lijekova i psihoterapija, one znaju biti korisne u liječenju određenih mentalnih poremećaja koji ne reagiraju na druge tretmane. Neke od tih terapija su elektrokonvulzivna terapija, stimulacija vagusnog živca, ponavljajuća transkranijalna magnetska stimulacija. Impulsi koji se stvaraju tim stimulacijama prenose se u određena područja u mozgu i mijenjaju razine neurotransmitera povezanih s raspoloženjem (23).

One su odobrene od Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA), ali se koriste samo u slučajevima kad ostali tretmani i lijekovi nisu pomogli, kad je pacijent stariji od 18 godina te kad je u pitanju teška ili rekurentna depresija. Spomenuti tretmani nisu bez nuspojava te mogu izazvati nuspojave kao što su glavobolja, želučane tegobe, bolove u mišićima, nelagodu na mjestu gdje je postavljen magnet, grčeve čeljusti ili lica te kratku ošamućenost (23).

Na poslijetku, istraživanja su pokazala i blagotvorne učinke tjelesnih vježbi u prevenciji i liječenju depresije. Tjelesna aktivnosti učinkovita je za liječenje blage do umjerene depresije, ali također pokazuje učinak i kod težih oblika kao popratno liječenje uz lijekove. Za aerobik, vježbe jačanja mišića te *yogu* pokazalo se da imaju pozitivne učinke na depresiju. Najlakši i najsigurniji način vježbanja je hodanje, ali najmanje 10 000 koraka dnevno ili 6 000 koraka dnevno uz ostale dnevne aktivnosti (24).

Za poboljšanje raspoloženja vježbe ne moraju biti velikog intenziteta. Dokazi pokazuju da odrasli imaju maksimalnu korist od vježbanja redovitim izvođenjem 150 do 300 minuta tjedno vježbe umjerenog intenziteta. Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost Ujedinjenog Kraljevstva (engl. *The National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) ima smjernice za liječenje blage do umjerene depresije te one perzistentne. Ove smjernice preporučuju da se pacijenti posvete nekoj tjelesnoj aktivnosti tri puta tjedno, po 45 minuta do sat vremena tijekom 10 do 14 tjedana kako bi se dovela do poboljšanja simptoma depresije (24).

## 1.4. DODACI PREHRANI

Ministarstvo zdravstva donijelo je pravilnik o dodacima prehrani. Taj pravilnik pod pojmom dodaci prehrani smatra pripravke proizvedene iz koncentriranih izvora hranjivih tvari ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom koji imaju svrhu dodatno obogatiti uobičajenu prehranu u cilju održavanja zdravlja. Oni mogu sadržavati vitamine, minerale, aminokiseline, esencijalne masne kiseline, vlakna, organe i ekstrakte biljnih vrsta, mikroorganizme, jestive gljive, alge, pčelinje proizvode (25).

Ono što dodatke prehrani razlikuje od lijekova je da podliježu Zakonu o hrani, a ne Zakonu o lijekovima. Također, ne smije im se pripisivati svojstva prevencije, terapije i liječenja bolesti ljudi ili upućivati na to da imaju takva svojstva, Pri označavanju dodataka prehrani obvezno je uz naziv proizvoda istaknuti navod: »dodatak prehrani«, navesti količinu hranjivih tvari ili drugih tvari s fiziološkim učinkom prisutnu u količini preporučenoj za dnevnu uporabu, navesti upozorenje da se preporučene dnevne doze ne smiju prekoračiti te navesti da dodatak prehrani nije nadomjestak ili zamjena uravnoteženoj prehrani (25).

Postoje brojna istraživanja vezana za korištenje dodataka prehrani u liječenju depresije. Pokazano je da uporaba probiotika, polinezasićenih masnih kiselina, vitamina D, vitamina B12, magnezija i cinka učinkovito djeluje kao adjuvantna terapija u liječenju depresije. Potrebne su dodatne studije kako bi detaljnije objasnili način na koji ti dodaci pridonose u poboljšanju simptoma depresije, koje su doze potrebne za učinak te koje su nuspojave i kontraindikacije njihovog korištenja (26).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je utvrditi kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja u kojima se ispitala učinkovitost dodataka prehrani u pacijenata s depresijom.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Ova studija, rađena u veljači 2023. godine, osmišljena je kao procjena kvalitete sažetaka randomiziranih kliničkih ispitivanja u pacijenata s depresijom. Ključne riječi prilikom pretraživanja Medline baze bile su „*depression*“ i „*dietary supplement*“. Rezultati su filtrirani po principu da se prikažu samo članci s dostupnim sažetkom te da to budu isključivo istraživanja ustrojena kao randomizirani kontrolirani klinički pokus.

Prilikom procjene kvalitete željenih sažetaka u obzir su uzete sve stavke s popisa ključnih stavki koje bi sažetak svakog znanstvenog rada po CONSORT-u (eng. *Consolidated Standards of Reporting Trials*) trebao imati te su im dodana relevantna pitanja o samome istraživanju. Evaluirane stavke prikazane su u tablici 3 (27).

**Tablica 3.** Tablični prikaz vrednovanih CONSORT stavki prilikom istraživanja (27)

STAVKA	OPIS
Naslov	Identifikacija studije kao randomizirane
Autori	Kontakt podaci autora
Dizajn istraživanja	Navedena struktura studije (npr. <i>crossover</i> , <i>factorial</i> )
Sudionici	Uključni kriteriji i mjesto gdje su prikupljeni podaci
Intervencije	Intervencije za pokusnu te kontrolnu skupinu
Cilj	Jasno definiran cilj istraživanja
Ishod	Jasno definiran primarni ishod
Randomizacija	Način po kojem su sudionici raspoređeni u skupine
Zasljepljivanje	Zasljepljenost ispitanika i/ili istraživača
Broj sudionika	Broj sudionika u svakoj pojedinoj skupini
Status istraživanja	Je li istraživanje gotovo ili još uvijek traje ili je u procesu <i>interim analysis</i>
Broj analiziranih sudionika	Broj sudionika kojima će se analizirati primarni ishod
Primarni ishod	Rezultati primarnog ishoda za svaku skupinu, prikazani s procjenom veličine učinka (npr. <i>risk ratio</i> , <i>confidence interval</i> )
Štetni učinci	Nuspojave intervencija
Zaključak	Protumačeni rezultati studije
Registracija	Naziv registra i registracijski broj
Izvor financiranja	Izvor financiranja
<b>Cjelokupni broj sudionika*</b>	Ukoliko je broj sudionika veći ili manji od 100
<b>Multicentrično*</b>	Ukoliko je istraživanje provedeno u više centara
<b>Značajni rezultati*</b>	Intervencija bolja od placeba
<b>Financiranje od strane industrije*</b>	Ukoliko je istraživanje financirala industrija

\*dodatne stavke

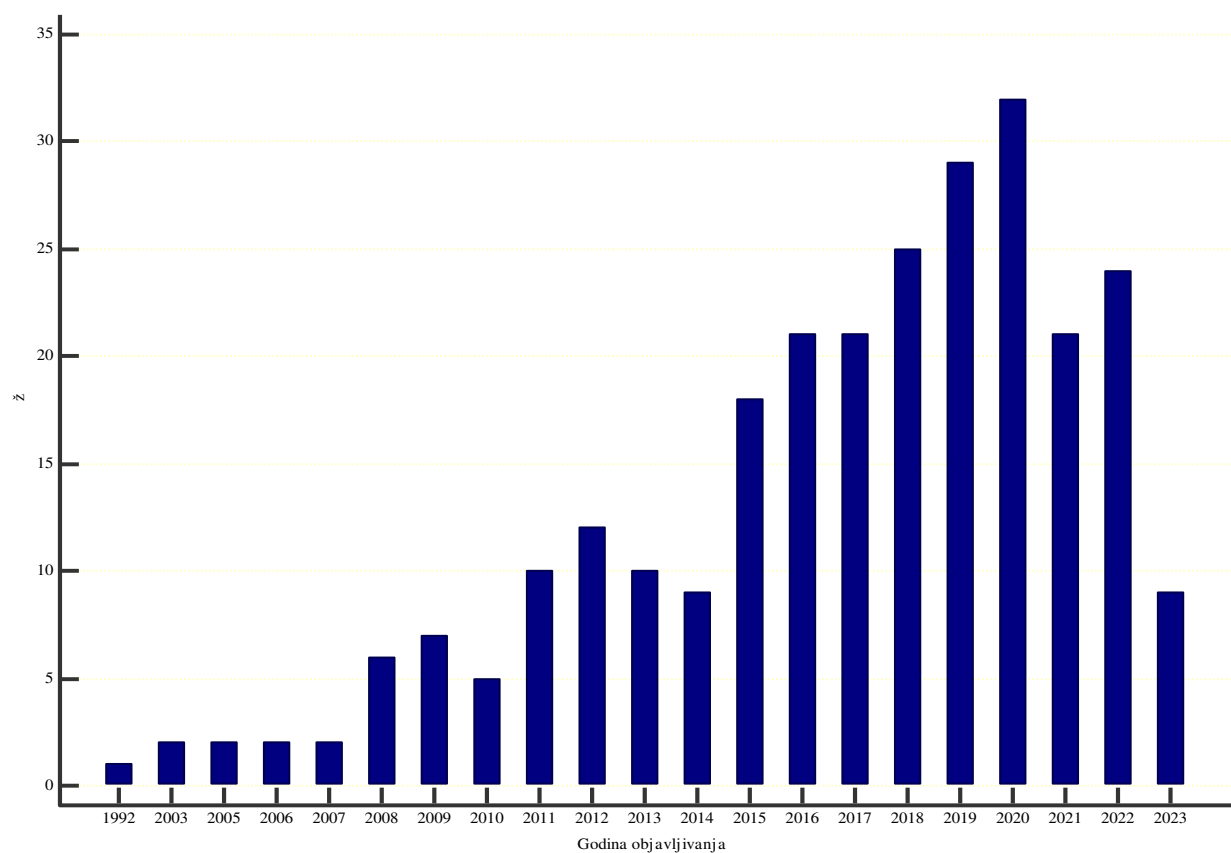


Podaci od interesa zabilježeni su u proračunsku tablicu Excel, jednog od alata Microsoft Office paketa. Uz pomoć Windows alata MedCalc (v.11.5.1.0, MedCalc Software, Ostend, Belgija), provela se analiza podataka. Rezultati su iskazani udjelima te cijelim brojevima.

## **4. REZULTATI**

Pretraživanje prema ključnim riječima ukupno je ishodilo 455 sažetaka. Međutim, od toga je 117 istraživanja uključivalo pacijente drugih dijagnoza (npr. depresivne epizode u pacijenata s Alzheimerovom bolesti), 35 istraživanja nije uključivalo ljudske ispitanike već su provedena u životinja, 22 istraživanja nisu kao intervenciju uključivala dodatke prehrani te 12 istraživanja koja nisu bila ustrojena kao randomizirani kontrolirani klinički pokus. U konačnici, u analizu ovog istraživanja bilo je uključeno 269 sažetaka o dodacima prehrani korištenim u pacijenata s depresijom.

Raspodjela broja istraživanja prema broju godini objave znanstvenog rada prikazana je na Slici 3. Najveći udio, 11,9 %, odnosno 32 istraživanja, objavljen je 2020. godine.



**Slika 3.** Broj istraživanja dodataka prehrani u depresivnih poremećaja po godinama

Najčešće korišteni dodaci prehrani u istraživanjima pacijenata s depresijom prikazani su Tablici 3. Čak četvrtina istraživanja, 24,1 %, uključivala je korištenje omega-3 masnih kiselina u pacijenata s depresijom. Značajni rezultati za primarni ishod pronađeni su u 44 od 65 istraživanja s omega-3 masnim kiselinama, 36 od 45 istraživanja s probioticima te 21 od 36 istraživanja s vitaminom D.

**Tablica 3.** Najčešće istraživani dodaci prehrani u pacijenata s depresijom

Dodatak prehrani	N (%)
Omega-3 masne kiseline	65 (24,1)
Probiotici	45 (16,7)
Vitamin D	36 (13,4)
S-adenozin metionin	10 (3,7)
Željezo	6 (2,2)

Većina analiziranih istraživanja je uključivala mali broj ispitanika, odnosno njih čak 63,6 % je uključivalo manje od 100 ispitanika. Nadalje, većina istraživanja je bila provedena samo u jednom centru, njih čak 90,7 %. Samo je jedno istraživanje, što čini 0,4 %, bilo financirano od strane industrije.

Analiza sažetaka prema stavkama CONSORT liste prikazana je u Tablici 4. Cilj istraživanja i zaključci istraživanja su najčešće bili navođeni u sažecima istraživanja dodataka prehrani u pacijenata s depresijom, u 99,3 % i 95,2 % analiziranih sažetaka. Najrjeđe dostupne stavke CONSORT liste u analiziranim sažecima bile su randomizacija, štetni učinci te financiranje. Ove tri stavke bile su sadržane samo u jednome istraživanju, što čini ukupno 0,4 % od svih uključenih sažetaka.

**Tablica 4.** CONSORT stavke sadržane u sažecima istraživanja dodataka prehrani u depresivnih pacijenata

CONSORT stavka	N (%)
Naslov	186 (69,1)
Autori	153 (56,9)
Dizajn istraživanja	40 (14,9)
Sudionici	38 (14,1)
Intervencije	250 (92,9)
Cilj	267 (99,3)
Ishod	252 (93,7)
Randomizacija	1 (0,4)
Zasljepljivanje	172 (63,9)
Broj sudionika	103 (38,3)
Status istraživanja	153 (56,9)
Broj analiziranih sudionika	21 (7,8)
Primarni ishod	51 (19,0)
Štetni učinci	1 (0,4)
Zaključak	256 (95,2)
Registracija	92 (34,2)
Izvor financiranja	1 (0,4)

## **5. RASPRAVA**

U našem je istraživanju do 2020. godine uočen porast broja istraživanja iz područja korištenja dodataka prehrani u pacijenata s dijagnozom depresije. Međutim, blagi pad je uočen u naredne dvije godine. Postoji mogućnost da je ovaj pad u broju istraživanja posljedica COVID-19 pandemije, zbog koje je većina sredstava i istraživanja bila fokusirana na pronalazak lijekova i cjepiva, koji bi doveli do smanjenja broja hospitalizacije i smrtnih slučajeva uzrokovanih ovom pandemijom. Za pretpostaviti je da će u budućnosti biti uočen skok u broju istraživanja iz područja dodataka prehrani i depresije jer je zabilježen veliki porast poteškoća s mentalnim zdravljem, djelomično zbog pandemije, a moguće i zbog ratne situacije u Ukrajini te moguće ekonomske nestabilnosti koja je posljedica svih navedenih događaja.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da sažeci o dodacima prehrani nisu sadržavali podatke o štetnim učincima, jer je ovaj podatak bio dostupan samo u jednom pregledanom sažetku. Ovo predstavlja veliki problem za zdravstvene djelatnike, ali i pacijente, jer dodaci prehrani također mogu uzrokovati nuspojave te imaju potencijal ulaska u interakcije s postojećom farmakoterapijom pacijenta te je bitno da svi dionici budu informirani o učestalosti i vrsti mogućih nuspojava. Nadalje, uočeno je da postoji potreba za poboljšanjem kvalitete sažetaka iz područja istraživanja dodataka prehrani, jer su stavke poput kriterija uključenja ispitanika, načina randomizacije te financiranje istraživanja, navedene u vrlo malom broju istraživanja, a ove stavke su bitne za tumačenje rezultata, ali i transparentnost samog istraživanja.

Najčešće istraživani dodaci prehrani u pacijenata s dijagnozom depresije bili su omega 3 masne kiseline, probiotici te vitamin D. Zanimljivo je da je većina ovih istraživanja imala značajne rezultate za primarni mjereni ishod, odnosno ovi dodaci prehrani pokazali su bolji učinak u usporedbi s placebo.

Omega-3 masne kiseline smanjuju sintezu eikozanoida iz arahidonske kiseline te time posljedično dovode do smanjenja razina proupalnih citokina. Imaju i glavnu ulogu u održavanju cjelovitosti i fluidnosti stanične membrane čime utječu na broj i funkciju receptora, funkciju kanala te sintezu neurotransmitera. Akumulacija omega-3 masnih kiselina u sinapsama potrebna je za serotonergičku i dopaminergičku funkciju, a na taj način ispoljavaju svoje psihoaktivne učinke. Nadalje, studije su pokazale da omega-3 može uzrokovati i aktivaciju vitamina D (28).

Vitamin D iskazuje brojne potencijalne neuroendokrine mehanizme kojima utječe na psihološke simptome. Aktivna forma vitamina D3 prelazi krvno-moždanu barijeru te se veže za svoje receptore u moždanim regijama koje su povezane s nastankom depresije. Neuroaktivni steroid, vitamin D može utjecati na sustav gama-aminomaslačne kiseline (GABA) te time sudjelovati u regulaciji raspoloženja. Nadalje, vitamin D povećava ekspresiju gena značajnih za sintezu neurotransmitera koji utječu na raspoloženje, kao što su dopamin i noradrenalin (28).

Probiotici se definiraju kao živi mikroorganizmi koji imaju blagotvoran učinak na zdravlje. Pojam psihobiotika pojavio se nedavno, a definiran je kao probiotik koji može utjecati i na mentalno zdravlje. Ukoliko je prisutna povećana propusnost crijevne barijere, razni štetni mikrobi imaju mogućnost preći ju i aktivirati upalni odgovor. Studije su pokazale da probiotičke bakterije poboljšavaju funkciju crijevne barijere (29).

Uočeni su zabrinjavajući podaci o samoj kvaliteti provedenih istraživanja dodataka prehrani u pacijenata s depresijom. Otprilike trećina istraživanja je uključivala broj ispitanika manji od 100 te bi buduća istraživanja trebala uključivati veći broj pacijenata, kako bi tumačeni rezultati bili primjenjivi u populaciji. Također, manje od 10 % istraživanja je bilo provedeno u više centara, što bi isto povećalo kvalitetu samih istraživanja. Zanimljivo je da je samo jedno istraživanje bilo financirano od strane industrije. Za očekivati bi bilo da će proizvođači htjeti pokazati da njihovi dodaci prehrani pokazuju neko djelovanje, ali se može pretpostaviti da profit od prodaje proizvoda ne ulažu u znanstvena istraživanja, već u marketing samih proizvoda koje registriraju na tržištu.

Par ograničenja prisutno je u ovom istraživanju. Prvi ograničavajući čimbenik je u tome što se pretraživala samo Medline baza podataka koja nije i jedina medicinska baza podataka. Ukoliko bi se u budućnosti netko odlučio raditi slično istraživanje trebao bi uključiti i pretraživanje još neke baze podataka kao što su npr. *Web of science* i *Google Scholar*. Baza *Web of Science* nema otvoreni pristup za širu javnost stoga je vjerojatnost veća da će ljudi pretraživati Medline bazu koja nudi brojne članke s otvorenim pristupom. To je razlog zašto je bitna kvaliteta sažetaka. Nadalje, drugi ograničavajući čimbenik su ključne riječi koje su se koristile tijekom pretrage. Pretraživanje pojedinih dodataka prehrani, za koje su prethodne studije već pokazale učinak na simptome depresije, možda bi dovelo do većeg broja istraživanja.



## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da:

1. Uključeni sažetci randomiziranih kontroliranih istraživanja o dodacima prehrani u pacijenata s depresijom prema CONSORT alatu imaju osrednju kvalitetu
2. Sažetci nisu sadržavali podatke o štetnim učincima dodataka prehrani
3. Najčešće istraživani dodaci prehrani u pacijenata s dijagnozom depresije bili su omega-3 masne kiseline, probiotici te vitamin D

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, De Micheli A, Nieman DH, Correll CU, Kessing LV i sur. What is good mental health? A scoping review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020;31:33-46.
2. Galderisi S, Heinz A, Kastrup M, Beezhold J, Sartorius N. A proposed new definition of mental health. *Psychiatr Pol.* 2017;51:407-11.
3. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L i sur. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020;277:55-64.
4. Samji H, Wu J, Ladak A, Vossen C, Stewart E, Dove N i sur. Review: Mental health impacts of the COVID-19 pandemic on children and youth - a systematic review. *Child Adolesc Ment Health.* 2022;27:173-89.
5. Meherali S, Punjani N, Louie-Poon S, Abdul Rahim K, Das JK, Salam RA i sur. Mental Health of Children and Adolescents Amidst COVID-19 and Past Pandemics: A Rapid Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:3432.
6. Dragioti E, Li H, Tsitsas G, Lee KH, Choi J, Kim J i sur. A large-scale meta-analytic atlas of mental health problems prevalence during the COVID-19 early pandemic. *J Med Virol.* 2022;94:1935-49.
7. Aymerich C, Pedruzo B, Pérez JL, Laborda M, Herrero J, Blanco J i sur. COVID-19 pandemic effects on health worker's mental health: Systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry.* 2022;65:10.
8. Wolf S, Seiffer B, Zeibig JM, Welkerling J, Brokmeier L, Atrott B i sur. Is Physical Activity Associated with Less Depression and Anxiety During the COVID-19 Pandemic? A Rapid Systematic Review. *Sports Med.* 2021;51:1771-83.
9. Ribeiro Â, Ribeiro JP, von Doellinger O. Depression and psychodynamic psychotherapy. *Braz J Psychiatry.* 2018;40:105-9.
10. FHEHealth [Internet]. FHE Health Florida healthcare institution; 2022 [citirano 27.2.2023.]. Dostupno na : <https://fherehab.com/learning/differences-depression-disorders>.
11. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med.* 2019;23:2324-32.
12. World Health Organization [Internet]. Geneva; 2019. International statistical classification of diseases and related health problems [citirano 07.01.2023]. Dostupno na : <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>.

13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5.izdanje. Arlington: VA; 2013. 947 str.
14. Skiba A, Talarowska M, Szemraj J, Gałeczki P. Is NRXN1 Gene Expression an Important Marker of Treatment of Depressive Disorders? A Pilot Study. *J Pers Med.* 2021;11:637.
15. Xu D, Wang YL, Wang KT, Wang Y, Dong XR, Tang J i sur. A Scientometrics Analysis and Visualization of Depressive Disorder. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19:766-86.
16. Steffen A, Nübel J, Jacobi F, Bätzing J, Holstiege J. Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. *BMC Psychiatry.* 2020;20:142.
17. Kołomańska D, Zarawski M, Mazur-Bialy A. Physical Activity and Depressive Disorders in Pregnant Women-A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2019 ;55:212.
18. Eurostat The home of high-quality statistics and data on Europe [Internet]. Luxembourg: Eurostat; 2019. Persons reporting a chronic disease, by disease, sex, age and income quintile [citirano 10. siječnja 2023.]. Dostupno na: [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH\\_EHIS\\_CD1I\\_custom\\_2821856/default/table?lang=en](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_EHIS_CD1I_custom_2821856/default/table?lang=en).
19. DeBattista DC. Antidepressant Agents. U: Katzung BG, Vanderah TW, urednici. *Basic&clinical pharmacology.* 15.izdanje. New York: McGraw Hill; 2020. 532-52.
20. Ribeiro Â, Ribeiro JP, von Doellinger O. Depression and psychodynamic psychotherapy. *Braz J Psychiatry.* 2018;40:105-9.
21. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. Cognitive behavioral therapy. 2013. [Citirano 15.2.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279297/>.
22. Lipsitz JD, Markowitz JC. Mechanisms of change in interpersonal therapy (IPT). *Clin Psychol Rev.* 2013;33:1134-47.
23. National Institute of Mental Health [Internet]. SAD: Bethesda; 2016. Brain Stimulation Therapies [citirano 12.12.2022.]. Dostupno na : <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/brain-stimulation-therapies/brain-stimulation-therapies>.
24. Chen C, Beaunoyer E, Guitton MJ, Wang J. Physical Activity as a Clinical Tool against Depression: *Opportunities and Challenges.* *J Integr Neurosci.* 2022;21:132.

25. Narodne Novine [Internet]. Zagreb; 2013. Pravilnik o dodacima prehrani [citirano 10.01.2023].  
Dostupno na : [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_10\\_126\\_2740.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_10_126_2740.html).
26. Thurfah JN, Christine, Bagaskhara PP, Alfian SD, Puspitasari IM. Dietary Supplementations and Depression. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15: 1121-41.
27. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG. ; CONSORT Group. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2008;5:e20.
28. Rajabi-Naeeni M, Dolatian M, Qorbani M, Vaezi AA. Effect of omega-3 and vitamin D co-supplementation on psychological distress in reproductive-aged women with pre-diabetes and hypovitaminosis D: A randomized controlled trial. *Brain Behav.* 2021;11: e2342.
29. Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2019 ;253:317-26.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja u kojim se ispitala učinkovitost dodataka prehrani u pacijenata s depresijom.

**Materijali i metode:** Prilikom procjene kvalitete sažetaka korišten je CONSORT alat. Sažetci su pretraživani u Medline bazi podataka upotrebljavajući *depression* i *dietary supplement* ključne riječi.

**Rezultati:** U analizu ovog istraživanja bilo je uključeno 269 sažetaka o dodacima prehrani korištenih u pacijenata s depresijom. Najveći udio, 11,9 %, odnosno 32 istraživanja, objavljeno je 2020. godine. Većina analiziranih istraživanja je uključivala mali broj ispitanika, odnosno njih čak 63,6 % je uključivalo manje od 100 ispitanika. Nadalje, većina istraživanja je bila provedena samo u jednom centru, njih čak 90,7 %. Samo je jedno istraživanje bilo financirano od strane industrije. Najrjeđe dostupni podaci, sadržani u samo jednome istraživanju, bili su randomizacija, štetni učinci te financiranje.

**Zaključci:** Rezultati ovog istraživanja ukazuju na srednju kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa o dodacima prehrani u pacijenata s dijagnozom depresije. Potrebno je da budući sažetci ovog tipa studija sadrže dodatne informacije, a ponajprije informacije o štetnim učincima dodataka prehrani.



## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The reporting quality of abstracts of randomized controlled clinical trials of dietary supplements in patients with depression

**Objectives:** The aim of this study was to determine the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials in which the effectiveness of dietary supplements in patients with depression was examined.

**Materials and methods:** The CONSORT tool was used to assess the quality of abstracts. Abstracts indexed in Medline database were searched using the keywords depression and dietary supplement.

**Results:** 269 abstracts on dietary supplements used in patients with depression were included in the analysis of this study. The largest share, 11.9 %, or 32 studies, was published in 2020. Most of the analyzed studies included a small number of respondents, with 63.6 % of them including less than 100 respondents. Furthermore, most of the research was conducted in only one center, 90.7 % of them. Only one study was funded by industry. The least available data, contained in only one study, were randomization, adverse effects, and funding.

**Conclusions:** The results of this study indicate a moderate quality of abstracts of randomized controlled clinical trials on dietary supplements in patients with a diagnosis of depression. It is necessary that future summaries of this type of study contain additional information, especially information about the adverse effects of dietary supplements.