
Milan Latas¹

DEPRESIJA I GOJAZNOST: KOJI JE PRAVI IZBOR MEDIKAMENATA?

Sažetak: Najčešći i najznačajniji psihijatrijski poremećaj koji je u komorbiditetu kod pacijenata sa gojaznošću je depresija. Istraživanja na opštoj i na kliničkoj populaciji ukazuju da postoji bidirekciona povezanost depresije i gojaznosti i njenih posledica. S jedne strane, hronična depresija se pojavljuje kao prekursor ili kao faktor koji direktno uslovljava pojavu gojaznosti. S druge strane, istraživanja pokazuju da je gojaznost jedan od glavnih prediktora za pojavu depresije. Pri tome, studije su utvrdile da je kod žena značajno veća šansa za pojavu komorbidne depresije i gojaznosti u odnosu na mušku populaciju. Verovatno je da ne postoji jedan i isključiv mehanizam povezanosti istovremene pojave depresije i gojaznosti kod jedne osobe već da je čitav niz patoloških stanja uključen u to. Ovde treba posebno posmatrati biološke (endokrinološke) faktore, ali i psihološke faktore koji mogu ali i ne moraju da budu povezani.

Za sada postoje sigurni dokazi i iskustvo da su pojedini antidepresivi, pre svih bupropion i fluoksetin, povezani sa gubitkom telesne mase. S druge strane, već je napomenuto da su neki antidepresivi (pre svih triciklični antidepresivi, paroxetin i mirtazapin) povezani sa pojavom dobijanja u telesnoj masi i posledičnoj pojavi gojaznosti. Zbog toga je važno da postoje adekvatne informacije koje bi ukazivale koji od antidepresiva ima kakav učinak na telesnu masu i da se prema tome psihijatri određuju u svakom pojedinačnom slučaju propisivanja antidepresiva.

Ključne reči: depresija, gojaznost, antidepresivi, komorbiditet

Depression and obesity: what is the right choice of medication?

Abstract: The most common and most significant comorbid psychiatric disorder in patients with obesity is depression. Studies in the general and clinical population indicate that there is a bidirectional correlation between depression and obesity. Chronic depression appears as a precur-

¹ Katedra psihijatrije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije u Beogradu, e-mail: latasm@eunet.rs

or as a factor that generate the onset of obesity. On the other hand, research shows that obesity is one of the main predictors of the onset of depression. In addition, studies have found that women have a greater chance of occurring comorbid depression versus male population. There is no single and one and only mechanism for linking the simultaneous occurrence of depression and obesity in one person, but that a many pathological conditions are involved. Particular attention should be paid to the biological (endocrinological) factors as well as the psychological factors that may or may not be related.

For the time being, there is certain evidence and experience that certain antidepressants, primarily bupropion and fluoxetine, are associated with weight loss. On the other hand, it has already been noted that some antidepressants (primarily tricyclic antidepressants, paroxetine and mirtazapine) are associated with the onset of body mass gain and consequent obesity. It is therefore important to know which of the antidepressants has some effect on the body mass and on the basis of that information psychiatrists could determine what antidepressant to prescribe in each individual case.

Key words: depression, obesity, antidepressants, comorbidity

Depresija i gojaznost: koji je pravi izbor medikamenata?

Prema mnogim sagedavanjima i procenama, gojaznost predstavlja bolesno stanje ali i kompleksno iskustvo koje uključuje ne samo promenu u patofiziologiji osobe i njen somatski i estetski aspekt, već i snažnu emocionalnu komponentu. Ona se javlja kao rezultatna više mentalnih procesa i manifestuju se kao jedno specifično psihičko, najčešće neprijatno, stanje.

Uprkos tome što je gojaznost vrlo učestala u opštoj populaciji i uprkos tome što dovodi do različitih oboljenja, koja sigurno uključuju i emocionalnu patnju, pacijenti se retko ili gotovo nikada ne javljaju psihijatrija zbog pojave ili perzistencije gojaznosti, kao stručnjacima koji bi mogli da im pomognu u tome. Slično je i sa lekarima koji se bave somatskom medicinom. Zbog toga je potrebno da postoje znanja o tome koliko je važna psihijatrija u oblasti somatske medicine, ne samo kroz posmatranje etiologije gojaznosti, već i kroz moguću pomoć koju psihijatri mogu da pruže pacijentima koji imaju prekomernu telesnu masu.

Psihijatrijski komorbiditet

Odnos između psihijatrijskih poremećaja i različitih patoloških somatskih stanja, uključujući i gojaznost, veoma je kompleksan, a značaj ispitivanja komorbiditeta leži, između ostalog, i u:

1. Utvrđivanju učestalosti komorbidnih poremećaja;
2. Ispitivanju etiologije poremećaja;
3. Dijagnostici poremećaja i stanja;
4. Adekvatnijoj konceptualizaciji poremećaja;
5. Planiranju pravilnog lečenja poremećaja (Latas i Starčević, 1998).

U ispitivanju komorbidnih stanja kod pacijenata prvi korak predstavlja određivanje primarnog u odnosu na sekundarni poremećaj. Neki od kriterijuma za ovu distinkciju podrazumevaju (Klerman, 1990):

1. Hronološki redosled nastanka poremećaja – primarni poremećaj se pojavljuje pre sekundarnog;
2. Uzročno-posledični odnos – sekundarni poremećaj se pojavljuje kao posledica primarnog; Dominacija simptoma – primarni poremećaj ima izraženije simptome;
3. Dominantan uticaj na funkcionisanje – primarni poremećaj uslovljava najveću trpnju.

Poslednji kriterijum je najznačajniji za kliničku praksu jer stavlja u fokus ono što pacijentu najviše smeta i čega bi prvo hteo da se reši. U okviru naših razmatranja to je, sigurno, gojaznost i prateća somatska stanja, a sve ostalo se nalazi na sekundarnom nivou.

Još jedan od važnih aspekata razmatranja komorbiditeta gojaznosti i psihijatrijskih poremećaja predstavlja međusobni odnos između njih. Postoji nekoliko teorijskih modela odnosa komorbidnih psihijatrijskih poremećaja i stanja (Latas i Starčević, 1998):

1. *Model predispozicije* – on ukazuje da određena psihička stanja, kao što je depresija, mogu da dovedu do pojave gojaznosti ukoliko dugo traju i neadekvatno se leče;
2. *Model komplikacije* – on ukazuje da su neka psihička stanja, na primer depresija, posledica pojave gojaznosti i komplikacija tog stanja;
3. *Model zajedničkog porekla* – on ukazuje da su i gojaznost i neka psihička stanja uzrokovani istim faktorima.

Ipak, najvažniji aspekt razmatranja komorbiditeta somatskih stanja i psihijatrijskih poremećaja je sagledavanje terapijskih mogućnosti, odnosno kako da što lakše i brže pomognemo pacijentu da se uklone simptomi svih poremećaja i omogući bolje funkcionisanje. Teorija ukazuje na neke mogućnosti lečenja komorbidnih poremećaja (Clarkin i sar, 1992):

- Ako poremećaj A prethodi poremećaju B i prouzrokuje ga, lečenje treba da se zasniva na terapiji poremećaja A, jer bi to ublažilo i klinička ispoljavanja poremećaja B.
- Ako se poremećaj A pojavljuje u isto vreme kada i poremećaj B i nezavisno od njega, tada treba istovremeno da se leče oba poremećaja.

Između ova dva pola postoji čitav spektar mogućih odnosa između dva poremećaja i njihovih terapijskih implikacija, a osnovna preporuka je da se pacijentima ukloni ili ublaži ono stanje zbog kojeg najviše trpe (Rajan, 2017).

Problem psihijatrijskog komorbiditeta

Uprkos tome što postoji veliki značaj ispitivanja i rešavanja problema psihijatrijskog komorbiditeta kod pacijenata sa gojaznošću, ova oblast je prilično zanemarena. Postoji nekoliko razloga zbog čega je to tako, a među njima su:

1. Zanemarivanje psihičkog statusa sve dok ne počne značajno da utiče na lečenje osnovne bolesti ili stanja – gojaznosti;
2. Pacijenti retko spontano iznose psihičke tegobe svojim lekarima jer su najviše usmereni na rešavanje problema gojaznosti i njenih posledica;
3. Nedovoljno poznavanje psihopatologije kod lekara koji se bave somatskom medicinom;
4. Velika zauzetost rešavanjem osnovne bolesti, tj. gojaznosti i njenih posledica.

Bez obzira na sve ove faktore, potrebno je obratiti pažnju na psihijatrijski komorbiditet zbog njegov značaja koji se ogleda, pre svega, u visokoj učestalosti, u negativnom uticaju na funkcionisanje i kvalitet života, u etiološkoj povezanosti sa gojaznošću i, najvažnije, zbog terapijskih implikacija.

Učestalost značaja specifičnog komorbiditeta

Najčešći i najznačajniji psihijatrijski poremećaj koji je u komorbiditetu kod pacijenata sa gojaznošću je depresija (Rajan, 2017). Istraživanja na opštoj i na kliničkoj populaciji ukazuju da postoji bidirekciona povezanost depresije i gojaznosti i njenih posledica (Rajan, 2017). S jedne strane, hronična depresija se pojavljuje kao prekusor ili kao faktor koji direktno uslovljava pojavu gojaznosti. S druge strane, istraživanja pokazuju da je gojaznost jedan od glavnih prediktora za pojavu depresije. Rezultati studija su pokazali da je u longitudinalnim studijama rizik za pojavu depresije kod gojaznih osoba $OR=1,4$, a da je rizik za pojavu gojaznosti kod osoba koje imaju depresiju $OR=1,7$ (Mannan, 2016).

Tako su studije potvrdile bidirekcionu povezanost uz rezultat da je kod depresivnih adolescenata 70% veća šansa za pojavu gojaznosti. Slično tome, druge longitudinalne struje, koje su trajale više od 10 godina, utvrdile su da je kod gojaznih žena 38% veća šansa za pojavu depresije, a da je kod depresivnih osoba 10% veći rizik za pojavu depresije u odnosu na kontrolne grupe ispitanika (Pan, 2012). Pri tome, studije su utvrdile da je kod žena značajno veća šansa za pojavu komorbidne depresije i gojaznosti u odnosu na mušku populaciju (Pan, 2012). Ta razlika je 1,3 prema 1,0 na uzorcima opšte populacije (de Wit, 2010). Jedna studija je, čak, pokazala da je gojaznost protektivni faktor za pojavu depresije kod muškaraca – OR=0,31 ali ne i kod žena – OR=2,14 (McCarty, 2010). Ovaj rezultat – da je kod žena gojaznost direktno povezana sa pojavom depresije ali da kod muškaraca gojaznost deluje protektivno, potvrđen je i u skoro publikovanoj metaanalizi (Jung, 2017).

Ipak, većina ovih studija primenjivala je metodologiju studije preseka a ne praćenja pacijenta tokom vremena, te je teško, nekada, utvrditi i potvrditi da je depresija direktan i jedini uzročnik njihove međusobne pojave. To se može utvrditi jedino longitudinalnim studijama, ali je i njihov mali broj ukazao da su ova dva patološka stanja međusobno zavisna i uzročno povezana.

I, na kraju razmatranja učestalosti i značaja psihijatrijskih poremećaja, simptoma i sindroma koji su u komorbiditetu kod pacijenata sa gojaznošću, ne bi trebalo da se zanemari činjenica da psihički simptomi, sindromi i poremećaji uzrokuju značajne smetnje u ličnom, porodičnom, socijalnom, profesionalnom ili drugom važnom području života, te da ih i zbog toga, a ne samo zbog pojave komorbiditeta, ne bi trebalo zanemarivati.

Zašto depresija i gojaznost idu zajedno?

Verovatno je da ne postoji jedan i isključiv mehanizam povezanosti istovremene pojave depresije i gojaznosti kod jedne osobe već da je čitav niz patoloških stanja uključen u to. Ovde treba posebno posmatrati biološke (endokrinološke) faktore, ali i psihološke faktore koji mogu ali i ne moraju da budu povezani. Jedan od mogućih mehanizama za povezanost depresije i gojaznosti je poremećaj u funkciji osovine hipotalamus – hipofiza – nadbubreg (HPA) jer se disfunkcija ovog sistema javlja i kod pojave depresije i kod pojave gojaznosti. Pored toga, pojava gojaznosti povezana je i sa pojavom diabetes melitusa i pojavom rezistencije na insulin koji mogu usloviti poremećaje u moždanim funkcijama, pa i pojavu depresije (Ajilore, 2007).

Pored bioloških (endokrinoloških) uticaja, sigurno je i da psihološki uticaji mogu da povežu pojavu depresije i gojaznosti. Jasno je da poremećaj u telesnoj estetici uzrokuje psihološki distres. Kako je u poslednje vreme estetika povezana sa vitkom pa i mršavom figurom jasno je da je gojaznost, kao faktor koji remeti telesnu estetiku, direktan uzročnik pojave distresa, a i depresije kao njegove posledice.

S druge strane, gojaznost može da se pojavi kao posledica nezdravog načina života koji prati depresiju. Pri tome se misli na nedovoljno kretanje, aktivnost, rekreaciju, ali i način ishrane koji uzrokuju gojaznost. Na kraju, treba da se napomene i da upotreba antidepresiva, isto tako, može da bude povezana za pojavom gojaznosti jer je poznato da neki od njih uslovljavaju dobijanje na telesnoj masi.

Procena psihičkog statusa – depresije

U okviru procene stanja kod pacijenata koji imaju problem gojaznosti, bez obzira na etiologiju, pored procene gojaznosti sindroma, somatskog stanja i drugih fizioloških i patofizioloških procesa, potrebno je proceniti i psihički status kod pacijenta. Ovo je važno zbog toga što određena psihička stanja i poremećaji mogu da budu važan etiološki faktor u pojavi gojaznosti i njihovom procenom i eliminacijom može da dođe do umanjenja ili do uklanjanja same gojaznosti. S druge strane, pojava gojaznosti i njena perzistencija, vrlo učestalo, dovode do emocionalnih poteškoća i moguće pojave psihičkih poremećaja – najčešće depresije, koje mogu da komplikuju kliničku sliku kod pacijenata i da otežaju lečenje somatskih problema. Važno je da se ta psihička stanja otkriju i po potrebi leče, jer se time umanjuje težina kliničke slike i olakšava lečenje osnovnog problema – gojaznosti.

Adekvatnu diferencijalno dijagnostičku procenu psihičkog stanja kod pacijenata sa gojaznošću može da uradi lekar konsultant, specijalista psihijatrije. Međutim, osnovnu procenu psihičkog stanja može da uradi bilo koji somatski doktor u kontaktu i u komunikaciji sa pacijentom. Na osnovu te, osnovne procene, može da se dođe do podataka koji mogu da ukažu da je potrebno pacijenta uputiti psihijatru na konsultaciju radi dalje analize i lečenja eventualnog psihičkog poremećaja. Time se dolazi do efikasnijeg tretmana i olakšanja patnji kod pacijenta. Pored toga, i u slučaju da ne postoji diferentni psihijatrijski poremećaj kod pacijenta i ne postoji potreba za psihijatrijskom konsultacijom, pacijent će biti ohrabren brigom lekara što, najčešće, dovodi do povećanja poverenja i umanjenja osnovnih tegoba kod pacijenta.

Problemi sa procenom psihijatrijskih poremećaja koji su u komorbiditetu sa somatskim bolestima, pa i pojavom gojaznosti, ogledaju se u tome da se većina pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima ne dijagnostikuje adekvatno. Samim tim, većina tih pacijenata se ni ne leči ili se leči neadekvatno. Zato je važno da se pre početka adekvatne terapije adekvatno dijagnostikuje psihijatrijski poremećaj. Zato se često postavlja pitanje: Kako da prepoznamo komorbidne psihijatrijske poremećaje? Odgovor je: Važno je da mislimo o mogućem postojanju psihičke problematike, ali i da znamo kako i šta da pitamo svoje pacijente (Reme i sar, 2014).

Najčešći komorbidni poremećaj kod stanja gojaznosti je depresija. U slučaju sumnje na moguće postojanje depresije važno je da se postave dva pitanja:

1. Da li se svakodnevno osećate tužno, nesrećno, utučeno, bezvoljno? i
2. Da li ste izgubili zadovoljstvo ili interesovanje u stvarima i aktivnostima gde ste ih ranije imali – čitanje, sport, porodica, posao...?

Pozitivan odgovor na bilo koje pitanje upućuje na postojanje depresije.

Nakon osnovne procene psihičkog stanja, ukoliko postoji potreba za daljom dijagnostikom i eventualnom terapijom, pacijenta je potrebno uputiti na psihijatrijsku konsultaciju. To nije uvek jednostavno. Nekada je potrebno da pripremimo pacijenta da ide kod psihijatra. To se najlakše učini ukoliko mu se objasne prednosti adekvatne psihijatrijske terapije, među kojima su brži oporavak, manje trpljenje, vraćanje u normalan život itd. Pored toga, mogu mu se predočiti negativni aspekti neodlaska kod psihijatra. Na primer, prolongiranje tegoba i trpljenja. A sve uz sugestiju da ne znači da je lud ako ide kod psihijatra.

Lečenje

Jasno je da se lekari koji se bave somatskom medicinom, odnosno gojaznošću neće baviti lečenjem psihijatrijskih poremećaja, ali je vrlo važno da budu upoznati sa osnovnim principima lečenja najčešćih komorbidnih stanja. Time će olakšati kliničku sliku i sam tretman osnovne bolesti, a ukupna uspešnost lečenja će biti bolja.

Osnovni ciljevi psihijatrijske terapije su uklanjanje svih simptoma poremećaja, sprečavanje komplikacija – progrediranje poremećaja, umanjenje daljih nepotrebnih medicinskih intervencija i ostvarenje bolje funkcionalnosti i kvaliteta života kod pacijenta.

Specifičnost psihijatrijske terapije kod somatskih lekara je u tome što pacijenti nerado prihvataju psihijatrijsku konsultaciju, a kasnije i terapiju (najčešće zbog straha od psihijatrije i postojanja stigme). Posle toga, često se postavlja pitanje kontrole psihijatrijske terapije nakon prve psihijatrijske konsultacije i određivanja terapije.

Najčešće korišćene terapijske opcije kod depresije su:

1. primena farmakoterapije, odnosno lekova – među kojima su antidepresivi iz SSRI/SNRI grupe prva linija tretmana ili
2. primena psihoterapije, među kojima je kognitivno-bihejvioralna terapija, suportivna terapija i druge psihoterapije.

Naravno, za komplikovanje slučajeva na raspolaganju stoji kombinovano lečenje, odnosno istovremena primena farmakoterapije i psihoterapije.

Primarna opcija za terapiju depresije su antidepresivi iz SSRI grupe – citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin i SNRI grupe – venlafaksin i duloksetin. Svi antidepresivi, generalno, imaju gotovo jednaku efikasnost u lečenju depresije, a osnovne razlike su u efikasnosti u odnosu na komorbidna stanja i u spektru sporednih efekata. Važno je napomenuti da je potrebno da se lekovi uzimaju redovno, u terapij-

skoj dozi, i dovoljno dugo. U terapiji depresije potrebno je izbegavati benzodiazepine zbog nedovoljne efikasnosti, ali i zbog eventualnog nastanka problema zavisnosti i problema prekida uzimanja tih lekova.

O gojaznosti i antidepresivima

Za sada postoje sigurni dokazi i iskustvo da su pojedini antidepresivi, pre svih bupropion i fluoksetin, povezani sa gubitkom telesne mase (Serretti, 2010). Verovatni mehanizam za ovu pojavu leži u efektima na serotonin kod venlafaksina i efektima na dopamin i noradrenalin kod bupropiona, pre svega, u kontroli apetita, sitosti, osećaja gladi i načinima ishrane. S druge strane, već je napomenuto da su neki antidepresivi (pre svih triciklični antidepresivi, paroxetin i mirtazapin) povezani sa pojavom dobijanja u telesnoj masi i posledičnoj pojavi gojaznosti (Serretti, 2010). Verovatni mehanizam za ovu pojavu leži u aktivaciji histaminskih H1 receptora, a u manjoj meri u aktivaciji serotonininskih 5HT2c receptora, muskarinskih M3 receptora i adrenergičkih α 1A receptora.

Zbog toga je važno da postoje adekvatne informacije koje bi ukazivale koji od antidepresiva ima kakav učinak na telesnu masu i da se prema tome psihijatri određuju u svakom pojedinačnom slučaju propisivanja antidepresiva. Budući da su bupropion i fluoksetin povezani sa gubitkom telesne mase kod pacijenata, ovi lekovi bi trebalo da budu lekovi izbora za lečenje depresije kod pacijenata koji imaju gojaznost a sve ukoliko ne postoje ozbiljne kontraindikacije, kao što je epilepsija za bupropion ili bipolarni poremećaj za oba leka. Svi ostali lekovi bi trebalo da budu ostavljeni kao druga linija tretmana za pacijente sa depresijom i komorbidnom gojaznošću. S druge strane, sigurno je i da nisu svi pacijenti koji pate od depresije gojazni ili da im pretilost gojaznost. Zbog toga bi ostali lekovi iz grupe antidepresiva ovde imali prednost, a pogotovo kod osoba koje nisu dovoljno uhranjene, koje imaju problem sa nedostatkom apetita i sa smanjenom ishranom.

Zaključak

Na kraju, umesto zaključka, postavlja se pitanje: Šta mogu da urade lekari somatske medicine, specijalisti interne medicine – endokrinolozi, u slučaju postojanja psihijatrijskog komorbiditeta kod njihovih pacijenata? Odgovor bi mogao da bude: Puno od navedenog! Između ostalog, da prepoznaju osnovnu psihopatologiju kod svojih pacijenata – depresiju, da upute pacijente psihijatrima na konsultativni pregled, da podrže pacijente u uzimanju psihijatrijske terapije – antidepresivi i da razmotre propisivanje benzodiazepina. Sa svim ovim znanjima i aktivnostima možemo najbolje da pomognemo ljudima koji imaju gojaznost i psihijatrijski komorbiditet.

Literatura

1. Ajilore O, Haroon E, Kumaran S, Darwin C, Binesh N, Mintz J, Miller J, Thomas MA, Kumar A. Measurement of brain metabolites in patients with type 2 diabetes and major depression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Jun; 32(6): 1224–31.
2. Clarkin, J.F., Kendall, P.C. Comorbidity and treatment planning: Summary and future directions, *J Consult Clin Psychol*, 1992; 60(6): 904–908.
3. de Wit L, Luppino F, van Straten A, Penninx B, Zitman F, Cuijpers P. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res*. 2010 Jul 30; 178(2): 230–5.
4. Jung SJ, Woo HT, Cho S, Park K, Jeong S, Lee YJ, Kang D, Shin A. Association between body size, weight change and depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017 Jul; 211(1): 14–21.
5. Klerman, G. Approaches to the phenomena of comorbidity, in Maser, J.D. & Cloninger (eds), *Comorbidity of mood and anxiety disorders* (13–37). Njashington, DC: American Psychiatric Press, 1990.
6. Latas M, Starčević V. Komorbiditet između psihijatrijskih poremećaja – teorijska razmatranja. *Psihijatrija Danas*. 1998; 30(1): 127–136.
7. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females – A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0157240.
8. McCarty CA, Kosterman R, Mason WA, McCauley E, Hawkins JD, Herrenkohl TI, Lengua LJ. Longitudinal associations among depression, obesity and alcohol use disorders in young adulthood. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 Sep-Oct; 31(5): 442–50.
9. Pan A, Sun Q, Czernichow S, Kivimaki M, Okereke OI, Lucas M, Manson JE, Ascherio A, Hu FB. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Apr; 36(4): 595–602.
10. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med*. 2017 Jul-Sep; 63(3): 182–190.
11. Reme SE, Lie SA, Eriksen HR. Are 2 questions enough to screen for depression and anxiety in patients with chronic low back pain? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014; 39(7): E455–62.
12. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010 Oct; 71(10): 1259–72.