

Метаболический синдром у подростков с психическими расстройствами: вопросы диагностики, профилактики и коррекции

Прусова Т.И., Лепик О.В., Костерин Д.Н., Яковлева Ю.А., Попов М.Ю.
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,
Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья

Резюме. На протяжении последних десятилетий наблюдается рост распространенности метаболического синдрома (МС) среди подростков. К числу факторов риска его формирования относятся наличие психической патологии и прием психофармакологических средств. При этом, с одной стороны, риск фармакогенно-индуцированных метаболических нарушений у подростков выше, чем у взрослых, с другой — потенциальная обратимость МС на начальных этапах придает особую важность его раннему выявлению и своевременной коррекции.

Цель настоящего нарративного обзора — обобщить имеющиеся данные о диагностике, профилактике и коррекции МС у подростков с психическими расстройствами. Поиск релевантных источников проводился в электронных базах Medline и РИНЦ. Обобщение информации на основе 157 публикаций указывает на отсутствие общепринятых критериев диагностики МС в подростковом возрасте и ограниченность имеющихся данных об эффективных профилактических и терапевтических вмешательствах. В обзоре рассматриваются существующие подходы к диагностике компонентов МС и ассоциированных нарушений у подростков, обсуждаются медикаментозные и немедикаментозные методы профилактики и коррекции. Результаты включенных в обзор исследований свидетельствуют о том, что в формирование и прогрессирование МС вносят вклад многие факторы (как немодифицируемые, так и модифицируемые): генетические, системные иммуновоспалительные, средовые, фармакогенные. Дальнейшее изучение этих факторов у подростков с психическими расстройствами, а также разработка на их основе патогенетически направленных превентивных и терапевтических стратегий являются важными направлениями для будущих исследований.

Ключевые слова: метаболический синдром, психические расстройства, подростковый возраст, риски метаболических нарушений, системное воспаление

Информация об авторах

Прусова Татьяна Игоревна — e-mail: ta_prusova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8844-0622>

Лепик Ольга Витальевна — e-mail: ovlepick@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>

Костерин Дмитрий Николаевич — e-mail: dmitrykosterin@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>

Яковлева Юлия Александровна — e-mail: yua.08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9647-7628>

Попов Михаил Юрьевич* — e-mail: popovmikhail@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>

Как цитировать: Прусова Т.И., Лепик О.В., Костерин Д.Н., Яковлева Ю.А., Попов М.Ю. Метаболический синдром у подростков с психическими расстройствами: вопросы диагностики, профилактики и коррекции. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:4-2:47-64. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1039>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Metabolic syndrome in adolescents with mental disorders: diagnostics, prevention and treatment

Tatyana I. Prusova, Olga V. Lepik, Dmitry N. Kosterin, Yulia A. Yakovleva, Mikhail Yu. Popov
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Review article

Summary. Over the past decades the prevalence of metabolic syndrome (MS) among adolescents has increased significantly. Psychiatric disorders and treatment with psychopharmacological drugs are among the risk factors for the development of MS. The risks of drug-induced metabolic disturbances in adolescents are higher than in adults. Conversely, potential reversibility of MS at its initial stages emphasizes the importance of early detection and treatment. The aim of this narrative review is to summarize the available data on the diagnostics, prevention and treatment of MS in adolescents with mental disorders. Medline and RSCI electronic databases were searched to identify relevant sources of information. Synthesis of information based on 157 publications demonstrates the lack of universally accepted criteria for the diagnosis of MS in adolescents and the limited data on effective preventive or therapeutic interventions. In this review the diagnostics of the components of MS and associated disturbances in adolescents are overviewed, pharmacological and non-pharmacological approaches to MS prophylaxis and treatment are discussed. The results of the reviewed studies reveal a number of factors contributing to the development and progression of MS (both unmodifiable and modifiable): genetic, systemic immune-inflammatory, environmental, pharmacological. Further exploration of these factors in adolescents with mental disorders, as well as the development of preventive and therapeutic strategies based on these factors, are important directions for future research.

Keywords: metabolic syndrome, mental disorders, adolescence, metabolic risks, systemic inflammation

Information about the authors

Tatyana I. Prusova — e-mail: ta_prusova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8844-0622>

Olga V. Lepik — e-mail: ovlepike@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>

Dmitry N. Kosterin — e-mail: dmitrykosterin@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>

Yulia A. Yakovleva — e-mail: yya.08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9647-7628>

Mikhail Yu. Popov* — e-mail: popovmikhail@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>

To cite this article: Prusova TI, Lepik OV, Kosterin DN, Yakovleva YuA, Popov MYu. Metabolic syndrome in adolescents with mental disorders: diagnostics, prevention and treatment. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-2:47-64. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1039>. (In Russ.)

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

The research is supported by State assignment of Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of Russian Ministry of Health 2024-2026 (XSOZ 2024 0012).

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД 2) [5, 98]. Основные компоненты МС включают центральное (абдоминальное, висцеральное) ожирение, артериальную гипертензию (АГ), гипергликемию/инсулинорезистентность и дислипидемию: повышение уровня триглицеридов и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [11, 25, 64]. Распространенность МС в течение последних десятилетий приобрела характер «глобальной эпидемии» — по имеющимся оценкам он встречается приблизительно у каждого четвертого жителя земного шара, т.е. почти у двух миллиардов человек [129], внося значительный вклад в преждевременную смертность населения [88, 89].

Хотя МС традиционно рассматривается как проблема, затрагивающая преимущественно людей старшего возраста [59, 95], результаты эпи-

демиологических исследований указывают на устойчивый рост его распространенности среди молодежи, в том числе среди детей и подростков [122]. Так, в США частота встречаемости МС у подростков возросла с 4,2% в 1988-1992 гг. до 6,4% в 1999-2000 гг. [47]. Согласно недавним исследованиям, распространенность МС среди лиц подросткового возраста в мире составляет около 5%, варьируя от 0,3 до 26,4% в зависимости от диагностических критериев, географического региона и этнических особенностей выборки [106, 122]. У подростков с ожирением МС встречается намного чаще — в 10-57% случаев [48, 122, 125]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Российской Федерации, у каждого третьего подростка с ожирением в возрасте 13-19 лет выявляются признаки МС [1]. Отмечена прямая корреляционная связь между риском развития МС и индексом массы тела (ИМТ) подростка [16, 48, 83].

Патогенез МС является предметом активного научного изучения — к числу наиболее важных

биологических механизмов в формировании и прогрессировании МС принято относить системное воспаление и нейрогормональную активацию, приводящую к инсулинорезистентности [49]. У подростков с МС (как и у взрослых) повышены биохимические показатели, отражающие активацию системного воспаления [77, 114] и оксидативный стресс [119], при этом уровень этих показателей коррелирует с выраженностью компонентов МС [119]. Согласно современным представлениям, системное воспаление является общим патогенетическим звеном в развитии МС и психической патологии, способствуя их частой коморбидности [45, 112, 126].

Хорошо известно, что у пациентов с психическими расстройствами (как взрослых, так и подростков) МС встречается значительно чаще, чем у соответствующих по возрасту лиц без психической патологии [100, 110, 146]. В общей сложности около трети пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями — шизофренией, биполярным аффективным расстройством (БАР), большим депрессивным расстройством — имеют признаки МС, что примерно в полтора раза чаще, чем у лиц без психических нарушений [146]. Это связано с комплексным влиянием многих факторов: генетических, фармакогенных, менее здоровым образом жизни, низкой обращаемостью за медицинской помощью и т.д. [6, 41]. Ожирение, один из компонентов МС, является для пациентов дополнительным фактором стигматизации и самостигматизации, низкой самооценки и снижения приверженности фармакотерапии [99]. МС ассоциирован с более выраженными когнитивными нарушениями у пациентов с шизофренией [65]. При этом МС снижает не только качество, но и продолжительность жизни. В частности, у пациентов с шизофренией средняя продолжительность жизни снижена приблизительно на 20% или на 13-15 лет [67, 69]. Одной из ведущих причин преждевременной смертности при психических расстройствах является сердечно-сосудистая патология, этиопатогенетически тесно связанная с МС [67, 82].

Большой вклад в формирование МС у пациентов с психическими расстройствами вносит фармакотерапия [94, 131]. Наибольшие опасения обычно связаны с антипсихотиками второго поколения [10, 143], хотя к развитию метаболических нарушений может приводить прием и других психофармакологических средств, в частности, антидепрессантов [61, 94] и нормотимиков [94, 135]. Особую актуальность проблема фармакогенно-индуцированных метаболических расстройств приобретает у подростков, поскольку в этом возрасте риск метаболических побочных эффектов психофармакотерапии выше, чем у взрослых [90]. Так, в исследовании возрастных особенностей эффектов длительной терапии оланзапином (не менее 24 недель) была обнаружена более выраженная прибавка веса у подростков (в среднем 11,2 кг) по сравнению со взрослыми (4,8 кг), при этом доля пациентов, прибавивших более 7% от

исходной массы тела, среди подростков составила 89,4%, а среди взрослых — 55,4% [79].

Вместе с тем метаболические нарушения в подростковом возрасте могут иметь обратимый (или, по крайней мере, частично обратимый) характер [144], что придает особую важность их раннему выявлению и своевременной коррекции. Однако, на сегодняшний день единый подход к диагностике МС у подростков отсутствует, данные о методах коррекции метаболических нарушений на фоне психофармакотерапии крайне ограничены и не систематизированы.

Исходя из этого, была сформулирована **цель** настоящего нарративного обзора — обобщить имеющиеся данные о диагностике, профилактике и коррекции МС у подростков с психическими расстройствами.

Диагностика МС у подростков с психическими расстройствами

1. Критерии диагностики МС у подростков

За последние 20 лет было предложено большое число дефиниций МС у подростков (Табл.1), основанных преимущественно на адаптации «взрослых» критериев [39], в первую очередь критериев международной федерации диабета (*IDF*) [7] и критериев *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP-III)* [62]. Как видно из табл. 1, в качестве диагностических критериев МС используются одни и те же параметры (центральное ожирение, АГ, дислипидемию, гипергликемию), различаются лишь предлагаемые пороговые значения.

К числу наиболее часто применяемых как в практическом здравоохранении, так и при проведении научных исследований, подходов к диагностике «подросткового» МС относится педиатрическая версия критериев *IDF* [157], которая определяет особые критерии МС лишь для возраста от 10 до 15 лет включительно (см. табл. 1). В более младшем возрасте, в соответствии с рекомендациями *IDF*, МС не диагностируют, но при наличии в этом возрасте абдоминального ожирения (окружность талии превышает 90-ый перцентиль) в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по МС, ожирению, СД 2, сердечно-сосудистым заболеваниям рекомендуется последующее динамическое наблюдение [4]. Для подростков 16 лет и старше *IDF* предлагает использовать «взрослые» критерии, основное отличие которых состоит в «фиксированных» пороговых значениях окружности талии (94 см для мужчин и 80 см для женщин), а также в половых различиях пороговых значений ЛПВП (1,03 ммоль/л для мужчин и 1,29 ммоль/л для женщин) [7].

Тем не менее международный консенсус об использовании единых критериев (а именно — пороговых значений) для диагностики МС у подростков на сегодняшний день отсутствует [91, 122]. Вариативность пороговых значений, предлагаемых разными авторами, существенно затрудняет сопоставление и обобщение данных эпидемиоло-

Таблица 1. Диагностические критерии МС у детей и подростков (адапт. из Flemming et al, 2020 [55], Reisinger et al, 2021 [122]) Table 1. Diagnostic criteria for metabolic syndrome in children and adolescents (adapted from Flemming et al, 2020 [55], Reisinger et al, 2021 [122])						
Авторы, год	Центральное ожирение	Гипертензия	Триглицериды	ЛПВП	Глюкоза	
Cook, et al, 2003 [35] ¹	ОТ ≥90 перцентили	сАД или дАД ≥90 перцентили	≥1.24 ммоль/л (≥110 мг/дл)	≤1.03ммоль/л (≤40 мг/дл)	≥6.1 ммоль/л (≥110 мг/дл) ³	
Cruz, et al, 2004 [38] ¹	ОТ >90 перцентили	АД ≥90 перцентили	≥ 90 перцентили	≤10 перцентили	2 ч после ПГТТ: ≥7.8 ммоль/л (≥140 мг/дл)	
Weiss, et al, 2004 [15] ¹	ИМТ z-score ≥2.0	АД >95 перцентили	≥ 95 перцентили	≤5 перцентили	2 ч после ПГТТ: ≥7.8 ммоль/л (≥140 мг/дл)	
De Ferranti, et al, 2004 [40] ¹	ОТ >75 перцентили	АД >90 перцентили	≥1.1 ммоль/л (≥100 мг/дл)	<1.17 ммоль/л (<45 мг/дл) (♂) <1.29 ммоль/л (<50 мг/дл) (♀)	≥6.1 ммоль/л (≥110 мг/дл) ³	
Ford, et al, 2005 [56] ¹	ОТ >90 перцентили	АД >90 перцентили	≥1.24 ммоль/л (≥110 мг/дл)	≤1.03ммоль/л (≤40 мг/дл)	≥6.1 ммоль/л (≥110 мг/дл) ³ плюс повторный анализ ≥5.55ммоль/л (≥100 мг/дл) ³	
Viner, et al, 2005 [148] ¹	ИМТ ≥95 перцентили	сАД ≥95 перцентили	≥1.69 ммоль/л (≥150 мг/дл) или об- щий холестерин ≥95 перцентили	≤0.91 ммоль/л (≤35 мг/дл)	≥5.55 ммоль/л (≥100 мг/дл) ³ или инсулин ≥104.2 пкмоль/л	
Zimmer, et al. (IDF), 2007 [157] ²	10-15 лет: ОТ≥90 перцентили ≥16 лет: ОТ ≥94 см (♂) ОТ ≥80 см (♀)	сАД ≥130 мм рт.ст. или дАД ≥85 мм рт.ст. или лечение артериальной гипертензии	≥1.69 ммоль/л (≥150 мг/дл) или специфическое лечение	10-15 лет: <1.03ммоль/л (<40 мг/дл) ≥16 лет: <1.03ммоль/л (<40 мг/дл) (♂) <1.29ммоль/л (<50 мг/дл) (♀)	≥5.55 ммоль/л (≥100 мг/дл) ³ или диагностированный СД 2	
Ahrens, et al, 2014 [9] ¹	ОТ >90 перцентили	сАД или дАД≥90 пер- центили	≥ 90 перцентили	≤10 перцентили	≥90 перцентили ³ или HOMA-IR ≥90 перцентили	

Примечание.

¹ — для диагностики МС необходимо наличие любых трёх критериев из пяти;

² — для диагностики МС необходимо наличие центрального ожирения, а также двух из четырех оставшихся критериев;

³ — концентрация глюкозы натощак.

АД — артериальное давление; дАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; МС — метаболический синдром; ОТ — окружность талии; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; сАД — систолическое артериальное давление; СД 2 — сахарный диабет 2 типа; HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности HOMA.

Note.

¹ — metabolic syndrome is defined if any three or more of five criteria are fulfilled;

² — metabolic syndrome is defined if central obesity plus any two or more of four criteria are fulfilled;

³ — fasting plasma glucose concentration.

АД — blood pressure; дАД — diastolic blood pressure; ИМТ — body mass index; ЛПВП — high-density lipoprotein; МС — metabolic syndrome; ОТ — waist circumference; ПГТТ — oral glucose tolerance test; сАД — systolic blood pressure; СД 2 — type 2 diabetes mellitus; HOMA-IR — homeostatic model assessment of insulin resistance.

гических исследований, в том числе в отношении встречаемости МС у подростков с психическими расстройствами. Кроме того, прогностическая ценность различных критериев «подросткового» МС в отношении будущего состояния здоровья остается неустановленной [122]. Долгосрочные исследования, направленные на оценку связи между компонентами МС у подростков и неблагоприятными медицинскими последствиями во взрослом возрасте, практически не проводятся [147]. Вместе с тем необходимость ранних интервенций для предотвращения развития СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнений [55, 96], что определяет важность диагностики компонентов МС на начальных этапах их формирования, в том числе в подростковом возрасте.

2. Методы диагностики компонентов МС у подростков

Ведущим компонентом МС является *центральное ожирение*, диагностика которого требует проведения физикального обследования с антропометрией (с обязательным измерением окружности талии и расчетом ИМТ). В соответствии с критериями *IDF* пороговыми значениями окружности талии для подростков 16 лет и старше являются 80 см у девочек и 94 см у мальчиков; в более младшем возрасте результаты измерения сопоставляются с центильными таблицами, при этом критерием является превышение 90-го перцентиля [157]. ИМТ рассчитывается как отношение массы тела (кг) к росту в квадрате (м²). Ожирение диагностируют при увеличении ИМТ на два и более стандартных отклонения по сравнению со средним значением для данного возраста и пола, а избыточную массу тела — при увеличении ИМТ в пределах одного-двух стандартных отклонений [4]. Нормальная масса тела предполагает отличие ИМТ менее чем на одно стандартное отклонение от среднего.

Для диагностики АГ проводят измерение артериального давления (АД), которое сопоставляют с центильными таблицами для соответствующего возраста, пола и роста (не должно превышать

95-го перцентиля). *IDF* рекомендует единое пороговое значение АД для подростков и взрослых: 130/85 мм рт. ст. [7, 157]. При подозрении на наличие АГ необходима консультация кардиолога и проведение суточного мониторингирования АД [4].

Для диагностики *дислипидемии* определяют уровень триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности в сыворотке крови [4]. В соответствии с критериями МС диагностическое значение имеет повышение уровня триглицеридов и снижение уровня ЛПВП.

Для диагностики *инсулинорезистентности* и СД 2 ведущее значение имеет определение концентрации глюкозы в плазме крови натощак, а также результат перорального глюкозотолерантного теста (Табл.2) [3].

Дополнительное диагностическое значение может иметь повышение уровня гликированного гемоглобина (*HbA1c*) [87] и индекса *HOMA-IR* (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) [152], рассчитываемого по формуле:

глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мЕд/л) / 22,5.

Отсутствие общепринятых пороговых значений ограничивает диагностическую ценность показателей *HbA1c* и *HOMA-IR* в отношении МС, инсулинорезистентности и СД 2 у подростков [80, 87, 152].

3. Нарушения, ассоциированные с МС у подростков

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического (например, этанол), вирусного, аутоиммунного или медикаментозного поражения, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой [60, 63]. Диагноз НАЖБП верифицируется при накоплении липидов в виде триглицеридов в количестве более 5-10% массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеноч-

Таблица 2. Интерпретация перорального глюкозотолерантного теста [3]
Table 2. Interpretation of oral glucose tolerance test [3]

Время	Норма	НГН/НТГ	СД
Утром, натощак	3,3–<6,1 ммоль/л	≥6,1–<7,0 ммоль/л	≥7,0 ммоль/л
Через 2 часа после приема глюкозы	<7,8 ммоль/л	≥7,8–<11,1 ммоль/л	≥11,1 ммоль/л

Примечание. При проведении теста пациент утром натощак, на фоне 8-14-часового голодания, принимает внутрь раствор глюкозы из расчета 1,75 г сухого вещества на 1 кг веса, но не более 75 г, разведенной в 250 мл воды.

НГН — нарушенная гликемия натощак; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет.

Note. During the test the subject drinks a glucose water solution (1.75 g of glucose per 1 kg of subject's weight, but no more than 75 g, diluted in 250 mL of water) in the morning after 8-14 hours fasting.

НГН — impaired fasting glucose; НТГ — impaired glucose tolerance; СД — diabetes mellitus.

ных клеток, содержащих депозиты липидов [2] и встречается в том числе у детей и подростков [27, 32]. Диагностика опирается на лабораторные показатели, отражающие функциональное состояние печени, анализ липидного профиля, ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и селезенки [2]. При выявлении УЗИ-признаков стеатоза печени может проводиться оценка риска фиброза неинвазивными методами, однако «золотым стандартом» диагностики НАЖБП является биопсия печени [2]. По данным биопсии, НАЖБП выявляется у 66% подростков с МС, кроме того, имеется связь между гистологической тяжестью заболевания и компонентами МС [28]. Считается, что важную роль в развитии НАЖБП играет микробиом кишечника — лица с ожирением и избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике имеют повышенный риск развития НАЖБП [20].

Нарушения сна напрямую связаны с ожирением, являясь, по всей видимости, и фактором риска его развития, и его следствием. Некоторые данные позволяют предположить роль недостаточного сна (включая как снижение продолжительности, так и ухудшение качества) в развитии ожирения [51]. Появляется все больше данных, подтверждающих связь недостаточного сна в подростковом возрасте с развитием АГ [93], а также с инсулинорезистентностью и низким уровнем ЛПВП [130]. Ожирение и специфические жировые отложения predisполагают к развитию синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС сам по себе может приводить к ожирению из-за дневной сонливости, снижения активности и продолжительности сна. Сообщается, что МС выявляется у 16% детей без СОАС и у 59% детей с СОАС [28].

Гиперурикемия — повышенное содержание солей мочевой кислоты (уратов) в сыворотке крови. Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов в организме человека. Потребление большого количества источников пуриновых оснований или фруктозы напрямую связано с повышением уровня уратов в сыворотке крови [153]. Гиперурикемия вовлечена в патогенез АГ, микроальбуминурии, застойной сердечной недостаточности, СД 2 и атеросклероза [72, 128]. У подростков имеется корреляция между гиперурикемией и компонентами МС [24]. Кроме того, толщина интимы сонных артерий (фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний), значимо связана с уровнем мочевой кислоты [28]. Выказано предположение, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у подростков можно использовать в качестве прогностического маркера ожирения, при этом низкий уровень уратов указывает на меньший риск, а повышенный уровень сопряжен с более высоким риском ожирения [124].

Хроническая болезнь почек (ХБП). МС связан с повышенным риском развития ХБП и микроальбуминурии [81, 104, 105]. Хроническое воспаление и нарушение липидного обмена способствуют повреждению клеток почек, и у подростков с тяжелым ожирением повышена распространенность

ранних почечных патологий, включая протеинурию, изменение уровня креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации и повышенный уровень биомаркеров раннего повреждения почек [104, 105].

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — многофакторное состояние неясной этиологии, ассоциированное с бесплодием, психическими расстройствами, ожирением, МС, СД 2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями [73, 142]. Этиопатогенез включает в себя нарушение секреции лютеинизирующего гормона, глобулина, связывающего половые гормоны, пролактина и тестостерона, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию или их сочетание [127]. В качестве общего этиопатогенетического звена в развитии СПЯ и МС рассматривают системное воспаление [76]. Известно, что прием ряда психофармакологических препаратов (в частности вальпроатов) повышает риск развития СПЯ у девушек подросткового возраста [58].

Таким образом, нарушения, выявляемые у подростков с МС, зачастую выходят за рамки его основных компонентов. Соответственно при обнаружении МС или его отдельных компонентов целесообразно расширить диагностический поиск в направлении перечисленных выше состояний.

Профилактика и коррекция МС у подростков с психическими расстройствами

1. Выявление группы риска по формированию МС

Разработка методов профилактики МС требует идентификации факторов риска его развития. Факторы риска МС могут быть разделены на немодифицируемые и модифицируемые. К первым относят генетические факторы, пренатальные вредности и т.п. [55, 157]. Модифицируемые факторы связаны с образом жизни и постнатальными средовыми воздействиями, включая фармакотерапию [55, 157].

1.1 Диагноз

Даже в отсутствие фармакотерапии подростки с определенными психическими расстройствами — группа риска по формированию МС [100, 110]. Показано, что у подростков с *расстройствами шизофренического спектра* еще до начала приема антипсихотических препаратов НТГ встречается чаще, чем у здоровых сверстников [53]. В целом около 32,5% пациентов с шизофренией имеют МС [100]. При этом риск набора массы тела у подростков при приеме антипсихотиков выше при наличии у них шизоаффективного расстройства по сравнению с шизофренией [141]. У подростков с расстройствами аутистического спектра набор веса на фоне приема антипсихотиков (в частности аripипразола) более выражен, чем у пациентов с шизофренией и БАР, что может быть связано с более ранним возрастом начала антипсихотической терапии для коррекции нарушений поведения [42]. Любопытно, что в отношении рisperидона подобная закономерность отсутствует [42].

Среди *расстройств пищевого поведения (РПП)* с повышенным риском формирования МС в наибольшей степени сопряжено приступообразное переедание, хотя возможно, что этот риск определяется наличием ожирения у лиц с приступообразным перееданием, а не какими-либо факторами, связанными с расстройством как таковым [119].

Депрессивный эпизод как в рамках рекуррентного депрессивного расстройства, так и в рамках БАР, является фактором риска формирования МС [86, 101]. Поскольку стандарты медикаментозного лечения депрессии при двух указанных расстройствах существенно различаются, можно предположить, что важную роль играет патогенетическая связь МС с депрессией. Механизмы, опосредующие эту связь, довольно широко освещены в литературе. Депрессия сопряжена с гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [18], вследствие чего увеличивается секреция гидрокортикотропина, адренокортикотропина и кортизола [22]. Это, в свою очередь, увеличивает объем жировой ткани, приводя к ожирению [22]. Повышенный объем жировой ткани потенцирует синтез провоспалительных цитокинов [75], которые индуцируют синтез хемокинов и молекул адгезии в эндотелии, что в дальнейшем вызывает АГ — еще одну составляющую МС [145]. Хроническое системное воспаление приводит к редукции нейрогенеза и усилению нейродегенерации у пациентов с депрессией, причем нейровоспаление усиливается в условиях инсулинорезистентности [85, 97]. Еще одним фактором, гипотетически связывающим депрессию, МС и системное воспаление, является дефицит ингибирования (одной из когнитивных функций): при сниженной способности к ингибированию повышается уровень депрессивных руминаций, увеличивается общий уровень стресса, в результате происходит избыточная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с дальнейшей активацией вышеописанных механизмов [102].

В целом, связи между психической патологией и МС имеют многофакторный и сложный характер. Сам факт наличия определенных психических расстройств можно отнести к немодифицируемым факторам риска «подросткового» МС (в том числе, за счет «генетической коморбидности»). Но при этом важное значение могут иметь и модифицируемые факторы, к которым относится изменение образа жизни, связанное с психическим заболеванием: уменьшение двигательной активности, изменение питания как следствие депрессии или негативной симптоматики шизофрении. Данный вопрос, несомненно, требует дальнейшего изучения, однако, в любом случае подростки с перечисленными психическими расстройствами представляют группу повышенного риска развития МС и «мишень» для профилактических мероприятий.

1.2 Фармакотерапия

Анализ литературных источников позволяет отнести оланзапин [30, 116], кветиапин [30; 54] и

клозапин [12, 43] к препаратам с наибольшим риском развития МС или его отдельных компонентов у подростков (в отношении клозапина данные экстраполированы из исследований, включавших выборки взрослых пациентов).

Рisperидон [15, 30] и арипипразол [30, 70] можно охарактеризовать как препараты с промежуточным (умеренным) уровнем риска формирования метаболических нарушений у подростков. Отметим, что у взрослых пациентов арипипразол относится к препаратам низкого метаболического риска [146].

Луразидон [15, 36, 44] и zipрасидон [15, 30, 42] рассматриваются как наиболее безопасные антипсихотики в отношении метаболических побочных эффектов.

Антидепрессанты трициклической структуры [52] и мirtазапин [14] известны своей способностью приводить к набору массы тела у взрослых, однако, данные о подобных эффектах этих препаратов у подростков ограничены [117]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, по одним оценкам, являются метаболически нейтральными [120], по другим — все же могут быть связаны с набором массы тела, развитием СД 2 и дислипидемии у подростков [33, 71].

Имеются единичные сообщения о повышенном риске развития МС у подростков на фоне приема нормотимиков/антиконвульсантов (в частности вальпроатов) [29]. Подобное действие этих препаратов у взрослых пациентов хорошо известно [135], что требует соответствующей настороженности при их применении у подростков.

При курсовом назначении препаратов с высоким и умеренным риском метаболических нарушений необходимо предварительное обследование и тщательный мониторинг метаболических побочных эффектов (см. ниже). Ранжирование препаратов по степени метаболического риска имеет важное значение при выборе инициальной терапии, а также при необходимости ее смены на более метаболически нейтральную.

1.3 Гены-кандидаты

Описаны следующие гены-кандидаты, изменения нуклеотидной последовательности которых могут быть связаны с метаболическими нарушениями при приеме антипсихотиков:

- одонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs1801133 гена *MTHFR* повышает риск развития МС у детей и подростков, принимающих антипсихотики второго поколения [46];
- у детей, подростков и молодых взрослых с полиморфизмом *CYP2D6 wt/*4* (промежуточные метаболизаторы) наблюдается больший набор массы тела при приеме антипсихотиков второго поколения в течение 6 месяцев [107];
- ОНП rs11654081, rs11654081 гена *SREBF1* ассоциированы с повышением риска развития МС у лиц с шизофренией, принимающих антипсихотики второго поколения. *SREBF1* — белковый фактор транскрипции, который связывается со стерольным регуля-

торным элементом в промоторе генов (один из них — *INSIG2*), участвующих в синтезе и метаболизме холестерина и жирных кислот, поэтому его ОНП могут быть связаны с МС [154];

- ОНП rs1052717 и rs2267443 гена *SREBF2* ассоциированы с повышенным риском развития МС при терапии клозапином [155];
- ОНП rs17587100, rs10490624 rs17047764 гена *INSIG2* повышают вероятность набора веса при приеме клозапина [84]; rs17047718 — развития МС у пациентов с шизофренией, принимающих антипсихотики второго поколения [23];
- ОНП rs3828942 гена *LEP* ассоциирован с развитием МС у взрослых пациентов с шизофренией, получающих терапию антипсихотиками второго поколения [23];
- для гена *HSD11B1* белка 11 β -HSD1, восстанавливающего в тканях кортизол до кортизона, обнаружены как ОНП, обладающие протективным действием в отношении развития МС при психофармакотерапии (rs846910, rs375319 и rs4844488), так и ОНП, являющийся фактором риска (rs846906) [118].

Хотя представленные выше данные получены, в основном, в выборках взрослых пациентов, очевидно, что генетическая предрасположенность к развитию метаболических нарушений у подростков, принимающих психофармакологические препараты, имеет полигенный характер. На сегодняшний день пока еще рано говорить о возможностях генотипирования для определения групп риска. Осложняющими факторами являются вероятные межгенные взаимодействия, а также эпигенетические механизмы. К тому же наследуемость МС в общей популяции составляет от 10 до 27% [21, 68], т.е. генетические факторы в любом случае не могут полностью объяснить механизмы развития МС [34].

1.4 Факторы образа жизни и среды

В качестве немодифицируемых средовых факторов риска формирования МС принято рассматривать прибавку веса матерью в период беременности, характер её питания, стрессы, гестационный диабет, массу тела при рождении [55, 157]. К модифицируемым факторам, помимо фармакогенного (см. выше в соответствующем подразделе), относят нерациональную диету, богатую быстрыми углеводами и жирами, низкий уровень физической активности, низкий социально-экономический статус, недостаточный сон, продолжительное «экранное» время, вредные привычки, эндокринные нарушения [31, 48, 55].

2. Методы профилактики и лечения МС

2.1 Немедикаментозные методы профилактики и лечения

Основой первичной и вторичной профилактики МС является комплексная оценка исходного состояния подростка. Так, перед началом терапии

антипсихотиками второго поколения рекомендуется сбор данных анамнеза (семейного и индивидуального), касающихся диабета, ожирения, дислипидемии, АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний; измерение АД, окружности талии и веса (с расчетом ИМТ); анализ крови натощак для определения уровня глюкозы и компонентов липидного профиля [12, 138]. Подобное обследование позволяет определить необходимость интервенций, направленных на коррекцию образа жизни, и наличие противопоказаний к назначению препаратов «метаболического риска». В ходе терапии рекомендуется регулярный мониторинг перечисленных показателей [138].

При выявлении МС первоначальной интервенцией у подростков является коррекция образа жизни [140]. В качестве ориентира можно использовать рекомендации Эндокринологического общества [139] по включению ежедневных 20 минут физической нагрузки средней или высокой интенсивности в режим дня. Физическая активность благоприятно влияет на инсулинорезистентность [123] и АГ [50], кроме того, доказано ее положительное влияние на течение основного заболевания [132]. Полезным является и ограничение использования электронных устройств в неакадемических целях до 60–120 минут в день с целью профилактики гиподинамии [139]. Последнее может также положительно сказаться и на продолжительности сна, дефицит которого у подростков ассоциирован, как уже отмечалось, с АГ [93], инсулинорезистентностью и низким уровнем ЛПВП [130]. Возможно применение психотерапевтических интервенций по снижению массы тела [156]. Снижение ИМТ на 0,25 кг/м² уже оказывает значимое положительное влияние на АД и липидный профиль [121]. Подробное рассмотрение психосоциальных интервенций выходит за рамки настоящего обзора, однако их актуальность неоспорима как в отношении профилактики «подросткового» МС, так и его коррекции.

К немедикаментозным методам профилактики и коррекции МС можно также отнести рациональную тактику назначения психофармакологических средств. Например, ограничение применения антипсихотиков только теми случаями, при которых эти препараты имеют доказанный высокий уровень эффективности, при отсутствии метаболически нейтральных альтернатив [90]. «Стандартная» рекомендация — начинать терапию с минимальных доз и использовать медленное титрование («*start low, go slow*») вызывает определенные опасения в отношении снижения эффективности терапии и затягивания ее сроков [8], тем более, что зависимость «доза-эффект» в отношении МС остается недоказанной [113, 136].

2.2 Медикаментозные методы профилактики и лечения

Данные о лечении МС или его компонентов у пациентов подросткового возраста с психическими расстройствами крайне ограничены. Настоящий обзор не касается вопросов медикаментозной терапии компонентов МС, которые являются

сферой компетенции педиатров, кардиологов и эндокринологов. Ведение подростка с психической патологией и МС в любом случае предусматривает мультидисциплинарный подход. Ниже представлены результаты немногочисленных исследований лекарственных препаратов, изучавшихся для коррекции МС, в том числе в выборках подростков с психическими расстройствами.

Метформин имеет наибольшую доказательную базу в отношении снижения антипсихотик-индуцированного набора веса [90]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) прием метформина подростками с расстройствами аутистического спектра в дозировке 850 мг два раза в сутки (в течение 16 недель) привел к значимому снижению ИМТ, но не к каким-либо метаболическим изменениям [13, 66]. В другом РКИ сравнивали три стратегии ведения подростков с тяжелыми психическими расстройствами и антипсихотик-индуцированным набором веса: при одном варианте к терапии был добавлен метформин (1000 мг/сут при массе тела менее 50 кг, 1500 мг/сут при массе 50-70 кг и 2000 мг/сут при массе более 70 кг); при втором — проводилась смена препарата на более метаболически нейтральный антипсихотик, при третьем — терапия была оставлена без изменений; при этом первая и вторая стратегии оказались одинаково успешны [37].

Топирамат обладает определенным потенциалом снижения веса, связанного с приемом антипсихотиков. У взрослых пациентов с шизофренией, получавших топирамат в дозировке 50-400 мг/сут в течение 6-24 недель, отмечено значимое снижение ИМТ и окружности талии по сравнению с периодом до его приема [57]. Топирамат исследовался и у подростков, принимавших антипсихотики и имевших избыточную массу тела или ожирение, при этом было показано статистически значимое снижение веса при приеме низких дозировок (50 мг/сут и менее), но не дозировок более 200 мг/сут [133].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: у взрослых пациентов с шизофренией и избыточной массой тела или ожирением, принимавших антипсихотики, прием этих препаратов приводил к снижению веса (на 5% и более), окружности талии, плазменной концентрации глюкозы и *HbA1c*, при этом изменение веса было более выраженным у пациентов, принимавших оланзапин и клозапин [137].

Бетагистин: имеются отдельные данные об эффективности этого препарата — агониста H1-гистаминовых рецепторов — в отношении снижения веса, набранного в ходе терапии оланзапином и клозапином [19, 74, 115]. Исследования имеют определенную специфику: использовались комбинации бетагистина с ребоксетином и метформином [19, 115], выборки (исключительно взрослые пациенты) были небольшими и в одном случае включали только пациентов женского пола [19].

Препараты мелатонина и агонисты мелатониновых рецепторов: по данным систематического обзора, у пациентов с БАР прием мелатонина был

связан со снижением АД, улучшением липидного профиля и снижением скорости набора веса; те же эффекты, за исключением снижения АД, наблюдались и у пациентов с шизофренией [150]. В этом же систематическом обзоре были получены данные о том, что описанные эффекты в большей степени проявлялись у пациентов, принимавших рисперидон или кветиапин, а не оланзапин или клозапин.

Противовоспалительные препараты также рассматриваются как потенциальные кандидаты для терапии МС у пациентов с психическими расстройствами [45], особенно с депрессией — с учетом установленных взаимосвязей между депрессией, МС и системным воспалением [45, 92, 108]. Одним из противовоспалительных препаратов, показавших свою эффективность в отношении симптомов депрессии, стал целекоксиб [103]. Статины, традиционно применяемые для коррекции дислипидемии (одного из компонентов МС), демонстрируют противовоспалительное действие [17, 26] и могут оказывать положительное влияние на психопатологическую симптоматику при их адъювантном применении не только при депрессии [78, 149], но и при шизофрении [111, 135]. Поскольку антипсихотики могут способствовать усилению процессов системного воспаления [109], разработка подобных стратегий адъювантной терапии может положительно сказаться на качестве жизни пациентов, принимающих эти препараты. В качестве потенциальных средств для лечения МС у лиц с психическими расстройствами, прямо или косвенно влияющих на воспаление, рассматриваются также цинк, миноциклин, этанерцепт, куркумин, ресвератрол, коэнзим Q10, аллопуринол, эйкозапентаеновая кислота, N-ацетилцистеин [45], однако доказательства их эффективности весьма ограничены. Поскольку длительное течение психических расстройств, как и МС, сопряжено с прогрессированием нейробиологических изменений, в том числе связанных с системным воспалением и оксидативным стрессом [45], поиск препаратов, влияющих на процессы иммуно-воспалительной активации, имеет особую актуальность в отношении ранних этапов развития патологии, нередко приходящихся на подростковый возраст.

Заключение

МС является частой проблемой в психиатрической практике, существенно влияющей на качество и продолжительность жизни пациентов, их приверженность медикаментозной терапии, а также во многом определяющей тактику лечения психического расстройства. Поскольку большая часть проводимых исследований сфокусирована на взрослых и пожилых пациентах, имеется явный дефицит научных знаний в области МС при психических расстройствах у подростков. Результаты включенных в настоящий обзор исследований свидетельствуют о том, что наличие определенных психических расстройств (шизоф-

ренического и аффективного спектра, РПП) повышает вероятность развития не только «взрослого», но и «подросткового» МС, что связано с влиянием большого числа разнообразных факторов: генетических, иммуновоспалительных, средовых, фармакогенных. Изучение этих факторов является необходимым условием для разработки эффективных профилактических и терапевтических вмешательств, а также для выделения среди подростков с психической патологией группы высокого риска развития МС.

Одним из приоритетных направлений представляется поиск генетических предикторов формирования МС, ассоциированного с приемом определенных психофармакологических препаратов. Отдельные ОНП уже описаны, однако говорить о возможности их использования в психиатрической практике для оценки риска формирования МС у подростков пока преждевременно — полученные данные должны быть воспроизведены в выборках большего размера. К тому же сопоставимость и генерализуемость результатов

проводимых исследований существенно ограничены отсутствием общепринятых критериев «подросткового» МС, что требует разработки единого подхода к его диагностике. Крайне ограниченными, как следует из результатов литературного обзора, являются данные об эффективности методов профилактики и коррекции МС у подростков с психическими расстройствами: имеются лишь единичные РКИ, при этом все медикаментозные подходы к лечению на сегодняшний день могут использоваться исключительно *off-label*. С учетом потенциальной обратимости МС в подростковом возрасте разработка эффективных интервенций имеет важнейшее значение для снижения риска развития сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, что диктует необходимость проведения высококачественных клинических исследований долгосрочной эффективности и безопасности лекарственных и нелекарственных вмешательств, направленных на коррекцию формирующихся метаболических нарушений.

Литература / References

1. Доскина Е.В. Метаболический синдром — это очень серьезно! Диабет. Образ жизни. 2007;3:57-59.
Doskina EV. Metabolic syndrome is very serious! Diabet. Obraz zhizni. 2007;3:57-59. (In Russ.).
2. Клинические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых». Рубрикатор клинических рекомендаций. [www.cr.minzdrav.gov.ru]. minzdrav; 2024 [процитировано 07 октября 2024].
Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1
3. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у детей». Рубрикатор клинических рекомендаций. [www.cr.minzdrav.gov.ru]. minzdrav; 2024 [процитировано 07 октября 2024].
Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/622_5
4. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Дроздова А.И., Кулеватова А.Ю., Васина Е.В. Метаболический синдром у детей и подростков. Учебное пособие. ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области». 2022.
Kondrat'eva E.I., Odinaeva N.D., Drozdova A.I., Kulevatova A.Yu., Vasina E.V. Metabolicheskii sindrom u detei i podrostkov. Uchebnoe posobie. GBUZ Moskovskoi oblasti «Nauchno-issledovatel'skii klinicheskii institut detstva Minzdrava Moskovskoi oblasti». 2022 (In Russ.).
5. Леонтьева И.В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы. Педиатрия. 2010;89(2):146-150.
Leont'eva IV. Metabolic syndrome in children and adolescents: controversial issues. Pediatriya. 2010;89(2):146-150 (In Russ.).
6. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Риск-менеджмент метаболических нарушений при использова-
- нии антипсихотиков. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2016;(3):85-97.
Mazo GE, Kibitov AO. Risk management of metabolic disorders in the use of antipsychotics. Obzrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. 2016;(3):85-97. (In Russ.).
7. Международная Федерация диабета (IDF): консенсус по критериям метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2005;2(3):47-49.
The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Obesity and metabolism. 2005;2(3):47-49. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/2071-8713-4854>
8. Попов М.Ю. Отдаленные последствия психофармакотерапии в подростковом возрасте: минимизация потенциальных рисков. Современная терапия психических расстройств. 2024;3:58-69.
Popov MYu. Long-Term Consequences of Psychopharmacological Treatment in Adolescence: Minimizing Potential Risks. Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. 2024;3:58-69. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.65.78.006>
9. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. Int J Obes (Lond). 2014;38(Suppl 2):4-14.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2014.130>
10. Akinola PS, Tardif I, Leclerc J. Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome: A Review. Metab Syndr Relat Disord. 2023;21(6):294-305.
<https://doi.org/10.1089/met.2023.0003>
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of

- the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644a>
12. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
<https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.596>
 13. Anagnostou E, Aman MG, Handen BL, Sanders KB, Shui A, Hollway JA et al. Metformin for Treatment of Overweight Induced by Atypical Antipsychotic Medication in Young People With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(9):928-937.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1232>
 14. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):249-264.
<https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x>
 15. Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(9):1195-1205.
<https://doi.org/10.1007/s00787-019-01425-2>
 16. Ataie-Jafari A, Heshmat R, Kelishadi R, Ardalan G, Mahmoudarabi M, Rezapoor A, et al. Generalized or abdominal obesity: which one better identifies cardiometabolic risk factors among children and adolescents? The CASPIAN III study. *J Trop Pediatr*. 2014;60(5):377-385.
<https://doi.org/10.1093/tropej/fmu033>
 17. Ballaz S, Bourin M. Anti-Inflammatory Therapy as a Promising Target in Neuropsychiatric Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1411:459-486.
https://doi.org/10.1007/978-981-19-7376-5_20
 18. Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev*. 2008;57(2):531-553.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.04.005>
 19. Barak N, Beck Y, Albeck JH. Betahistone decreases olanzapine-induced weight gain and somnolence in humans. *J Psychopharmacol*. 2016;30(3):237-241.
<https://doi.org/10.1177/0269881115626349>
 20. Belei O, Olariu L, Dobrescu A, Marcovici T, Marginean O. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth among overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(11):1161-1168.
<https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0252>
 21. Bellia A, Giardina E, Lauro D, Tesaro M, Di Fede G, Cusumano G, et al. «The Linosa Study»: epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(7):455-461.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.11.002>
 22. Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome--a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr*. 2000;83(Suppl 1):S49-S57.
<https://doi.org/10.1017/s0007114500000957>
 23. Boiko AS, Pozhidaev IV, Paderina DZ, Mednova IA, Goncharova AA, Fedorenko OY, et al. Gene Polymorphisms of Hormonal Regulators of Metabolism in Patients with Schizophrenia with Metabolic Syndrome. *Genes (Basel)*. 2022;13(5):844.
<https://doi.org/10.3390/genes13050844>
 24. Borghi C, Agnoletti D, Cicero AFG, Lurbe E, Viridis A. Uric Acid and Hypertension: a Review of Evidence and Future Perspectives for the Management of Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2022;79(9):1927-1936.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17956>
 25. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021;42(3):199-214.
<https://doi.org/10.1055/a-1263-0898>
 26. Bu DX, Griffin G, Lichtman AH. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22(3):165-170.
<https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283453e41>
 27. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4287-4294.
<https://doi.org/10.1210/jc.2006-1010>
 28. Bussler S, Penke M, Flemming G, Elhassan YS, Kratzsch J, Sergeyev E, et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(3-4):181-193.
<https://doi.org/10.1159/000479510>
 29. Carmona-Vazquez CR, Ruiz-Garcia M, Pena-Landin DM, Diaz-Garcia L, Greenawalt SR. Prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en pacientes pediátricos con epilepsia tratados en monoterapia con ácido valproico. *Rev Neurol*. 2015;61(5):193-201. (In Spanish).
 30. Carnovale C, Battini V, Santoro C, Riccio MP, Carucci S, Nobile M, et al. Umbrella Review: Association Between Antipsychotic Drugs and Metabolic Syndrome Hallmarks in Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2024;63(3):313-335.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.04.018>
 31. Catalano PM. The impact of gestational diabetes and maternal obesity on the mother and her offspring. *J Dev Orig Health Dis*. 2010;1(4):208-215.

- <https://doi.org/10.1017/S2040174410000115>
32. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8078-8093. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8078>
33. Cockerill RG, Biggs BK, Oesterle TS, Croarkin PE. Antidepressant use and body mass index change in overweight adolescents: a historical cohort study. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11(11-12):14-21.
34. Codazzi V, Frontino G, Galimberti L, Giustina A, Petrelli A. Mechanisms and risk factors of metabolic syndrome in children and adolescents. *Endocrine*. 2024;84(1):16-28. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03642-x>
35. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(8):821-827. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.8.821>
36. Correll CU, Findling RL, Tocco M, Pikalov A, Deng L, Goldman R. Safety and effectiveness of lurasidone in adolescents with schizophrenia: results of a 2-year, open-label extension study. *CNS Spectr*. 2022;27(1):118-128. <https://doi.org/10.1017/S1092852920001893>
37. Correll CU, Sikich L, Reeves G, Johnson J, Keeton C, Spanos M, et al. Metformin add-on vs. antipsychotic switch vs. continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: results from the IMPACT trial. *World Psychiatry*. 2020;19(1):69-80. <https://doi.org/10.1002/wps.20714>
38. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep*. 2004;4(1):53-62. <https://doi.org/10.1007/s11892-004-0012-x>
39. De Boer MD. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*. 2019;11(8):1788. <https://doi.org/10.3390/nu11081788>
40. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110(16):2494-2497. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7>
41. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10(1):52-77. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>
42. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry*. 2011;26(3):144-158. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.09.011>
43. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res*. 2008;101(1-3):295-303. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.01.028>
44. DelBello MP, Kadakia A, Heller V, Singh R, Hagi K, Nosaka T, et al. Systematic Review and Network Meta-analysis: Efficacy and Safety of Second-Generation Antipsychotics in Youths With Bipolar Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2022;61(2):243-254. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.03.021>
45. De Melo LGP, Nunes SOV, Anderson G, Vargas HO, Barbosa DS, Galecki P, et al. Shared metabolic and immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;78:34-50. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.027>
46. Devlin AM, Ngai YF, Ronsley R, Panagiotopoulos C. Cardiometabolic risk and the MTHFR C677T variant in children treated with second-generation antipsychotics. *Transl Psychiatry*. 2012;2(1):e71. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.68>
47. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among u.s. Adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2438-2443. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2438>
48. Fadzlina AA, Harun F, Nurul Haniza MY, Al Sadat N, Murray L, Cantwell MM, et al. Metabolic syndrome among 13 year old adolescents: prevalence and risk factors. *BMC Public Health*. 2014;14(Suppl 3):7. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-S3-S7>
49. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
50. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(25):2396-406. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.030>
51. Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Sleep quality and obesity in young subjects: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(11):1154-1166. <https://doi.org/10.1111/obr.12444>
52. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(Suppl 11):37-41.

53. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A, et al. Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;194(5):434-438. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.052605>
54. Findling RL, McKenna K, Earley WR, Stankowski J, Pathak S. Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;22(5):327-342. <https://doi.org/10.1089/cap.2011.0092>
55. Flemming GM, Bussler S, Körner A, Kiess W. Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(7):821-833. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0552>
56. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. National Health and Nutrition Examination. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care*. 2005;28(4):878-881. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.4.878>
57. Goh KK, Chen CH, Lu ML. Topiramate mitigates weight gain in antipsychotic-treated patients with schizophrenia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2019;23(1):14-32. <https://doi.org/10.1080/13651501.2018.1449864>
58. Gotlib D, Ramaswamy R, Kurlander JE, DeRiggi A, Riba M. Valproic Acid in Women and Girls of Childbearing Age. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(9):58. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0809-3>
59. Gouveia ER, Gouveia BR, Marques A, Peralta M, França C, Lima A, et al. Predictors of Metabolic Syndrome in Adults and Older Adults from Amazonas, Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1303. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031303>
60. Graham RC, Burke A, Stettler N. Ethnic and sex differences in the association between metabolic syndrome and suspected nonalcoholic fatty liver disease in a nationally representative sample of US adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(4):442-449. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31819f73b4>
61. Gramaglia C, Gambaro E, Bartolomei G, Camera P, Chiarelli-Serra M, Lorenzini L, et al. Increased Risk of Metabolic Syndrome in Antidepressants Users: A Mini Review. *Front Psychiatry*. 2018;9:621. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00621>
62. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
63. Gupta R, Bhangoo A, Matthews NA, Anhalt H, Matta Y, Lamichhane B, Malik S, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(11-12):907-911. <https://doi.org/10.1515/jpem.2011.282>
64. Gurka MJ, Guo Y, Filipp SL, DeBoer MD. Metabolic syndrome severity is significantly associated with future coronary heart disease in Type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0647-y>
65. Hagi K, Nosaka T, Dickinson D, Lindenmayer JP, Lee J, Friedman J, et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):510-518. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0015>
66. Handen BL, Anagnostou E, Aman MG, Sanders KB, Chan J, Hollway JA, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Metformin for the Treatment of Overweight Induced by Antipsychotic Medication in Young People With Autism Spectrum Disorder: Open-Label Extension. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(10):849-856.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.07.790>
67. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;150(6):1115-1121. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.007>
68. Henneman P, Aulchenko YS, Frants RR, van Dijk KW, Oostra BA, van Duijn CM. Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual components in a Dutch isolate: the Erasmus Rucphen Family study. *J Med Genet*. 2008;45(9):572-577. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.058388>
69. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295-301. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)
70. Jakobsen KD, Bruhn CH, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Nielsen J. Neurological, Metabolic, and Psychiatric Adverse Events in Children and Adolescents Treated With Aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(5):496-499. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000548>
71. Jerrell JM. Neuroendocrine-related adverse events associated with antidepressant treatment in children and adolescents. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(2):83-90. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00106.x>
72. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspa MA, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(6):851-865. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.009>

73. Kamboj MK, Bonny AE. Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):248-255. <https://doi.org/10.21037/tp.2017.09.11>
74. Kang D, Jing Z, Li R, Hei G, Shao T, Li L, et al. Effect of Betahistine and Metformin on Antipsychotic-Induced Weight Gain: An Analysis of Two Clinical Trials. *Front Psychiatry.* 2018;9:620. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00620>
75. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):375-391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
76. Khashchenko E, Vysokikh M, Uvarova E, Krechetova L, Vtorushina V, Ivanets T, et al. Activation of Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome in Combination with Metabolic Disorders and Excessive Body Weight. *J Clin Med.* 2020;9(5):1399. <https://doi.org/10.3390/jcm9051399>
77. Kim JH, Lim JS. The association between C-reactive protein, metabolic syndrome, and prediabetes in Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;27(4):273-280. <https://doi.org/10.6065/apem.2142226.113>
78. Kim SW, Kang HJ, Jhon M, Kim JW, Lee JY, Walker AJ, Agustini B, Kim JM, Berk M. Statins and Inflammation: New Therapeutic Opportunities in Psychiatry. *Front Psychiatry.* 2019;10:103. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00103>
79. Kryzhanovskaya LA, Xu W, Millen BA, Acharya N, Jen KY, Osuntokun O. Comparison of long-term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22(2):157-165. <https://doi.org/10.1089/cap.2010.0020>
80. Kurtoglu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(3):100-106. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i3.100>
81. Lalan S, Jiang S, Ng DK, Kupferman F, Warady BA, Furth S, et al. Cardiometabolic Risk Factors, Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease Progression in Children. *J Pediatr.* 2018;202:163-170. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.06.007>
82. Laursen TM, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS One.* 2013;8(6):e67133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067133>
83. Lee J, Kang SC, Kwon O, Hwang SS, Moon JS, Chae HW, et al. Temporal Trends of the Prevalence of Abdominal Obesity and Metabolic Syndrome in Korean Children and Adolescents between 2007 and 2020. *J Obes Metab Syndr.* 2023;32(2):170-178. <https://doi.org/10.7570/jomes22059>
84. Le Hellard S, Theisen F, Haberhausen M, Raeder MB, Fernø J, Gebhardt S, et al. Association between the insulin-induced gene 2 (INSIG2) and weight gain in a German sample of antipsychotic-treated schizophrenic patients: perturbation of SREBP-controlled lipogenesis in drug-related metabolic adverse effects? *Mol Psychiatry.* 2009;14(3):308-317. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002133>
85. Leonard BE. Inflammation as the cause of the metabolic syndrome in depression. *Mod Trends Pharmacopsychiatry.* 2013;28:117-126. <https://doi.org/10.1159/000343974>
86. Li C, Birmaher B, Rooks B, Gill MK, Hower H, Axelson DA, et al. High Prevalence of Metabolic Syndrome Among Adolescents and Young Adults With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(4):18m12422. <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12422>
87. Li P, Jiang R, Li L, Li X, Liu C, Xu W, et al. Usefulness of hemoglobin A(1c) as a criterion to define metabolic syndrome in nondiabetic Chinese adolescents. *J Investig Med.* 2013;61(3):586-592. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e318280ab13>
88. Li W, Chen D, Peng Y, Lu Z, Kwan MP, Tse LA. Association Between Metabolic Syndrome and Mortality: Prospective Cohort Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2023;9:e44073. <https://doi.org/10.2196/44073>
89. Li W, Qiu X, Ma H, Geng Q. Incidence and long-term specific mortality trends of metabolic syndrome in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1029736. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1029736>
90. Libowitz MR, Nurmi EL. The Burden of Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Syndrome in Children. *Front Psychiatry.* 2021;12:623681. doi: 10.3389/fpsy.2021.623681
91. Mameli C, Zuccotti GV, Carnovale C, Galli E, Nannini P, Cervia D, et al. An update on the assessment and management of metabolic syndrome, a growing medical emergency in paediatric populations. *Pharmacol Res.* 2017;119:99-117. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.017>
92. Marazziti D, Arone A, Palermo S, Annuzzi E, Cappellato G, Chiarantini I, et al. The Wicked Relationship between Depression and Metabolic Syndrome. *Clin Neuropsychiatry.* 2023;20(2):100-108. <https://doi.org/10.36131/cnflioriteditore20230202>
93. Matricciani L, Paquet C, Galland B, Short M, Olds T. Children's sleep and health: a meta-review. *Sleep Med Rev.* 2019;46:136-150. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.04.011>
94. Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, van Winkel R, De Hert M. Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:573479. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.573479>

95. McCarthy K, Laird E, O'Halloran AM, Fallon P, O'Connor D, Ortuño RR, et al. An examination of the prevalence of metabolic syndrome in older adults in Ireland: Findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *PLoS One*. 2022;17(9):e0273948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273948>
96. Medina-Vera I, Serralde-Zúñiga AE, Islas-Ortega L, Jiménez-Rolland E, Jimenez-Chanes KD, Guevara-Cruz M. Diagnosis of metabolic syndrome in children as a potential indicator of technical ability in medical and nutritional care. *Nutr Hosp*. 2015;32(5):2105-2110. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.5.9703>
97. Mehdi S, Wani SUD, Krishna KL, Kinattungal N, Roohi TF. A review on linking stress, depression, and insulin resistance via low-grade chronic inflammation. *Biochem Biophys Rep*. 2023;36:101571. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101571>
98. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005;149(1):33-45. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.013>
99. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):295-305. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs082>
100. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):306-318. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>
101. Moreira FP, Jansen K, Cardoso TA, Mondin TC, Magalhães PVDS, Kapczinski F, et al. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: Population-based study: Metabolic syndrome in current depressive episode. *J Psychiatr Res*. 2017;92:119-123. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.025>
102. Murdock KW, LeRoy AS, Fagundes CP. Inhibition is associated with metabolic syndrome and depression through inflammation. *Stress Health*. 2018;34(3):457-461. <https://doi.org/10.1002/smi.2808>
103. Na KS, Lee KJ, Lee JS, Cho YS, Jung HY. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:79-85. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.006>
104. Nehus E, Mitsnefes M. Childhood Obesity and the Metabolic Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):31-43. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.004>
105. Nehus E. Obesity and chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(2):241-246. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000586>
106. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, et al. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):158-170. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00374-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00374-6)
107. Nussbaum LA, Dumitraşcu V, Tudor A, Grădinaru R, Andreescu N, Puiu M. Molecular study of weight gain related to atypical antipsychotics: clinical implications of the CYP2D6 genotype. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(3):877-884.
108. Ottesen NM, Meluken I, Frikke-Schmidt R, Plomgaard P, Scheike T, Fernandes BS, et al. Are remitted affective disorders and familial risk of affective disorders associated with metabolic syndrome, inflammation and oxidative stress?—a monozygotic twin study. *Psychol Med*. 2020;50(10):1736-1745. <https://doi.org/10.1017/S003329171900182X>
109. Parksepp M, Haring L, Kilk K, Taalberg E, Kangro R, Zilmer M, et al. Marked Low-Grade Inflammation and a Significant Deterioration in Metabolic Status in First-Episode Schizophrenia: A Five Year Follow-Up Study. *Metabolites*. 2022;12(10):983. <https://doi.org/10.3390/metabo12100983>
110. Patel RS, Majumder P, Correll CU. Characteristics and Correlates of Metabolic Syndrome in Adolescents with Unipolar and Bipolar Depression: Results from a Cross-National Inpatient Case-Control Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2022;32(8):426-433. <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0017>
111. Peng TR, Lin HH, Lee MC, Chen SM. Statins as an adjuvant therapy for patients with schizophrenia: An up-to-date systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2024;89:75-83. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2024.05.001>
112. Perry BI, Burgess S, Jones HJ, Zammit S, Upthegrove R, Mason AM, et al. The potential shared role of inflammation in insulin resistance and schizophrenia: A bidirectional two-sample mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2021;18(3):e1003455. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003455>
113. Piras M, Chahma J, Ranjbar S, Laaboub N, Grosu C, Plessen KJ, et al. Is Clozapine-induced Weight Gain Dose-dependent? Results From a Prospective Cohort Study. *Schizophr Bull*. 2023;49(4):944-952. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad009>
114. Podeanu MA, Turcu-Stiolica A, Subțirelu MS, Stepan MD, Ionele CM, Gheonea DI, et al. C-Reactive Protein as a Marker of Inflammation in Children and Adolescents with Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2023;11(11):2961. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112961>

115. Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, Levi A, Weizman R, Weizman A. Reducing antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study of reboxetine-betahistine combination. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;226(3):615-622.
<https://doi.org/10.1007/s00213-012-2935-2>
116. Pozzi M, Ferrentino RI, Scrinzi G, Scavone C, Capuano A, Radice S, et al. Weight and body mass index increase in children and adolescents exposed to antipsychotic drugs in non-interventional settings: a meta-analysis and meta-regression. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(1):21-37.
<https://doi.org/10.1007/s00787-020-01582-9>
117. Qin B, Zhang Y, Zhou X, Cheng P, Liu Y, Chen J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Clin Ther*. 2014;36(7):1087-1095.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.06.001>
118. Quteineh L, Vandenberghe F, Saigi Morgui N, Delacrétaz A, Choong E, Gholam-Rezaee M, et al. Impact of HSD11B1 polymorphisms on BMI and components of the metabolic syndrome in patients receiving psychotropic treatments. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(5):246-258.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000131>
119. Ramírez-Garza SL, Laveriano-Santos EP, Moreno JJ, Bodega P, de Cos-Gandoy A, de Miguel M, et al. Metabolic syndrome, adiposity, diet, and emotional eating are associated with oxidative stress in adolescents. *Front Nutr*. 2023;10:1216445.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1216445>
120. Reekie J, Hosking SP, Prakash C, Kao KT, Juonala M, Sabin MA. The effect of antidepressants and antipsychotics on weight gain in children and adolescents. *Obes Rev*. 2015;16(7):566-580.
<https://doi.org/10.1111/obr.12284>
121. Reinehr T, Lass N, Toschke C, Rothermel J, Lanzinger S, Holl RW. Which Amount of BMI-SDS Reduction Is Necessary to Improve Cardiovascular Risk Factors in Overweight Children? *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3171-3179.
<https://doi.org/10.1210/jc.2016-1885>
122. Reisinger C, Nkeh-Chungag BN, Fredriksen PM, Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome—a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(1):12-24.
<https://doi.org/10.1038/s41366-020-00713-1>
123. Rizzo NS, Ruiz JR, Oja L, Veidebaum T, Sjöström M. Associations between physical activity, body fat, and insulin resistance (homeostasis model assessment) in adolescents: the European Youth Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):586-592.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.586>
124. Rocha EPAA, Vogel M, Stanik J, Pietzner D, Wiltenberg A, Körner A, et al. Serum Uric Acid Levels as an Indicator for Metabolically Unhealthy Obesity in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(1):19-27.
<https://doi.org/10.1159/000490113>
125. Rodríguez LA, Madsen KA, Cotterman C, Lustig RH. Added sugar intake and metabolic syndrome in US adolescents: cross-sectional analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2012. *Public Health Nutr*. 2016;19(13):2424-2434.
<https://doi.org/10.1017/S1368980016000057>
126. Saadullah Khani N, Cotic M, Wang B, Abidoph R, Mills G, Richards-Belle A, et al. Schizophrenia and cardiometabolic abnormalities: A Mendelian randomization study. *Front Genet*. 2023;14:1150458.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1150458>
127. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):583.
<https://doi.org/10.3390/ijms23020583>
128. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021;78(1):51-57.
<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.12.013>
129. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
<https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
130. Sayin FK, Buyukinan M. Sleep Duration and Media Time Have a Major Impact on Insulin Resistance and Metabolic Risk Factors in Obese Children and Adolescents. *Child Obes*. 2016;12(4):272-278.
<https://doi.org/10.1089/chi.2015.0126>
131. Scheen AJ. Metabolic disorders induced by psychotropic drugs. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(3):357-363.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.03.006>
132. Schuch FB, Vancampfort D. Physical activity, exercise, and mental disorders: it is time to move on. *Trends Psychiatry Psychother*. 2021;43(3):177-184.
<https://doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0237>
133. Shapiro M, Reid A, Olsen B, Taasan M, McNamara J, Nguyen M. Topiramate, zonisamide and weight loss in children and adolescents prescribed psychiatric medications: A medical record review. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(1):56-68.
<https://doi.org/10.1177/0091217415621266>
134. Shen H, Li R, Yan R, Zhou X, Feng X, Zhao M, et al. Adjunctive therapy with statins in schizophrenia patients: A meta-analysis and implications. *Psychiatry Res*. 2018;262:84-93.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.018>
135. Shnayder NA, Grechkina VV, Trefilova VV, Efremov IS, Dontceva EA, Narodova EA, et al. Valproate-Induced Metabolic Syndrome. *Biomedicine*. 2023;11(5):1499.
<https://doi.org/10.3390/biomedicine11051499>
136. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):1041-1050.
<https://doi.org/10.4088/jcp.08r04392>

137. Siskind D, Hahn M, Correll CU, Fink-Jensen A, Russell AW, Bak N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):293-302. <https://doi.org/10.1111/dom.13522>
138. Stahl S.M. *Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology*, 6th Edition. Cambridge University Press, 2017.
139. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709-757. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573>
140. Tagi VM, Samvelyan S, Chiarelli F. Treatment of Metabolic Syndrome in Children. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(4):215-225. <https://doi.org/10.1159/000510941>
141. Taylor JH, Jakubowski E, Gabriel D, Bloch MH. Predictors and Moderators of Antipsychotic-Related Weight Gain in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28(7):474-484. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0147>
142. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(2):43-64. <https://doi.org/10.1093/ajendo/lvad096>
143. Trigueiro AJP, Ramirez J, Hennessey E, Beqiri M. Metabolic Syndrome Identification in Patients Treated With Second-Generation Antipsychotic Medications. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2022;60(8):11-18. <https://doi.org/10.3928/02793695-20220314-01>
144. Upadhyay N, Patel A, Chan W, Aparasu RR, Ochoa-Perez M, Sherer JT, et al. Reversibility of psychotropic medication induced weight gain among children and adolescents with bipolar disorders. *Psychiatry Res.* 2019;276:151-159. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.005>
145. Valtonen MK, Laaksonen DE, Laukkanen JA, Tolmunen T, Viinamäki H, Lakka HM, et al. Low-grade inflammation and depressive symptoms as predictors of abdominal obesity. *Scand J Public Health.* 2012;40(7):674-680. <https://doi.org/10.1177/1403494812461730>
146. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* 2015;14(3):339-347. <https://doi.org/10.1002/wps.20252>
147. Vanlancker T, Schaubroeck E, Vyncke K, Cadenas-Sanchez C, Breidenassel C, González-Gross M, et al. HELENA project group. Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *Eur J Pediatr.* 2017;176(2):241-252. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2831-6>
148. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child.* 2005;90(1):10-14. <https://doi.org/10.1136/ad.2003.036467>
149. Walker AJ, Kim Y, Borissiouk I, Rehder R, Dodd S, Morris G, et al. Neurobiological underpinnings and mechanisms in mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;128:693-708. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.012>
150. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. The role of melatonin and melatonin agonists in counteracting antipsychotic-induced metabolic side effects: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016;31(6):301-306. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000135>
151. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362-2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031049>
152. Widjaja NA, Irawan R, Hanindita MH, Ugrasena I, Handayani R. METS-IR vs. HOMA-AD and Metabolic Syndrome in Obese Adolescents. *J Med Invest.* 2023;70(1.2):7-16. <https://doi.org/10.2152/jmi.70.7>
153. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9221. <https://doi.org/10.3390/ijms22179221>
154. Yang L, Chen J, Li Y, Wang Y, Liang S, Shi Y, et al. Association between SCAP and SREBF1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics. *World J Biol Psychiatry.* 2016;17(6):467-474. <https://doi.org/10.3109/15622975.2016.1165865>
155. Yang L, Chen J, Liu D, Yu S, Cong E, Li Y, et al. Association between SREBF2 gene polymorphisms and metabolic syndrome in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015;56:136-141. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.08.015>
156. Ye W, Xing J, Yu Z, Hu X, Zhao Y. Mechanism and treatments of antipsychotic-induced weight gain. *Int J Obes (Lond).* 2023;47(6):423-433. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01291-8>
157. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet.* 2007;369(9579):2059-2061. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60958-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60958-1)

Сведения об авторах

Прусова Татьяна Игоревна — лаборант-исследователь отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 920191, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: ta_prusova@mail.ru

Лепик Ольга Витальевна — младший научный сотрудник отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ovlepick@gmail.com

Костерин Дмитрий Николаевич — к.м.н., научный сотрудник отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: dmitrykosterin@bk.ru

Яковлева Юлия Александровна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: yya.08@mail.ru

Попов Михаил Юрьевич — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: popovmikhail@mail.ru

Поступила 14.09.2024

Received 14.09.2024

Принята в печать 08.11.2024

Accepted 08.11.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024