

УДК 616-008.9:616-056.52-053.2

М.А. Коваренко, Л.А. Ружаткина

**РАЗМЫШЛЕНИЯ НА ТЕМУ ДЕБЮТА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ,
СТРАДАЮЩИХ ОЖИРЕНИЕМ С РОЗОВЫМИ СТРИЯМИ**

Новосибирская государственная медицинская академия (Новосибирск)

Распространенность ожирения у детей неуклонно растет во всех странах. Важной причиной сердечно-сосудистых факторов риска у взрослых служит инсулинорезистентность, которая может развиваться уже в детском возрасте. Однако оптимальный подход к диагностике инсулинорезистентности у детей до настоящего времени не ясен.

Обследовано 200 детей и подростков с ожирением (103 мальчика, 97 девочек), средний возраст которых составил $12,4 \pm 2,3$ лет. Исследовано влияние пола, длительности ожирения, ИМТ, уровня липидов и некоторых гормонов на показатели инсулинорезистентности. Полученные данные демонстрируют возможность дебюта метаболического синдрома у детей и подростков с ожирением. В ранней диагностике кластера инсулинорезистентности у детей могут использоваться как клинические, так и лабораторные маркеры.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, дети, подростки

REFLECTIONS ON THE THEME OF METABOLIC SYNDROME AT CHILDHOOD

M.A. Kovarenko, K.A. Rujatkina

Novosibirsk State Medical Academy, Novosibirsk

The prevalence and magnitude of childhood obesity are increasing dramatically. Insulin resistance may be an important cause of a constellation of cardiovascular risk factors in adults, and onset of this syndrome may occur in childhood. However, the optimum approach to diagnostics in childhood now is not clear.

There were 200 obese children (103 boys, 97 girls) median age $12,4 \pm 2,3$ years who underwent studies to assess the effects of sex, duration of obesity, BMI, lipids and hormone profile on insulin resistance. The received data assume the beginning of the metabolic syndrome is high among obese children and adolescents, and it increases with worsening obesity. Biomarkers of insulin resistance are already present in these youngsters.

Key words: obesity, insulin resistance, childhood, adolescents

В 1998 году ВОЗ определила ожирение как глобальную эпидемию [1]. Распространенность жи-

рения у детей неуклонно возрастает во всех развитых странах во всех возрастных группах [2].

Ожирение в детском возрасте является независимым от ИМТ во взрослом возрасте фактором риска для болезненности и смертности у взрослых [3]. Кроме того, страдающие ожирением дети примерно в половине случаев сохраняют избыточную массу тела во взрослом возрасте [4]. В то же время, другими исследователями показано, что не менее 30 % детей с ожирением становятся взрослыми с существенно более низкими уровнями индекса массы тела [5, 6]. Вопрос о том, почему некоторые, страдающие ожирением, дети станут страдающими ожирением взрослыми, до сих пор остается без ответа.

Множество наблюдений указывает на существование критических периодов для развития ожирения и его осложнений в детском возрасте. Они включают ранний грудной возраст, период «рикошета» в возрасте 5–7 лет и пубертат. Ожирение, которое начинается в эти периоды, вероятно, увеличивает риск ожирения и его осложнений у взрослых [7]. Один из главных патогенетических механизмов этого явления — инсулинорезистентность — может развиваться уже в детском и подростковом возрасте. Однако оптимальный подход к диагностике инсулинорезистентности у детей и подростков в настоящее время пока не ясен, поскольку метаболический синдром как клиническая проблема педиатрии стал рассматриваться совсем недавно. Подобная ситуация обуславливает необходимость накопления данных о чувствительности к инсулину при ожирении в критические периоды детства в различных этнических группах.

Целью работы был анализ анамнестических, биохимических и гормональных характеристик детей и подростков, страдающих ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 200 детей и подростков с ожирением, манифестировавшим в возрасте от 1 до 16 лет. Среди них девочек — 97, мальчиков — 103. Критерием включения в исследование было превышение 95 перцентили индекса массы тела (ИМТ) для соответствующего возраста и пола. Из исследования исключены дети и подростки с вторичным ожирением, а также получавшие ранее терапию по поводу избыточного веса.

При первичном обращении проведено клиническое обследование, антропометрия с вычислением ИМТ и отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Допубертатный период характеризовался 1 стадией по Таннеру. ИМТ рассчитывался как отношение массы тела (в кг) к длине тела (в м), возведенной в квадрат. Чтобы выразить избыток веса в виде непрерывной переменной, оценивался относительный ИМТ: относительный ИМТ = (ИМТ реальный / 50 перцентиль ИМТ для соответствующего пола и возраста) × 100 [8]. Данные о массе тела при рождении и возрасте дебюта ожирения получены при анализе амбулаторных карт пациентов. Наследственный анамнез по сахарному диабету, ожирению и артериальной

гипертензии собран при опросе родителей. Учитывались заболевания у родственников до 2 степени родства.

Проведен оральная глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с нагрузкой глюкозой 1,75 г/кг массы тела, но не более 75 г, с определением гликемии на 0, 60, 120 и 180 минутах глюкозо-оксидазным методом и концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) на 0, 60 и 120 минутах на автоматическом хемилюминисцентном анализаторе «Immulite one». НОМА-R рассчитывался как индекс инсулинорезистентности (уровень глюкозы натощак × уровень инсулина сыворотки / 22,5).

Данные анализировались с помощью пакета программ «Statistica 6,0». Выборочные параметры, приводимые далее в тексте и таблицах, имеют следующие обозначения: *n* — объем анализируемой подгруппы, *Me* (25 пц; 75 пц) — медиана и межквартильный размах, *M* — среднее, *S* — стандартное (среднеквадратичное) отклонение, *m* — ошибка среднего, *R* — коэффициент корреляции Спирмена, *p* — достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 %.

Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса; U-тест Манна-Уитни, анализ таблиц сопряженности, хи-квадрат Пирсона, двусторонний критерий Фишера, ранговый корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованный контингент детей, средний возраст которых составил ($M \pm S$) $12,4 \pm 2,3$ лет, разделили на две группы сравнения. У 56 пациентов (32 мальчика, 24 девочки) диагностировано конституционально-экзогенное неосложненное ожирение (группа 1); группу 2 составили 144 ребёнка (71 мальчик, 73 девочки), страдающих ожирением с розовыми стриями. Группы достоверно различались по возрасту: ($M \pm S$) $10,7 \pm 1,9$ лет в 1-й группе, $13,1 \pm 1,9$ лет — во 2-й группе ($p = 0,001$). Статистически значимым было и отличие по продолжительности заболевания (диапазон от 1 до 15 лет): в группе 1 медиана составила 3,5 года, в группе 2 — 6,5 лет ($p = 0,0003$). В то же время по среднему возрасту дебюта ожирения группы были сравнимы — ($M \pm S$) $6,8 \pm 2,7$ лет в 1-й группе, $6,9 \pm 3,8$ лет во 2-й группе ($p > 0,05$). При анализе обследованных групп выявлены статистически значимые различия практически по всем антропометрическим параметрам (табл. 1), исключая индекс ОТ/ОБ. Анамнестический антропометрический показатель — масса при рождении — в зависимости от характера ожирения не различалась.

Частота встречаемости акантоза (табл. 2) статистически значимо превалировала во второй группе детей. Анализ частоты встречаемости данного признака в общей группе в зависимости от

полового созревания выявил следующее. Среди пациентов в допубертатном периоде акантоз встречался у 36,6 %, в пубертате – у 46,2 % (критерий Фишера двусторонний $p = 0,12$, Хи-квадрат = 2,52; $p = 0,11$).

Таким образом, появление акантоза регистрировалось еще до начала полового созревания.

Из наследственной отягощенности у обследованных детей по отдельным компонентам метаболического синдрома было выявлено статистически значимое различие по гемодинамическим расстройствам. Так, частота семейного анамнеза по артериальной гипертензии в группе с неосложненным ожирением составила 21,6 % в отличие от 38,2 % у детей с ожирением с розовыми

стриями ($p = 0,046$). В то же время наследственная отягощенность в обследованных группах по ожирению (соответственно 39,2 и 29,5 %) и сахарному диабету 2 типа (9,8 и 8,7 %) не различалась ($p > 0,05$).

Статистически значимых различий между группами по уровню гликемии в ходе ОГТТ не получено, отмечена лишь тенденция к более низкому уровню гликемии на 180-й минуте у пациентов группы 2. Группы также не различались по уровням липидов, ТТГ и пролактина (табл. 3).

С помощью теста Манна-Уитни обнаружены статистически значимые различия между группами по характеристикам инсулинемии/инсулинорезистентности. Так, показатели базальной инсу-

Таблица 1
Антропометрические показатели у детей в зависимости от характера ожирения

Параметры	Группы	Конституционально-экзогенное ожирение, n = 56 M ± m	Ожирение с розовыми стриями, n = 144 M ± m	Уровень значимости
ИМТ, кг/м ²		26,07 ± 0,49	30,45 ± 0,39	$p = 0,001$
Относительный ИМТ, %		151,6 ± 3,0	163,0 ± 2,0	$p = 0,006$
Мальчики		155,6 ± 4,8	168,6 ± 3,3	
Девочки		146,8 ± 3,0	159,0 ± 2,4	$p = 0,001$
Окружность талии (ОТ), см		82,9 ± 2,1	95,1 ± 1,4	
Мальчики		79,3 ± 4,1	89,6 ± 1,6	$p = 0,001$
Девочки		85,3 ± 2,1	100,2 ± 1,9	
Окружность бедер (ОБ), см		90,9 ± 2,7	105,6 ± 1,2	$p = 0,001$
Мальчики		89,3 ± 5,8	103,4 ± 1,7	
Девочки		92,1 ± 2,4	107,6 ± 1,6	$p > 0,05$
ОТ/ОБ		0,92 ± 0,02	0,90 ± 0,01	
Мальчики		0,89 ± 0,03	0,87 ± 0,01	$p > 0,05$
Девочки		0,93 ± 0,02	0,93 ± 0,01	
Масса при рождении, г		3430 ± 70	3390 ± 50	$p > 0,05$

Таблица 2
Частота акантоза в группах детей с различным характером ожирения

	Пациенты с acantosis nigricans	Пациенты без acantosis nigricans
Конституционально-экзогенное ожирение, n = 56	n = 17 (30,4 %)	n = 39 (69,6 %)
Ожирение с розовыми стриями, n = 144	n = 73 (50,7 %)	n = 71 (49,3 %)
Критерий Фишера двусторонний $p = 0,01$ Хи-квадрат = 6,64, $p = 0,0094$		

Таблица 3
Лабораторные показатели в группах детей с различным характером ожирения

Показатели	Конституционально-экзогенное ожирение, n = 56 M ± m	Ожирение с розовыми стриями, n = 144 M ± m	Уровень значимости
Пролактин (нг/мл)	10,20 ± 0,95	12,03 ± 0,71	$p > 0,05$
ТТГ (мМЕ/л)	2,29 ± 0,22	2,26 ± 0,15	$p > 0,05$
Холестерин (ммоль/л)	5,40 ± 0,20	4,91 ± 0,11	$p > 0,05$
В-липопротеиды (усл.ед.)	4,38 ± 0,21	4,17 ± 0,11	$p > 0,05$

линемии в группе 1 были достоверно ($p = 0,0002$) ниже и составили (Ме (25 пц; 75 пц)) 7,50 (5,10; 9,80) мкед/мл в отличие от группы 2 – 13,20 (9,10; 18,60) мкед/мл. Индекс НОМА-R, общепризнанный суррогатный маркер инсулинорезистентности, у детей в группе 1 был также статистически значимо ($p = 0,001$) меньше: 1,31 (0,76; 1,71) усл. ед. в сравнении с пациентами группы 2: 2,24 (1,53; 3,56) усл. ед.

При проведении рангового корреляционного анализа выявлены следующие взаимосвязи. В обеих группах продолжительность ожирения коррелировала с относительным ИМТ, но если эта зависимость в группе детей с неосложненным ожирением была достаточно сильной ($R = 0,53$, $p = 0,0005$), то в группе детей с ожирением с розовыми стриями она ослабевала ($R = 0,31$, $p = 0,005$), что, возможно, отражает включение компенсаторных механизмов после достижения некоторой критической массы тела. В группе 1 выявлена корреляционная связь между относительным ИМТ и окружностью талии ($R = 0,60$, $p = 0,0005$), тогда как среди пациентов второй группы появляется слабая, но достоверная корреляция между относительным ИМТ и отношением ОТ/ОБ ($R = 0,29$, $p = 0,019$).

Показатели липидного спектра и гормоны в обеих группах не коррелировали между собой, а также с антропометрическими параметрами и анамнестическими характеристиками. Однако у мальчиков, страдающих ожирением с розовыми стриями, обнаружена корреляционная связь уровнем ТТГ и НОМА средней силы ($R = 0,5$, $p = 0,04$), а среди девочек этой же группы – между базальной инсулинемией и отношением ОТ/ОБ ($R = 0,48$, $p = 0,02$). Возможно, механизмы развития инсулинорезистентности могут несколько различаться в зависимости от пола.

ОБСУЖДЕНИЕ

В группе 2 средние значения ИМТ, а также относительный ИМТ статистически значимо превышали показатели в группе 1. В обеих группах мальчики имели более высокий относительный ИМТ ($p = 0,001$). Средние значения ОТ ($95,1 \pm 1,4$ см) в группе детей, имеющих ожирение с розовыми стриями, сопоставимы с диагностическими для висцерального перераспределения жировой ткани у взрослых женщин и мужчин. При этом основной вклад в среднегрупповые показатели внёс индекс ОТ у девочек: $100,2 \pm 1,9$ см (табл. 1). Одновременно значения индекса ОТ/ОБ у девочек, превышающие 0,80, позволяют диагностировать у них абдоминальное ожирение. Таким образом, комплексная оценка индексов ОТ с ОТ/ОБ акцентирует четкие половые различия в характере избыточного жирового отложения у пациентов с ожирением и розовыми стриями. В этом плане интересно отметить, что генеалогическим методом выявлена агрегация фенотипа, высокая пенетрантность признака ожирения в поколениях и преимущественное поражение женщин, что

отражает влияние женского генотипа на проявляемость признака [9].

Результаты проведенного нами сравнительного анализа важно оценивать в комплексе с данными корреляционного. Выявленная зависимость между относительным ИМТ и окружностью талии в допубертатном возрасте, а также относительным ИМТ и отношением ОТ/ОБ в пубертатный период, согласуется с мнением R.W. Taylor et al., 2000 [10], что у детей младшего возраста характер распределения жира более точно оценивается с помощью окружности талии, а не отношения ОТ/ОБ. В более старшем возрасте топография жира, вероятно, уже меняется и может оцениваться с помощью антропометрических характеристик, принятых в терапевтической практике. В этой связи особое значение приобретает корреляционная зависимость относительного ИМТ от длительности ожирения ($R = 0,31 - 0,53$; $p \leq 0,005$) свидетельствующая о его прогрессирующем характере.

Acanthosis nigricans – клинический маркер инсулинорезистентности [11] – достоверно чаще регистрировался у пациентов группы 2 (табл. 2). В этой же группе отмечен более высокий уровень базальной инсулинемии при уровне значимости достоверности различия 0,02 %. Одновременно наличие инсулинорезистентности у детей группы 2 отражали показатели индекса НОМА-R, как по результатам сравнительного анализа (уровень значимости достоверности различий 0,1 %), так и по абсолютным значениям индекса в соответствии с мнением H. Kawabe et al. [12], описывающих показатели НОМА-R у здоровых подростков как $1,66 \pm 0,49$ усл. ед. К сожалению, проблема нормативов базальной инсулинемии и НОМА-R у здоровых детей остается открытой. Тем не менее, выявленная гиперинсулинемия и инсулинорезистентность у пациентов группы 2, обосновывает значение акантоза как наиболее раннего признака инсулинорезистентности, в сравнении с её суррогатными гормональными маркерами.

Итак, группа детей и подростков, больных ожирением с розовыми стриями, в отличие от пациентов с неосложненным ожирением, характеризуется комплексом патогенетически связанных между собой признаков: повышенным накоплением висцеральной жировой ткани, акантозом, базальной гиперинсулинемией и повышением индекса НОМА-R. Т. е. эти дети имеют клинические и биохимические характеристики инсулинорезистентности. Безусловно, большая выраженность висцерального жирового отложения у девочек в этом контексте ставит проблему адекватного формирования у них гонадостата и вероятности дебюта синдрома поликистозных яичников.

В то же время в проведенном исследовании мы не выявили в группе 2 более высоких уровней различных липидных фракций. Однако средние показатели холестерина в обеих группах детей с ожирением превышают современные ре-

ферентные пределы нормы. Наличие гиперхолестеринемии, вероятно, отражает современный стереотип питания, особенно в условиях Западной Сибири.

Помимо метаболических расстройств, современное понимание кластера «метаболический синдром» включает гемодинамические нарушения. В этой связи обращает внимание высокая частота наследования гемодинамических расстройств у детей, страдающих ожирением с розовыми стриями (38,2 % в группе 2 против 21,6 % в группе 1; $p = 0,046$). Полагаем, что выявленная наследственная отягощенность по артериальной гипертензии служит дополнительным фактом в пользу синдрома инсулинорезистентности с его ранним дебютом.

Необходимо отметить, что наследственная отягощенность в обследованных группах по ожирению (соответственно 39,2 и 29,5 %) и сахарному диабету 2 типа (9,8 и 8,7 %) не различалась ($p > 0,05$). При этом наши результаты частично совпадают с данными К.Д. Hunt et al. [13], установившими, что у афро- и европейских американцев наличие в семейном анамнезе ожирения слабо коррелирует с метаболическим синдромом (кроме наследственных форм); наиболее часто коррелирует диабет и артериальная гипертензия.

За рубежом метаболический синдром нередко ассоциируют с синдромом «маленьких детей». J. Leger et al. [14] показывают роль малого веса при рождении как независимого фактора риска инсулинорезистентности во взрослом возрасте и демонстрируют у таких людей изолированную инсулинорезистентность в молодом возрасте без изменений липидного спектра крови и артериального давления. Нами проанализирован вес при рождении у пациентов, однако, статистически значимых различий и корреляций в исследуемых группах получено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования демонстрируют маркеры инсулинорезистентности — кардинальные характеристики метаболического синдрома взрослых — при так называемом ожирении с розовыми стриями, наиболее часто встречающемся в пубертате. Полагаем, что данный вариант ожирения является дебютом метаболического синдрома взрослых. Подобный взгляд на эту проблему принципиально меняет возрастные подходы к диагностике и профилактике сердечно-сосудистых осложнений метаболического дисбаланса. В ранней диагностике кластера инсулинорезистентности у детей могут использоваться как клинические (акантоз), так и лабораторные маркеры, в первую очередь базальная инсулинемия и индекс НОМА-R.

ЛИТЕРАТУРА

1. Князев Ю.А. Ожирение у детей / Ю.А. Князев, А.В. Картелишев. — М.: Медицина, 1982. — 79 с.

2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. — Geneva: WHO, 1998.

3. Overweight prevalence and trends for children and adolescents / R.P. Troiano, K.M. Flegal, R.J. Kuczmarski, S.M. Campbell, C.L. Johnson // The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. Arch Pediatr Adolesc Med 1995 Oct;149 (10). P. 1085 — 1091.

4. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard growth study of 1922 — 1935 / A. Must, P.F. Jacques, G.E. Dallal, C.J. Bajema, W.H. Dietz // N. Engl. J. Med. — N 327. — P. 1350 — 1355.

5. Do obese children become obese adults? A review of the literature / M.K. Serdula, D. Ivery, R.J. Coates et al. // Prev. Med. — 1993. — N 22. — P. 167 — 177.

6. Clarke W.R. Does childhood obesity track into adulthood? / W.R. Clarke, R.M. Lauer // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. — 1993. — N 33 (4 — 5). — P. 423 — 430.

7. Johnston F.E. Health implications of childhood obesity / F.E. Johnston // Ann. Intern. Med. — 1985. — Dec;103 (6 (Pt 2)). — P. 1068 — 1072.

8. Dietz W.H. Critical periods in childhood for the development of obesity / W.H. Dietz // Am. J. Clin. Nutr. — 1994. — May; 59(5). — P. 955 — 959.

9. Maffei C. Insulin Resistance and the Persistence of Obesity from Childhood into Adulthood / C. Maffei, P. Moghetti, A. Grezzani et al. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2002. — Vol. 87, No. 1. P. 71 — 76.

10. Taylor R.W. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3 — 19 y / R.W. Taylor, I.E. Jones, S.M. Williams, A. Goulding // American Journal of Clinical Nutrition. — 2000. — Vol. 72, No. 2. — P. 490 — 495.

11. Dabela D. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem / D. Dabela, D.J. Pettitt, K.L. Jones, S.A. Arslanian // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1999. — Vol. 28. — P. 709 — 729.

12. Participation in school sports clubs and related effects on cardiovascular risk factors in young males / H. Kawabe, K. Murata, H. Shibata, H. Hirose et al. // Hypertens. Res. — 2000. — May; 23(3). — P. 227 — 232.

13. Familial history of metabolic disorders and the multiple metabolic syndrome: the NHLBI family heart study / K.J. Hunt, G. Heiss, P.D. Sholinsky, M.A. Province // Genet. Epidemiol. — 2000. — Dec; 19(4). — P. 395 — 409.

14. Syndrome X: a consequence of intra-uterine malnutrition? / J. Leger, D. Jaquet, C. Levy-Marchal, P. Czernichow // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 13, Suppl. 5. P. 1257 — 1259.