

УДК: 616-053.31-037:616.379-008.64:616.2-008.331.1

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ.

Т.В. Чайченко, А.С. Сенаторова

Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины,
Кафедра педиатрии № 1 и неонатологии

Актуальность темы. Ожирение является по данным ВОЗ существенной проблемой современного общества, которая приобрела масштабы эпидемии [1]. Ожирение уже в детском возрасте ассоциируется с инсулинорезистентностью и интолерантностью к углеводам вплоть до формирования сахарного диабета 2 типа, дислипидемией, артериальной гипертензией, ремоделированием сердца и крупных сосудов [2], а также ранним развитием ИБС [3]. Сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, артериальной гипертензии, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления были объединены в метаболический синдром (МС) [4]. Основным признаком, что позволяет относить пациента к группе риска по формированию МС является ожирение. В 2005 году International Diabetes federation определила ведущую концепцию МС, которая заключается в выделении популяции пациентов высокого кардиоваскулярного риска, у которых проведение профилактических мероприятий с модификацией образа жизни и использованием лекарственных средств может существенно повлиять на основные показатели здоровья [5]. Критерии диагностики МС у детей и тактики их ведения были представлены в коммюнике IDF 2007 года [6].

МС изначально постулировался как связующее звено между инсулинорезистентностью (ИР) и кардиоваскулярными расстройствами [4]. Именно инсулинорезистентность, являющаяся результатом адипоцитарной дисфункции при ожирении [7], рассматривается в качестве ключевого

патогенетического элемента кардиометаболического континуума и в педиатрической практике [8, 9]. Под инсулинорезистентностью подразумевают нарушение инсулин-опосредованной утилизации глюкозы в трех органах (скелетные мышцы, жировая ткань и печень) [10], где патофизиологические изменения зависят от природы действия инсулина из-за специфичности GluT-4 рецепторов, обеспечивающих эффекты гормона [11]. Инсулинорезистентность делят на врожденную и приобретенную [12]. Врожденная, в свою очередь, может быть связана с генетическими дефектами или с патологией внутриутробного развития. Что касается кандидатных генов ИР, то ученые пришли к выводу о полигенности расстройств, поскольку идентифицированы как отдельные мутации в случаях семейной инсулинорезистентности [13], так и множественные [14]. Причем отмечаются ассоциации данных мутаций с ожирением и сердечно-сосудистыми событиями [15], а также указывается на возможность регуляции экспрессии GLUT-4 генов [16].

В связи с тем, что МС и ожирение частности на современном этапе рассматриваются как расстройства с полигенной предрасположенностью, с клинической точки зрения, контролировать установленные факторы риска невозможно, что требует установления связей между фенотипическими и клиническими особенностями родителей и вариантами течения перинатального периода, непосредственно ассоциирующимися с формированием метаболического синдрома в детском возрасте.

Цель исследования - установить факты семейного и индивидуального анамнеза, ассоциирующиеся с формированием метаболического синдрома в детском возрасте.

Методы исследования. В рамках научно-исследовательской работы кафедры с целью установления прогностической ценности анамнестических данных по формированию трофологических нарушений были обследованы 761 школьник харьковского региона (группа «популяция») без достоверной разницы по гендерному признаку и 208 детей того же возраста, которые

поступали на консультацию к эндокринологу с поводу избытка массы. При анализе компонентов метаболического синдрома у детей с ожирением было установлено, что их количество составляло от 3 до 5, а значит исследованная группа соответствовала критериям диагностики метаболического синдрома (группа «МС»).

Данные получали путем проведения общепринятого клинического обследования и анкетирования с использованием разработанного опросника с последующим их статистическим анализом с помощью пакетов прикладных программ для персонального компьютера STATISTICA 7, MS Office Excel. Участие в опросе было добровольным.

Результаты и обсуждение. Учитывая факт существенного влияния наследственного фактора на формирование массы тела, мы изучили зависимость между индексами массы тела ребенка и его родителей. Для установления возможностей предикции массой при рождении и антропометрическими параметрами родителей формирования массы тела в подростковом возрасте, был проведен регрессионный анализ, который продемонстрировал достоверность модели ($F = 38,43$; $P < 0,001$). Согласно этой модели порядка 40 % вклада приходится на массу при рождении, 27% на возраст ребенка, 28 % на ИМТ матери и лишь 9 % на ИМТ отца без учета пола ребенка. Существуют многочисленные данные о связи между массой тела родителей и их детей в грудном возрасте [17], раннем возрасте [18], препубертате [19] и пубертате [20]. Причем итальянские исследователи сообщают о 28 % связи между массой матери и 9,5 % - отца с массой тела их детей [21], что, как видно, полностью совпадает с нашими данными.

Семейный анамнез показал, что у родственников детей с метаболическим синдромом чаще чем в популяции регистрировались ожирение ($P = 0,008$), артериальная гипертензия ($P < 0,001$), сахарный диабет ($P = 0,009$), инфаркты миокарда ($P = 0,035$) и инсульты ($P = 0,003$) (табл. 3.5) преимущественно по материнской линии. Несмотря на достоверную разницу между группами, процент ожирения среди родственников детей популяции

достаточно высок, что приводит к тому, что чувствительность и специфичность признака колеблются в пределах 50 % и сводят положительную прогностическую ценность признака до 20 %, тогда как отрицательная прогностическая ценность остается высокой (82 %).

Важным представляется не только факт достоверной разницы между группами по факту материнского ожирения ($P < 0,001$), но и высокая специфичность признака ($Sp = 92 \%$), с 54-х процентной положительной прогностической ценностью, что приводит к повышению относительного риска ($OR = 6,34$; $RR = 3,41$) и делает достоверной прогностическую ценность показателя вообще ($AUC = 0,64$; $OR = 6,34$).

Обращает на себя внимание факт широкого представительства АГ в семьях детей с метаболическим синдромом с высокой чувствительностью ($Se = 73 \%$) и специфичностью признака ($Sp = 66 \%$) при 37-и процентной положительной прогностической ценности с повышением относительного риска ($OR = 5,05$; $RR = 3,57$). Причем риск при наличии материнской АГ выше ($OR = 5,14$; $RR = 2,93$), чем при наличии отцовской ($OR = 2,16$; $RR = 1,75$). Что касается наличия у членов семьи сахарного диабета, инфарктов миокарда и инсультов, их положительная прогностическая ценность практически одинакова и составляет примерно 30 %.

Из анамнеза стало известно, что дети из группы «МС» чаще рождались недоношенными ($p = 0,031$), имели большую массу при рождении ($p = 0,037$), что согласуется с результатами других ученых [20] и может быть объяснено генетической предрасположенностью к большей массе, которая реализуется уже при внутриутробном развитии [21], недостаточной капилляризации тканей у недоношенных с последующим нарушением инсулинсенситивности тканей [22], а также гиперинсулинизмом [23] во время беременности у матерей, которые имели достоверно больший индекс массы тела на момент рождения детей с МС ($P < 0,001$).

Наиболее спорным оказался анамнестический факт наличия черепно-мозговой травмы в анамнезе детей с МС (родовой в том числе), поскольку

достоверной разницы между группами установлено не было ($P = 0,164$), а оба показателя демонстрируют одинаковую вероятность для положительного ($PPV = 82\%$) и отрицательного ($NPV = 79\%$) прогностических результатов. Следует заметить, что именно статистическое добавление родовой травмы к общим случаям краниальной травмы в анамнезе позволило установить определенные ассоциации с индексом массы тела. Итак, относительный риск формирования ожирения у детей с ЧМТ достаточно высокий ($OR = 16,71$; $RR = 3,86$), несмотря на плохую классификационную способность признака ($AUC = 0,49$), что требует пристального внимания к этим детям с точки зрения формирования трофологических нарушений.

Выводы:

1. Прогнозирование формирования метаболического синдрома в детском возрасте может происходить уже после рождения ребенка.
2. Наличие ожирения у матери в 6,34 раза увеличивает вероятность формирования ожирения у ребенка, что является основой дальнейшего развития метаболических и сердечно-сосудистых расстройств.
3. Регистрация артериальной гипертензии как у матери, так и у отца увеличивают риск формирования метаболического синдрома практически в 5 раз.
4. Недоношенные дети, а также дети с высокой массой при рождении относятся к группе риска по формированию избыточной массы тела в дальнейшем.
5. Краниальная травма, в том числе и родовая, повышают метаболический риск в будущем в 3,86 раза.
6. Наличие ожирения у матери, артериальной гипертензии у родителей, рождение ребенка недоношенным или с высокой массой относительно срока гестации и наличие краниальной травмы в родах являются неблагоприятными факторами формирования метаболического синдрома в детском возрасте, что требует дальнейшего диспансерного

наблюдения и позволяет уже в неонатальном периоде выделять группу высокого риска.

Список литературы:

1. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response / edited by F.Branka, H. Nikogosian, T. Lobstein. - WHO Library Catalogue in Publication Data: Copenhagen, Denmark, 2009.
2. Weiss R. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk / R.Weiss, F.R. Kaufman // *Diabetes Care*. - 2008. – Vol. 31 (Suppl 2). – P. 310–316.
3. Baker J.L. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood / J.L. Baker, L.W. Olsen, T.I. Sorensen. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol.23. – P.2329-2337.
4. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease // *Physiol. Rev.* - 1995. – Vol. 75. – P. 473-486.
5. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition / K.G. Alberti, P.Zimmet, J. Shaw [et al.] / *Lancet*. - 2005. – Vol. 366. – P.1059-1062.
6. The IDF Consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents // *Pediatric Diabetes* – 2007. – Vol. 10. – P.324-335.
7. Altered autophagy in human adipose tissues in obesity/ Kovsan J, Blüher M, Tarnovscki T [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96 (2). – E 268-277
8. Бородина О.В. Ожирение у детей и подростков (факторы риска метаболического синдрома): диссертация ... к.мед.н.: 14.00.03 / Бородина Ольга Валерьевна; Российская медицинская академия последиplomного образования - Москва, 2004.- 24 С.
9. Бекезин В.В. Ожирение и инсулинорезистентность у детей и подростков: метаболические, психологические, кардиоваскулярные аспекты, оптимизация лечения [Текст]: автореф. дис. ... д.мед.н.: 14.00.09 / Бекезин Владимир Владимирович; Смоленская государственная медицинская академия. – С., 2008. – 44 С.
10. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance / S. Matthaei, M. Stumvoll, M. Kellerer, H. Haring // *Endocrine Reviews*. – 2000. – Vol. 21. – P.585–618.
11. Watson R.T. Regulated membrane trafficking of the insulin-responsive glucose transporter 4 in adipocytes / R.T. Watson, M. Kanzaki, J.E. Pessin // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25 (2). – P. 177–204.
12. Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. Is hyperinsulinemia the cart or the horse? / Michael H. Shanik [et al.] // *Diabetes Care*. – 2008. - Vol. 31. – Suppl. 2. - S262-S268.
13. George S. A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2 / S. George // *Science*. – 2004. – Vol. 304. – P.1325-1328.

14. Genetics of insulin resistance / M. M. Mercado, J. C. McLenithan, K.D. Silver, A.R. Shuldiner // *Current Diabetes Reports* . – 2004. – Vol. 2. – No. 1. – P. 83-95.
15. Studies of the relationship between the ENPP1 K121Q polymorphism and type 2 diabetes, insulin resistance and obesity in 7,333 Danish white subjects / N. Grarup [et al.] // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49 (9). – P. 2097-2104.
16. Holmes B. Regulation of GLUT4 gene expression during exercise / B. Holmes, G.L. Dohm // *Med. Sci. Sports. Exerc.* – 2004. – Vol. 36 (7). – P. 1202-1206.
17. Birth Weight and Parental BMI Predict Overweight in Children From Mothers With Gestational Diabetes / U.M. Schaefer-Graf [et al.] // *Diabetes care*. – 2005. – Vol. 28. – No. 7. - p. 1745-1750.
18. Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children / S. Danielzik [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2002. – Vol. 41 (3). – P. 132-138
19. Relationship between 8/9-yr-old school children BMI, parents' BMI and educational level: a cross sectional survey / G. Lazzeri [et al.] // *Nutrition Journal*. – 2011. - Vol. 10 (76). p. 2 – 8.
20. Low birth weight and high birth weight infants are both at increased risk to have type 2 diabetes among school children in Taiwan / J. Wei [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – p. 343–348.
21. Hypponen E. Prenatal growth, BMI, and risk of type 2 diabetes by early midlife / E. Hypponen, C. Power, G.D. Smith // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – p. 2512–2517.
22. Obesity from cradle to grave / Eriksson J., Forsen T., Osmond C., Barker D. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2003. – Vol. 27. – p. 722-727.
23. A randomized trial evaluating a predominately fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women / U.Schaefer-Graf, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – p. 297–302.

Резюме.

Факторы прогнозирования развития метаболического синдрома в периоде новорожденности.

Т.В. Чайченко

Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины,
Кафедра педиатрии № 1 и неонатологии

В работе представлены результаты обследования 761 школьника харьковского региона без достоверной разницы по гендерному признаку и 208 детей того же возраста с метаболическим синдромом.

Установлено, что прогнозирование формирования метаболического синдрома в детском возрасте может происходить уже после рождения ребенка. Наличие ожирения у матери (OR = 6,34; RR = 3,41), артериальной гипертензии у родителей (OR = 5,05 ; RR = 3,57), рождение ребенка недоношенным ($p = 0,031$) или с высокой массой относительно срока гестации ($p = 0,037$) и наличие краниальной травмы в родах (OR = 16,71; RR = 3,86 в сочетании со всеми случаями ЧМТ) являются неблагоприятными факторами формирования метаболического синдрома в детском возрасте, что требует дальнейшего диспансерного наблюдения и позволяет уже в неонатальном периоде выделять группу высокого риска.

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, прогнозирование.

Summary.

Metabolic syndrome prognosis in the neonatal period.

Tatyana Chaychenko

Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine,
Department of Pediatrics and Neonatology № 1

The results of the survey 761 Kharkiv region adolescents without significant differences by gender, and 208 children of the same age with the metabolic syndrome are presented.

It was established the prediction of metabolic syndrome in children can occur after birth. Obesity in the mother (OR = 6,34; RR = 3,41), hypertension in parents (OR = 5,05; RR = 3,57), preterm birth ($p = 0,031$) or high-mass mass relative to gestational age ($p = 0,037$) and the presence of cranial trauma during delivery (OR = 16,71; RR = 3,86, combined with all cases of head injury) are unfavorable factors of metabolic syndrome in children, which requires further follow-up and allows allocate high risk already in neonatal period.

Key words: metabolic syndrome, children, prognosis