

Гипоталамический синдром пубертатного периода или пубертатный метаболический синдром?

М.А. Коваренко, Л.А. Руюткина

Новосибирский государственный медицинский университет
(ректор – член-корр. РАМН, д.м.н. А.В. Ефремов)

Еще несколько десятилетий назад ожирение в детском возрасте встречалось относительно редко, и в течение многих лет доказательства связи между наличием ожирения в детском возрасте и массой тела у взрослого человека отсутствовали. Однако недавние исследования позволяют предполагать, что дети с избыточным весом вероятнее всего сохраняют его и во взрослом возрасте [4, 11, 15]. Vanhala M. (1998) показал, что ожирение в детстве увеличивает риск метаболического синдрома во взрослой жизни [17]. Возможно, некорректированный избыток веса с раннего возраста служит «генератором» инсулинорезистентности, которая может развиваться уже в детстве. Однако наиболее ранние клинико-лабораторные маркеры инсулинорезистентности в детском возрасте до сих пор дискутируются, поскольку метаболический синдром как клиническая проблема педиатрии стал рассматриваться совсем недавно. Подобная ситуация обуславливает необходимость накопления данных о чувствительности к инсулину при ожирении в различные периоды детства.

В отечественной практике при выраженных степенях ожирения у подростков, сопровождающихся нигроидным акантозом — клиническим маркером инсулинорезистентности [5] и розовыми стриями, принято диагностировать «нейроэндокринную форму гипоталамического синдрома». В то же время, зарубежные авторы указывают, что гипоталамическое ожирение встречается нечасто, в основном вследствие заболеваний или хирургических вмешательств на гипоталамо-гипофизарной области и генетических синдромов [3, 12]. Случаи идиопатической гипоталамической дисфункции в детском возрасте, сопровождающиеся ожирением, и вовсе единичны [13, 14].

Целью работы явился сравнительный анализ анамнестических, биохимических и гормональных характеристик детей и подростков, страдающих неосложненным ожирением и ожирением с розовыми стриями — так называемым «гипоталамическим синдромом».

Материалы и методы

В исследование было включено 200 детей и подростков (97 девочек и 103 мальчика) с ожирением, манифестировавшим в возрасте от 1 до 16 лет; длительность ожирения составила ($M \pm S$) $5,5 \pm 3,8$ лет.

Проведено клиническое обследование, антропометрия с вычислением ИМТ в $\text{кг}/\text{м}^2$ и отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Для выражения избытка веса в виде непрерывной переменной оценивался относительный ИМТ = (ИМТ реальный / 50 перцентиль ИМТ для соответствующего пола и возраста) $\times 100$ [9]. 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.

При проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) уровни гликемии определяли на 0, 60, 120 и 180 минутах глюкозо-оксидазным методом, базальную концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) — на 0 минуте на автоматическом хемилуминесцентном анализаторе «Immulite one» фирмы DPC, USA. Для косвенной оценки инсулинорезистентности использовался критерий НОМА — математическая модель кинетики глюкозы и инсулина. НОМА рассчитывался по формуле: уровень глюкозы натощак, ммоль/л $\times$ уровень инсулина сыворотки, мЕД/л / 22,5.

Дизайн исследования. Основным критерием включения было ожирение, диагностированное как превышение 95 перцентили индекса массы тела (ИМТ) для соответствующего возраста и пола. Не включались дети и подростки с вторичным ожирением, а также ранее получавшие терапию по поводу избыточного веса. Обследованных пациентов, 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 ребенка (71 мальчик, 73 девочки), страдающих ожирением с розовыми стриями.

Таблица 1

Ауксологические параметры обследованных пациентов

Ауксологические параметры	Статистические показатели Ме (25 пц; 75 пц)		Достигнутый уровень значимости
	группа 1 (n = 56)	группа 2 (n = 144)	
ИМТ, кг/м ²	25,8 (23,0; 27,9)	30,0 (27,9; 32,7)	p=0,001
Относительный ИМТ, %	150 (134; 160)	160 (149; 177)	
Мальчики	156 (136; 164)	168 (156; 184)	p=0,006
Девочки	141 (133; 159)	156 (146; 169)	
Окружность талии (ОТ), см	82,0 (79,5; 89,5)	95,0 (87,0; 103,0)	
Мальчики	85,5 (80,0; 92,0)	101,5 (93,0; 107,0)	p=0,001
Девочки	80,5 (68,5; 86,0)	89,0 (86,0; 96,0)	
Окружность бедер (ОБ), см	89,5 (82,5; 99,0)	105,0 (103,0; 110,0)	
Мальчики	93,0 (85,0; 99,0)	108,0 (104,0; 112,0)	p=0,001
Девочки	87,5 (79,5; 99,5)	104,0 (100,0; 108,0)	
ОТ/ОБ	0,90 (0,87; 1,00)	0,90 (0,85; 0,96)	
Мальчики	0,91 (0,88; 1,00)	0,95 (0,88; 0,97)	p>0,05
Девочки	0,90 (0,83; 0,98)	0,88 (0,83; 0,92)	
Масса при рождении, г	3430 (3130; 3800)	3380 (3000; 3800)	p>0,05

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica», версия 6.0. Выборочные параметры, приводимые далее в тексте и таблицах, имеют следующие обозначения: n — объем анализируемой подгруппы, Ме (25 пц; 75 пц) — медиана и межквартильный размах, М — 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

Статистически значимым было отличие групп по возрасту: (M±S) 10,7±1,9 лет в группе 1, 13,1±1,9 лет — в группе 2 (p = 0,001), а также по продолжительности заболевания: в группе 1 медиана составила 3,5 года, в группе 2 — 6,5 лет (p=0,0003). По возрасту дебюта ожирения группы были сравнимы: Ме (25 пц; 75 пц) составила 7 (5; 9) лет в группе 1 и 7 (5; 10) лет в группе 2 (p>0,05). При анализе обследованных групп выявлены статистически значимые различия практически по всем антропометрическим параметрам (табл. 1), исключая индекс ОТ/ОБ. Масса при рождении — анамнестический антропометрический показатель — в зависимости от характера ожирения не различалась.

Частота встречаемости нигроидного 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-ква-

драт=2,52; p=0,11). Таким образом, проявления нигроидного акантоза одинаково часто наблюдались у детей до начала полового созревания и у подростков.

Отягощенный по артериальной гипертензии семейный анамнез в группе с неосложненным ожирением отмечен у 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).

Обнаружены статистически значимые различия между группами по характеристикам инсулинемии/инсулинорезистентности. Так, показатели базальной инсулинемии в группе 2 были достоверно (p=0,0002) выше и составили (Ме (25 пц; 75 пц)) 13,20 (9,10; 18,60) мкед/мл в отличие от группы 1 — 7,50 (5,10; 9,80) мкед/мл. Индекс НОМА, суррогатный маркер инсулинорезистентности, у детей в группе 2 был также статистически значимо (p=0,001) выше — 2,24 (1,53; 3,56) усл.ед. в сравнении с пациентами группы 1 — 1,31 (0,76; 1,71) усл.ед. Достоверных различий между группами по уровню гликемии в ходе ОГТТ не получено (p>0,05); отмечена лишь тенденция к более низкому уровню гликемии на 180-ой минуте у пациентов группы 2. Другие лабораторные показатели (холестерин, β-липопротеиды, ТТГ и пролактин) между группами также не различались (табл. 3).

Таблица 2

Частота акантоза в группах детей с различным характером ожирения

Группы	Пациенты с нигроидным акантозом	Пациенты без нигроидного акантоза
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		

С помощью рангового корреляционного анализа выявлены следующие взаимосвязи. В обеих группах продолжительность ожирения коррелировала с относительным ИМТ, эта зависимость в группе детей с неосложненным ожирением была сильной ($R=0,53$; $p=0,0005$), в группе детей, страдающих ожирением с розовыми стриями — средней силы ($R=0,31$; $p=0,005$). 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 не коррелировали с уровнями гормонов сыворотки крови, а также аукологическими параметрами и анамнестическими характеристиками в обеих группах больных. Однако у мальчиков, страдающих ожирением с розовыми стриями, обнаружена корреляция средней силы между уровнями ТТГ и НОМА-индексом ($R=0,50$; $p=0,04$), а среди девочек этой же группы — между базальной инсулинемией и отношением ОТ/ОБ ($R=0,48$; $p=0,02$).

Обсуждение

Продолжительность ожирения в группе 2 статистически значимо превышала «стаж» заболевания у пациентов группы 1. Это обстоятельство расходится с представлением о типичном начале «гипоталамического синдрома» в пубертатном возрасте. 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 в группе детей, имеющих ожирение с розовыми стриями (у мальчиков Ме (25 пц; 75 пц) 101,5 (93,0; 107,0) см, у девочек — 89,0 (86,0; 96,0) см), сопоставимы с диагностическими для висцерального перераспределения жировой ткани у взрослых женщин и мужчин [2]. Медиана значения индекса ОТ/ОБ у девочек, превышающая 0,80, позволяет диагностировать абдоминальное ожирение в обеих группах. Таким образом, комплексная оценка индексов ОТ с ОТ/ОБ акцентирует четкие половые различия в характере избыточного жирового отложения у детей с ожирением. 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 [11].

Результаты проведенного сравнительного анализа необходимо 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 Taylor RW et al. (2000) о том, что у детей младшего возраста характер распределения жира более точно оценивается с помощью окружности талии, а не отношения ОТ/ОБ [16].

В более старшем возрасте топография жира, вероятно, уже меняется и может оцениваться с помощью антропометрических характеристик, принятых в терапевтической практике [1]. 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. Корреляции значений окружности бедер с продолжительностью ожирения и относительного ИМТ не получено, что соотносится с литературными данными о том, что индекс ОБ несет очень небольшую информацию относительно факторов риска [6].

Нигроидный акантоз — общепризнанный клинический маркер инсулинорезистентности — статистически значимо чаще регистрировался у пациентов группы 2 (табл. 2). В этой же группе отмечен более высокий уровень базальной инсулинемии ($p=0,003$). Одновременно наличие инсулинорезистентности у детей группы 2 отражали показатели индекса НОМА, как по результатам сравнительного анализа ($p=0,001$), так и по абсолютным значениям индекса в соответствии с мнением Kawabe H et al. (2000), описывающих показатели НОМА у здоровых подростков как $1,66\pm 0,49$ усл. ед. [8].

К сожалению, проблема нормативов базальной инсулинемии и НОМА-индекса 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 ее суррогатными гормональными маркерами. В обеих группах продолжительность ожирения коррелировала с относительным ИМТ с высокой степенью достоверности ($p\leq 0,005$). Однако, эта зависимость в группе детей с неосложненным ожирением была сильнее ($R=0,53$), чем в группе детей с ожирением с розовыми стриями ($R=0,31$). Подобная ситуация, вероятно, отражает включение компенсаторных механизмов после достижения некоторой критической массы тела. Возможно, именно инсулинорезистентность является таким механизмом.

Таким образом, группа детей и подростков, страдающих ожирением с розовыми стриями, в отличие от пациентов с неосложненным ожирением, характеризуется комплексом патогенетически связанных между собой признаков: избыточным отложением висцераль-

Лабораторные показатели в группах детей с различным характером ожирения

Таблица 3

Биохимические и гормональные характеристики	Статистические показатели Ме (25 пц; 75 пц)		Достигнутый уровень значимости при сравнении групп
	группа 1 (n = 56)	группа 2 (n = 144)	
Пролактин (нг/мл)	8,1 (6,3; 14,2)	9,7 (6,6; 16,5)	$p>0,05$
ТТГ (мМЕ/л)	1,98 (1,30; 3,03)	1,90 (1,27; 2,63)	$p>0,05$
Холестерин (ммоль/л)	5,1 (4,4; 6,2)	4,8 (4,1; 5,7)	$p>0,05$
В-липопротеиды (усл.ед.)	4,3 (3,5; 5,0)	4,0 (3,3; 4,8)	$p>0,05$

ной жировой ткани, нигроидным акантозом, базальной гиперинсулинемией и повышением индекса НОМА. Иными словами, дети и подростки с этим вариантом ожирения обладают клиническими и лабораторными характеристиками инсулинорезистентности. Несмотря на то, что в проведенном исследовании мы не выявили в группе 2 более высоких уровней различных липидных фракций, средние показатели холестерина в обеих группах детей с ожирением превышают современные референтные пределы нормы.

Полученные в проведенном исследовании данные перекликаются с результатами ретроспективного исследования у взрослых с метаболическим синдромом [9]. Авторы делают вывод о его наследовании по ауто-сомно-доминантному типу, с дебютом центрального ожирения в возрасте 6–7 лет, появлением нигроидного акантоза в детском или юношеском возрасте.

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 по ряду позиций совпадают с данными Hunt KJ. с соавт. (2000), установившими, что наличие в семейном анамнезе ожирения слабо коррелирует с метаболическим синдромом (исключая наследственные формы); наиболее часто коррелирует сахарный диабет и артериальная гипертензия [7].

Leger J. с соавт. (2000) обнаружили ассоциации между низким весом при рождении и развитием метаболического синдрома во взрослой жизни [10]. Однако в последние годы гипотеза эмбрионального программирования подвергается критике. В вестернизированных странах относительная пропорция маловесных новорожденных уменьшается, и малый вес при

рождении теряет теоретическую роль в этиологии диабета типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

С другой стороны, поскольку распространенность ожирения возрастает в развитых странах во всех возрастных группах, ассоциация между избыточной прибавкой веса в детстве и метаболическим синдромом во взрослой жизни более чем значима. Вместо недостаточного питания во время беременности, новую угрозу несет недостаток двигательной активности у детей и подростков. Это приводит к возникновению избыточного веса в детстве, которое может быть первым признаком инсулинорезистентности и будущего метаболического синдрома [17]. В нашем исследовании, сравнительном и корреляционном, статистически значимых результатов по весу при рождении в исследуемых группах получено не было.

Результаты проведенного нами исследования демонстрируют маркеры инсулинорезистентности — кардинальные характеристики метаболического синдрома взрослых — при так называемом ожирении с розовыми стриями, наиболее часто развивающемся в период полового созревания. 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 (нигroidный акантоз), так и лабораторные маркеры, в первую очередь базальная инсулинемия и индекс НОМА.

Выводы

1. Так называемый «гипоталамический синдром пубертатного периода» демонстрирует кардинальные клинические и лабораторные маркеры метаболического синдрома взрослых.
2. В развитие метаболических нарушений в период полового созревания вносят вклад отягощенность семейного анамнеза по артериальной гипертензии и сахарному диабету 2 типа, дебют ожирения до пубертата, наличие нигroidного акантоза.
3. У обследованных пациентов зависимости ауто-сомно-логических параметров и характеристик инсулинорезистентности от веса при рождении не обнаружено.

Л и т е р а т у р а

1. Князев, Ю. А. Ожирение у детей / Ю. А. Князев, А. В. Картелишев - М.: Медицина, 1982. — 79 с.
2. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты/Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко.-М.: Медицинское информационное агентство, 2004.-456 с.
3. Bray GA. Contemporary diagnosis and management of obesity and the metabolic syndrome. 3rd ed. Newtown, Pa: Handbooks in Health Care, 2003.
4. Clarke WR, Lauer RM. Does childhood obesity track into adulthood Crit Rev Food Sci Nutr 1993;33(4-5):423-30.
5. Dabela D, Pettitt DJ, Jones KL Arslanian SA Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. Endocrinol Metab Clin N Am 1999;28:709-729.
6. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS 1999 The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents. The Bogalusa Heart Study. Pediatrics 103:1175-1182.
7. Hunt KJ, Heiss G, Sholinsky PD, Province MA. Familial history of metabolic disorders and the multiple metabolic syndrome: the NHLBI family heart study. Genet Epidemiol. 2000 Dec;19(4):395-409.
8. Kawabe H, Murata K, Shibata H, Hirose H, Tsujioka M, Saito I, Saruta T. Participation in school sports clubs and related effects on cardiovascular risk factors in young males. Hypertens Res. 2000 May;23(3):227-32.
9. Kerem N, Guttman H, Hochberg Z. The autosomal dominant trait of obesity, acanthosis nigricans, hypertension, ischemic heart disease and diabetes type 2. Horm Res 2001;55(6):298-304.
10. Leger J, Jaquet D, Levy-Marchal C, Czernichow P. Syndrome X: a consequence of intra-uterine malnutrition? J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13 Suppl 5:1257-9.
11. Maffei C, Moghetti P, Grezzani A, Clementi M, Gaudino R, Tat L Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood. J Clin Endocrinol Metab 2002 Jan;87(1):71-6.
12. Muller J Hypogonadism and endocrine metabolic disorders in Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr Suppl. 1997 Nov;423:58-9.
13. Must A, Dallal GE, Dietz WH 1991 Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht2) and triceps skinfold thickness. Am J Clin Nutr 53:839-846.
14. North KN, Ouvrier RA, McLean CA, Hopkins IJ. Idiopathic hypothalamic dysfunction with dilated unresponsive pupils: report of two cases. J Child Neurol. 1994 Jul;9(3):320-5.
15. Power C, Lake JK, Cole TJ. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21:507-26.
16. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. 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. American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 72, No. 2, 490-495, August 2000.
17. Vanhala M. Childhood weight and metabolic syndrome in adults. Ann Med 1999 Aug;31(4):236-9.