Влияние перинатальных факторов на развитие ожирения во взрослом возрасте

А.В. Витебская

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. Обобщены работы по изучению долгосрочного влияния перинатальных факторов на развитие ожирения. Роль массы тела и питания матери во время беременности продемонстрирована в исследованиях Голландского голода и ряде работ in vivo. Неоднократно доказана взаимосвязь между массой новорожденного, ожирением и абдоминальным перераспределением жира в дальнейшей жизни. Продолжительность грудного вскармливания и риск развития ожирения имеют обратную взаимосвязь, однако избыточное естественное вскармливание также может повышать риск развития ожирения. Взаимосвязаны ранняя ускоренная прибавка массы тела с риском развития ожирения в дальнейшем. На основании изучения влияния питания недоношенных детей и ряда работ in vivo предполагается, что избыточное питание в младенчестве может программировать более высокие концентрации лептина по отношению к жировой массе в течение дальнейшей жизни. Исследования в этом направлении могут привести к прорыву в решении проблемы профилактики избыточного веса и ожирения. *Ключевые слова: ожирение, перинатальные факторы, факторы риска.*

Resume. The studies of perinatal factors long-term effects on obesity development are summarized in this article. Maternal body mass and nutrition role during pregnancy was demonstrated in Dutch hunger studies and several works in vivo. The association between birth weight, obesity, and abdominal fat distribution in future life were demonstrated several times. Breast feeding duration and risk of obesity have inverse association, but excessive breast feeding also can increase obesity risk. Early accelerated weight gain and further risk of obesity are also associated. Based on the effect of nitrition in preterm newborns study and several works in vivo it is hypothesized that increased food consumption during infancy can program elevated leptin concentrations for fat mass ratio durng future life. Further investigations in this area can lead to breakthrough in solving the problem of obesity and overweight prophylaxis. *Key words: obesity, perinatal factors, risk factors.*

Изучение причин ожирения и поиск методов борьбы с этим заболеванием – активно развивающееся направление современной медицины. Хотя положительный энергетический баланс и считается одним из основных механизмов избыточной прибавки массы тела, причины этого нарушения неясны. Изменениям пищевого поведения и генетической предрасположенности к ожирению в последние годы было посвящено много работ. Однако все чаще встает вопрос о программировании энергетического баланса. Высказываются предположения, что факторы, действующие внутриутробно и в начале жизни, могут в дальнейшем влиять на развитие ожирения. Среди перинатальных факторов, заслуживающих особого интереса, можно выделить массу тела матери и ее питание во время беременности, антропометрические показатели ребенка при рождении и его питание в первые месяцы жизни.

Масса тела и питание матери во время беременности могут оказывать существенное влияние на развитие ожирения у ребенка в дальнейшем. Доказательства этого были продемонстрированы в работах, посвященных последствиям так называемого Голландского голода [1, 2]. В конце II Мировой войны, в период 1944 – 1945 гг., западная часть Нидерландов на протяжении пяти месяцев находилась в блокаде. Пик Голландского голода пришелся на первые месяцы 1945 года, когда официальный дневной рацион для популяции в целом варьировал от 400 до 800 ккал. Голландский голод был уникальным событием. Он начался и закончился внезапно, продолжался всего пять месяцев, ему предшествовало и за ним следовало более или менее адекватное питание. Более того, рацион младенцев оставался относительно сохранным, что обеспечивало подверженность голоду лишь в пренатальный период. Голландский голод трудно сравнивать с другими периодами голода в истории человечества, долгострочное влияние которых когда-либо изучалось. Например, обследование людей, рожденных в блокадном Ленинграде в 1941 – 1944 гг., не обнаружило ассоциации между пренатальным голоданием и риском развития ожирения, но голод в Ленинграде длился 28 месяцев, и большинство испытывавших голод в пренатальный период продолжали голодать и после рождения [3].

Наиболее известны исследования, проведенные через 19 и 50 лет после Голландского голода [1, 2]. Все участники исследований родились в указанный период в университетской больнице Амстердама, благодаря чему была детально изучена информация о ходе беременностей и антропометрические данные детей при рождении [4]. Это позволило разделить участников исследования на группы в зависимости от периода гестации, на который пришелся голод. В группу контроля были включены ровесники, родившиеся в других районах страны.

Исследование, проведенное в 19-летнем возрасте, так называемое исследование голландских призывников, продемонстрировало, что влияние голода на развитие ожирения зависит от времени его воздействия. Ожирение встречалось чаще у тех, чьи матери голодали в первые месяцы беременности, и реже – при недостаточном питании матерей в последнем триместре или вскоре после рождения ребенка. Низкокалорийное питание на ранних сроках гестации с последующей нормализацией в поздний период беременности способствовало повышению предрасположенности к ожирению [1].

После публикации «исследования голландских призывников», для более детального изучения влияния голода на ранних этапах гестации, была проведена серия работ на животных моделях.

Было показано, что влияние недостаточного питания в период гестации на потребление пищи, массу тела и ожирение после рождения завит от пола животного и его питания после рождения. Крысы женского и мужского пола от матерей, получавших недостаточное питание в течение первых двух недель беременности, при кормлении стандартной пищей набирали большую массу тела по сравнению с контролем. Однако когда диета менялась на более высокожировую, такая тенденция была характерна только для самцов [5]. В другом исследовании также было продемонстрировано, что у голодавших на ранних сроках гестации самцов крыс, в отличие от самок, увеличивалась масса тела, когда после прекращения грудного вскармливания их кормили высокожировой пищей [6].

Влияние голодания в пренатальном периоде на развитие ожирения у людей повторно было изучено через 50 лет. В исследовании приняли участие 298 человек, чей гестационный или ранний неонатальный периоды совпали во времени с Голландским голодом [2].

Влияние голода на ранних этапах пренатального периода у мужчин и женщин различалось. В возрасте 50 лет масса тела, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ) у женщин, подверженных голоду на ранних сроках гестации, были значительно больше, чем в группе контроля. У мужчин, независимо от сроков гестации, соответствовавших периоду Голландского голода, такая зависимость не наблюдалась. В то же время соотношение окружностей «талия/бедра» было незначительно выше как у мужчин, так и женщин, перенесших голод на ранних сроках гестации, что позволяет предположить перераспределение жира по висцеральному типу [2].

Интересно, что размеры тела при рождении у детей, подверженных голоду, были мало изменены, и наблюдаемая ассоциация между подверженностью голоду на ранних сроках гестации и ожирением у 50-летних женщин не зависела от массы тела при рождении [2].

Люди, подвергшиеся голоду на средних и поздних сроках гестации, имели меньшие массу и длину при рождении, кроме того, во взрослом возрасте у них была выявлена низкая толерантность к глюкозе [4]. Однако и женщины и мужчины, подверженные голоду на средних и поздних сроках гестации, при обследовании в возрасте 50 лет не отличались от контроля по показателям массы тела, ИМТ и ОТ.

Таким образом, недостаточное питание матери в первые месяцы беременности способствовало тому, что их дочери в возрасте 50 лет имели большую массу тела, ИМТ и ОТ в отличие от сыновей, рожденных при тех же обстоятельствах [2], что согласуется с результатами предыдущего «исследования голландских призывников» [1].

Эти противоречивые связи между пренатальным голодом и фетальным ростом – с одной стороны, а также ожирением и толерантностью к глюкозе во взрослом возрасте – с другой стороны еще раз показывают, что недостаточное питание в период внутриутробного развития приводит к различным отсроченным эффектам, которые зависят от времени воздействия. Влияние неблагоприятных внутриутробных факторов вносит вклад в повышение риска развития ожирения и формирования метаболического синдрома во взрослом возрасте.

Следующая группа факторов, оказывающих влияние на риск развития ожирения – антропометрические показатели при рождении. Например, заслуживает пристального изучения взаимосвязь между массой новорожденного и ожирением в дальнейшей жизни. Многие исследования показали, что люди с большей массой тела при рождении или на первом году жизни имеют несколько большую склонность к развитию ожирения во взрослом возрасте [7, 8]. Причем ассоциация между массой тела при рождении и ожирением в дальнейшей жизни не зависит от срока гестации [7, 9].

Однако при изучении подобной взаимосвязи на примере большой когорты британских детей было обнаружено, что масса матери или ее ИМТ во многом объясняют эту ассоциацию. Более того, масса матери или ее ИМТ являются гораздо более значимыми факторами риска развития ожирения у ребенка, чем его собственная масса при рождении [8], что согласуется с результатами исследований Голландского голода [1, 2].

Младенцы, рожденные с низкой массой тела, имеют склонность к абдоминальному перераспределению жира во взрослом возрасте независимо от массы тела, а такое центральное перераспределение ассоциировано с метаболическим синдромом [4, 8, 9]. Причем наиболее склонны к ожирению дети, догнавшие сверстников по антропометрическим показателям в наиболее короткие сроки [8]. Кроме этого, наибольший риск развития инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний отмечен при возникновении ожирения в детском или подростковом возрасте [10].

Все эти данные еще раз подтверждают, что фетальный период является критическим для воздействия факторов, влияющих на риск развития ожирения в дальнейшей жизни.

Постнатальное питание также является одним из подобных факторов. Широко известно, что естественное вскармливание ассоциировано со снижением частоты избыточной массы тела и ожирения в детском возрасте [11]. Например, риск развития избыточной массы тела у детей, находившихся только на грудном вскармливании до 3-5 месяцев, к моменту поступления в школу на 35% ниже, чем у сверстников, переведенных на искусственное вскармливание

в более ранние сроки [12]. В исследовании, в котором анализировались данные братьев и сестер из одних и тех же семей, аналогичное снижение риска было получено в группе девочек [13]. Кроме этого, по результатам метаанализа ряда исследований, было продемонстрировано, что продолжительность грудного вскармливания и риск развития ожирения имеют обратную взаимосвязь, и относительный риск ожирения снижается с 0,81 в 3 месяца до 0,76 в 6 месяцев и до 0,67 в 9 месяцев, после чего этот показатель достигает плато [14].

Эти убедительные данные о преимуществе естественного вскармливания для снижения риска развития ожирения легли в основу рекомендаций по профилактике ожирения Американской ассоциации эндокринологов [15]. Популяризации естественного вскармливания также способствует Всемирная организация здравоохранения, рекомендуя свободное естественное вскармливание по требованию [16]. Однако существуют данные, свидетельствующие, что естественное вскармливание в некоторых случаях также может повышать риск развития ожирения. В отдельных работах было показано, что избыточное естественное вскармливание, приводящее к повышенному энергетическому потреблению, ассоциировано с большим риском развития ожирения в возрасте 6 лет [17]. Аналогично взаимосвязанны ранняя ускоренная прибавка массы тела и риск развития ожирения в дальнейшем [8, 10, 18]. Экспериментальные данные, полученные на животных моделях, поддерживают эту гипотезу. Крысы, ограниченные в пище в период естественного вскармливания, были легче независимо от того, сколько пищи им было доступно в дальнейшем [19], в то время как бабуины, перекармливаемые на естественном вскармливании, были более склонны к ожирению во взрослом возрасте [20].

Неоднократно предпринимались попытки объяснить механизм, как перинатальные факторы могут воздействовать на риск развития ожирения. Известно, что ожирение ассоциировано с более высоким уровнем лептина. Кроме того, у детей, рожденных с низкой массой тела, при хорошей прибавке в течение первого года жизни отмечаются уровни лептина, значительно превосходящие средневозрастные показатели [21]. На основании этого было сделано предположение, что повышенное питание в младенчестве программирует более высокие концентрации лептина по отношению к жировой массе в течение дальнейшей жизни. Эта гипотеза была протестирована при обследовании пациентов в возрасте 13–16 лет, участвовавших в рандомизированных исследованиях, изучавших различные варианты диеты недоношенных с массой при рождении менее 1850 грамм [22]. В одной части исследования пациенты получали либо высококалорийную смесь для недоношенных, либо грудное молоко, а в другой – либо ту же обогащенную смесь, либо стандартную смесь для доношенных. Соответствующая диета давалась ребенку до достижения массы 2000 грамм или выписки домой. В возрасте 13–16 лет у 197 из этих пациентов было проведено исследование соотношения концентрации лептина и жировой массы. Оказалось, что концентрация лептина относительно жировой массы была на 30% выше у детей, получавших высококалорийную смесь, по сравнению с теми, кто был на стандартной диете. Но, несмотря на более высокие концентрации лептина относительно жировой массы, подростки, в раннем возрасте получавшие обогащенную диету, в возрасте 13–16 лет были не толще сверстников [22]. Однако, по данным экспериментальных исследований, программирующее влияние неонатального питания на ожирение может не проявляться до взрослого возраста [23].

Аналогичные данные были полученны на животных моделях. Например, крысы, перекормленные в период естественного вскармливания, имели избыточную массу тела и гиперлептинемию, а также резистентность к лептину в дальнейшей жизни [24], а экспрессия рецепторов к лептину в гипоталамусе у овец, испытывавших пищевые ограничения, была выше, чем при обычном кормлении [25].

Результаты приведенных исследований подтверждают гипотезу, что концентрация лептина зависит от питания в раннем возрасте. Вероятно, это является одним из механизмов, связывающих питание в младенчестве с риском развития ожирения во взрослой жизни. Чем выше концентрация лептина, ассоциированная с большей жировой массой в ранний постнатальный период, тем менее чувствительна обратная связь к лептину в дальнейшем. Развивающаяся резистентность к лептину проявляется нарушением подавления аппетита и повышенным накоплением энергетических запасов, несмотря на высокие концентрации лептина [26, 27].

Изучение механизмов программирования ожирения интересно и перспективно с точки зрения поиска новых эффективных и общедоступных методов борьбы с избыточной массой тела и ожирением. Завершенные к настоящему моменту исследования подверждают влияние перинатальных факторов на риск развития ожирения во взрослой жизни. Однако роль каждого из них и точные механизмы влияния требуют дополнительного изучения. Дальнейшие исследования в этом направлении могут привести к серьезному прорыву в решении проблемы профилактики избыточного веса и ожирения.

Литература

1. Ravelli G.P., Stein Z.A., Susser M.W. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy // N. Engl. J. Med., 1976; 295: P. 349–53.
2. Ravelli A.C.J., van der Meulen J.H.P., Osmond C., Barker D.J.P., Bleker O.P. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally // Am. J. Clin. Nutr., 1999; 70: P. 811–6.
3. Stanner S.A., Bulmer K., Andrès C., et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study // BMJ, 1997; 315: P. 1342–9.
4. Ravelli A.C.J., van der Meulen J.H.P., Michels R.P.J., et al. Glucose tolerance in adults after in utero exposure to the Dutch Famine // Lancet, 1998; 351: P. 173–7.

5. Jones A.P., Simson E.L., Friedman M.I. Gestational undernutrition and the development of obesity in rats // J. Nutr., 1984; 114: P. 1484–92.
6. Jones A.P., Assimon S.A., Friedman M.I. The effect of diet on food intake and adiposity in rate made obese by gestational undernutrition // Physiol. Behav., 1986; 37: P. 381–6.
7. Sorensen H.T., Sabroe S., Rothman K.J., Gillman M., Fischer P., Sorensen T.I.A. Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study // BMJ, 1997; 315: 1137.
8. Parsons T.J., Power C., Manor O. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study // BMJ, 2001, Dec., 8; 323(7325): P. 1331–5.
9. Barker M., Robinson S., Osmond C., Barker D.J.P. Birth weight and body fat distribution in adolescent girls // Arch. Dis. Child., 1997; 77: P. 381–3.
10. Eriksson J., Forsén T., Tuomilehto J., Osmond C., Barker D. Size at birth, fat-free mass and resting metabolic rate in adult life // Horm. Metab. Res. 2002, Feb.; 34(2): P. 72–6.
11. Baranowski T., Bryan G.T., Rassin D.K., Harrison J.A., Henske J.C. Ethnicity, infant-feeding practices, and childhood adiposity // J. Dev. Behav. Pediatr., 1990; 11: P. 234–9.
12. Von Kries R., Koletzko B., Sauerwald T., von Mutius E., Barnert D., Grunert V., von Voss H. Breast feeding and obesity: cross sectional study // BMJ, 1999; 319: P. 147–150.
13. Nelson M.C., Gordon-Larsen P., Adair L.S. Are adolescents who were breast-fed less likely to be overweight? Analyses of sibling pairs to reduce confounding // Epidemiology, 2005; 16: P. 247–253.
14. Harder T., Bergmann R., Kallischnigg G., Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis // Am. J. Epidemiol., 2005; 162: P. 397–403.
15. Prevention and treatment of pediatric obesity: an Endocrine Society treatment guideline based on expert opinion // JCEM, 2008; 93(12): P. 4577–99.
16. World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding.
17. Agras W.S., Kraemer H.C., Berkowitz R.I., Hammer L.D. Influence of early feeding style on adiposity at 6 years of age // J. Pediatr. 1990; 116: P. 805–9.
18. Ong K.K.L., Ahmed M.L., Emmett P.M., Preece M.A., Dunger D.B. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study // BMJ, 2000; 320: P. 967–71.
19. McCance R.A., Widdowson E.M. The determinants of growth and form // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., 1974; 185: P. 1–17.
20. Lewis D.S., Bertrand H.A., McMahan C.A., McGill H.C., Carey K.D., Masoro E.J. Preweaning food intake influences the adiposity of young adult baboons // J. Clin. Invest., 1986; 78: P. 899–905.
21. Jaquet D., Leger J., Tabone M.D., Czernichow P., Levy-Marchal C. High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation // J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, Jun; 84(6): P. 1949–53.
22. Singhal A., Farooqi I.S., O'Rahilly S., Cole T.J., Fewtrell M., Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life // Am. J. Clin. Nutr., 2002, Jun; 75(6): P. 993–9.
23. Lewis D.S., Bertrand H.A., McMahan C.A., McGill H.C., Carey K.D., Masoro E.J. Preweaning food intake influences the adiposity of young adult baboons // J. Clin. Invest., 1986; 78: P. 899–905.
24. Plagemann A., Harder T., Rake A., et al. Observations on the orexigenic hypothalamic neuropeptide Y-system in neonatally overfed weanling rats // J. Neuroendocrinol, 1999: 11: P. 541–6.
25. Dyer C.J., Simmons J.M., Matteri R.L., Keisler D.H. Leptin receptor mRNA is expressed in the ewe anterior pituitary and adipose tissues and is differentially expressed in hypothalamic regions of well-fed and feed-restricted ewes // Domest. Anim. Endocrinol., 1997; 14: P. 119–28.
26. McMillen I.C., Edwards L.J., Duffield J., Muhlhausler B.S. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity // Reproduction., 2006, Mar.; 131(3): P. 415–27.
27. Ahima R.S., Flier J.S. Leptin // Annu. Rev. Physiol., 2000; 62: P. 413–37.

Витебская А.В. к.м.н., зав. научно-организационным отделом ФГУ Эндокринологический научный центр
E-mail: org@endocrincentr.ru