

脂肪重积聚与学龄前儿童代谢异常的关联研究

李小真¹ 樊诗琦¹ 李春刚¹ 严双琴^{1,2} 陶芳标¹

摘要 目的 探讨脂肪重积聚(AR)与学龄前儿童代谢异常的关联。方法 前瞻性队列研究设计,以优生优育队列为基础,5~6岁时采集静脉血检测代谢指标,0~6岁儿童连续测量数据 ≥ 8 次的2022名儿童纳入研究。运用 χ^2 检验和Logistic回归模型对数据进行分析。结果 学龄前儿童代谢异常的检出率为16.9%,AR时点高BMI水平和AR时相提前的儿童学龄前发生代谢异常的风险是正常组的2.59倍和1.82倍。结论 高AR水平和AR时相提前能够增加学龄前儿童代谢异常的患病率。

关键词 脂肪重积聚;学龄前;儿童;代谢异常;队列研究
中图分类号 R 179

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)11-1812-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.11.022

体质指数(body mass index, BMI)是衡量儿童生长发育的一个综合指标,从出生到成年期, BMI 随着年龄的增长呈现出一个变化曲线,即从出生到9月龄左右, BMI 增加到一个最大值,称为婴儿期体脂峰值,然后逐渐下降至最低点,之后缓慢上升至成年期, BMI 在最低点之后的第二次升高的现象称为脂肪重积聚(adiposity rebound, AR), AR 发生的时间称为AR时相, AR时相通常发生在学龄前期(4~6岁)。学龄前儿童的生长发育受年龄、个体发育水平的影响,此期不良的生长状况会持续到儿童后期乃至成年期,增加成年期的患病风险^[1]。学龄前期也是AR发生的关键期,不良的AR特征会对儿童的生长发育产生长期影响。该研究以优生优育队列为基础,以探讨AR与学龄前儿童代谢异常的关联。

1 材料与方法

1.1 研究对象 基于已经建立的马鞍山优生优育

2022-05-18 接收

基金项目:中国疾病预防控制中心妇幼保健中心“母婴营养与健康研究项目”(编号:2020FYH003)

作者单位:¹安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系, 出生人口健康教育重点实验室, 人口健康与优生安徽省重点实验室, 合肥 230032

²马鞍山市妇幼保健院, 马鞍山 243000

作者简介:李小真,女,硕士研究生;

严双琴,女,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: 470862302@qq.com

队列(Maanshan birth cohort, MABC),对2013年5月—2014年9月出生的3273名单胎活产儿,定期随访,学龄前收集儿童静脉血样本2147(65.60%)份进行代谢指标检测。截至2021年5月,同时满足0~6岁连续体格测量数据 ≥ 8 次及学龄前代谢指标者共2022名纳入研究。

1.2 方法

1.2.1 基本信息的收集 填写课题组编制的《母婴健康记录表》和《学龄前儿童健康记录表》,内容包括孕前身高、体质量、文化程度、家庭经济状况、6月龄内喂养方式、每日户外活动时间等,分别在孕期保健和儿童健康检查时由孕妇或儿童主要代养人填写。2~3岁队列儿童身高/高、体质量由妇幼保健专业人员测量,于队列儿童学龄前采集空腹12~14h的静脉血2ml,采用罗氏诊断产品(上海)有限公司提供的试剂测定血糖、胰岛素、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density liprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density liprotein cholesterol, LDL-C)、空腹血糖、胰岛素等代谢指标,同时采用儿童水银柱式血压计测量受试者右上臂肱动脉血压,重复测量3次,每次间隔5min,记录均值。充分沟通后,进行相关信息收集,当面签署知情同意书,研究通过了安徽医科大学生物医学伦理委员会审批(批号:20131195)。

1.2.2 AR的判定 按照同年龄、同性别的 P_{25} 和 P_{75} 进行分类, BMI $< P_{25}$ 为低BMI组, $P_{25} \leq \text{BMI} < P_{75}$ 为正常BMI组, BMI $\geq P_{75}$ 为高BMI组;年龄 $< P_{25}$ 为提前组, $P_{25} \leq \text{年龄} < P_{75}$ 为正常组, 年龄 $\geq P_{75}$ 为延迟组。

1.2.3 代谢异常判定标准

1.2.3.1 血脂异常评定 根据儿童青少年血脂异常防治专家共识中推荐的中国2岁以上儿童青少年血脂异常标准^[2], TC ≥ 5.18 mmol/L 为高胆固醇血症, TG ≥ 1.70 mmol/L 为高TG血症, LDL-C ≥ 3.37 mmol/L 为高LDL-C血症, HDL-C ≤ 1.04 mmol/L 为低HDL-C血症;上述任意一项指标的异常即诊断为血脂异常。

1.2.3.2 胰岛素抵抗(insulin resistance ,IR) 评价
采用稳态模型计算 IR 指数(HOMA-IR) , $HOMA-IR = [空腹胰岛素(mU/L) \times 空腹血糖(mmol/L)] / 22.5$, $HOMA-IR \geq 2.8$ 为 IR^[3]。

1.2.3.3 血压偏高评定 参照标准^[4]收缩压和(或) 舒张压 \geq 同性别、年龄、身高别血压 P_{95} 定义为血压偏高。

1.2.3.4 肥胖评定 根据 WHO《学龄前儿童生长发育标准》测量的3 个年龄段中至少1 次判定为肥胖即纳入肥胖组。参照国际糖尿病联盟对12 岁以上代谢综合征的诊断^[5] ,界定以上任意两项指标异常判定为代谢异常。

1.3 质量控制 课题组工作人员均是经过统一培训的研究生或妇幼保健人员 ,问卷由孕妇和带养人填写后 ,工作人员现场核查 ,发现问题及时纠正。体格测量及实验室指标检测均采用统一的方法和同一批次的仪器。

1.4 统计学处理 资料运用 Epi Data 3.1 软件由专人录入 ,并针对各项设置核对文件 ,双录入原则对结果进行核对、纠错。在 Stata 13.0 统计软件中建立研究对象的 BMI 分式多项式函数的混合效应模型 拟合个体生长轨迹并计算 AR。赤池信息准则(Akaike information criterion ,AIC) 和贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion ,BIC) 用来选择拟合最优的模型 ,AIC 和 BIC 绝对值越小拟合效果越好^[6]。SPSS 23.0 对分类资料进行 χ^2 检验 ,Logistic 回归分析 AR 特征与学龄前儿童代谢异常的关联 ,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的 BMI 生长轨迹建模结果 2 022 名研究对象年龄的分式多项式混合效应模型的拟合优度 ,见表 1。鉴于当 $m = 6,7,8$ 时 ,整体 BMI 轨迹不规则 ,不能够较好地反映儿童 BMI 生长情况 ,本

研究选择的最优模型为 $m = 5$ 。整体 BMI 轨迹的分式多项式混合效应函数为 $Y = 69.43 - 0.02 \times (X^{-2}) + 26.27 \times (X^{-1}) - 83.2 \times (X^{-0.5}) - 16.75 \times \ln(X) + 3.25 \times (X^{0.5})$ 。

2.2 学龄前儿童代谢异常的检出情况 在纳入的 2 022 名儿童中 ,代谢异常的检出率为 16.9% (341 / 2 022) 。血脂异常检出率为 11.3% (228 / 2 022) ,其中 TC 异常的检出率为 7.7% (156 / 2 020) ,肥胖的检出率为 7.0% (132 / 1 881) ,血压偏高的检出率为 4.5% (90 / 2 022) ,HDL-C 的检出率为 3.9% (79 / 2 011) ,IR 的检出率为 2.6% (52 / 2 001) ,TG 异常的检出率为 2.4% (28 / 2 017) ,LDL-C 的检出率为 2.1% (43 / 2 022) 。

2.3 母亲特征、儿童特征与学龄前儿童代谢情况的单因素分析 母亲妊娠期糖尿病与学龄前儿童代谢异常具有显著的统计学关联($P < 0.01$) 。妊娠期高血压、6 月龄内的喂养方式及儿童户外活动时间等因素与学龄前代谢异常之间的关联无统计学意义。见表 2、3。

2.4 AR 特征与学龄前儿童代谢异常的多项式 Logistic 回归分析 多项式 Logistic 回归分析显示 ,高 AR 水平和 AR 时相提前是学龄前儿童代谢异常的危险因素($P < 0.01$) ,低 BMI 水平和 AR 时相延迟与代谢异常之间不存在统计学关联; 调整母亲特征和儿童特征等协变量后 ,上述结果仍然成立。见表 4。

2.5 AR 特征与学龄前儿童血脂异常、IR、血压偏高和肥胖的关联 与 AR 时点正常 BMI 组相比 ,高 BMI 水平组的儿童 ,学龄前期 IR($OR = 4.01$,95% $CI: 1.97 \sim 8.17$) 、血压偏高($OR = 5.87$,95% $CI: 3.30 \sim 10.44$) 和肥胖($OR = 32.30$,95% $CI: 15.44 \sim 67.57$) 的患病风险较高($P < 0.01$) ,与血脂异常之间的差异无统计学意义; 低 AR 水平与各代谢指标的差异无统计学意义; AR 时相提前是学龄前儿童

表 1 2 022 名儿童的 BMI 分式多项式混合模型($n = 2 022$)

项次	模型数	最优混合效应模型年龄的分段式函数								拟合优度		
		X^{-2}	X^{-1}	$X^{-0.5}$	$\ln X$	$X^{0.5}$	X^1	X^2	X^3	对数似然比	BIC	AIC
3	56		√	√	√					-64 292	128 668	128 600
4	70	√	√	√	√					-63 956	128 008	127 931
5	56	√	√	√	√	√				-63 021	126 137	126 060
6	28	√	√	√	√	√	√			-62 868	125 842	125 756
7	8	√	√	√	√	√	√	√		-62 845	125 806	125 711
8	1	√	√	√	√	√	√	√	√	-62 490	125 107	125 004

X: 儿童的年龄(岁)

表2 母亲特征与学龄前期儿童代谢情况的单因素分析 [n(%)]

变量	代谢异常		χ ² 值	P 值
	正常	异常		
妊娠期糖尿病			8.58	<0.01
有	190(76.6)	58(23.4)		
无	1 491(84.0)	283(16.0)		
妊娠期高血压			2.42	0.12
有	96(78.0)	27(22.0)		
无	1 585(83.5)	314(16.5)		
怀孕年龄(岁)			0.62	0.43
<35	1 613(83.3)	324(16.7)		
≥35	68(80.0)	17(20.0)		
孕前 BMI			2.64	0.45
消瘦	370(85.1)	65(14.9)		
正常	1 169(82.8)	242(17.2)		
超重	105(79.5)	27(20.5)		
肥胖	15(78.9)	4(21.1)		
文化程度			0.57	0.97
小学及以下	22(88.0)	3(12.0)		
初中	310(82.7)	65(17.3)		
高中或中专	377(82.9)	78(17.1)		
大专	522(83.3)	105(16.7)		
本科及以上学历	450(83.3)	90(16.7)		

表3 儿童特征与学龄前期儿童代谢情况的单因素分析 [n(%)]

变量	代谢异常		χ ² 值	P 值
	正常	异常		
性别			0.13	0.72
男	856(83.4)	170(16.6)		
女	825(82.8)	171(17.2)		
6月龄内喂养方式			0.30	0.86
纯母乳喂养	816(82.8)	169(17.2)		
混合喂养	671(83.1)	136(16.9)		
人工喂养	194(84.3)	36(15.7)		
喜食食物种类			1.61	0.45
素食	268(81.0)	63(19.0)		
荤食	507(84.2)	95(15.8)		
两者相当	664(83.1)	135(16.9)		
挑食情况			0.90	0.64
挑食	419(83.0)	86(17.0)		
不挑食	287(81.5)	65(18.5)		
一般	733(83.8)	142(16.2)		
每天户外运动时间(h)			0.66	0.72
<0.5	72(81.8)	16(18.2)		
0.5~2	677(82.7)	142(17.3)		
≥2	657(84.0)	125(16.0)		

IR(*OR* = 3.95, 95% *CI*: 1.90 ~ 8.19)、血压偏高(*OR* = 3.17, 95% *CI*: 1.87 ~ 5.38) 和肥胖(*OR* = 26.10, 95% *CI*: 13.28 ~ 51.32) 患病的危险因素, 与血脂异常之间差异无统计学意义; AR 时相延迟与各代谢指标之间差异无统计学意义。

3 讨论

本研究显示, 学龄前儿童代谢异常的检出率为

表4 AR 特征与学龄前儿童代谢异常的 Logistic 回归分析

AR 特征	代谢异常(未调整)		代谢异常(调整 ^a)	
	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) 值	<i>P</i> 值
AR 时点 BMI 水平				
正常组	1.00		1.00	
低 BMI 组	0.98(0.72 ~ 1.34)	0.90	0.97(0.68 ~ 1.39)	0.87
高 BMI 组	2.37(1.82 ~ 3.10)	<0.01	2.59(1.92 ~ 3.52)	<0.01
AR 时相				
正常组				
提前组	1.82(1.40 ~ 2.38)	<0.01	1.82(1.34 ~ 2.47)	<0.01
延迟组	0.89(0.65 ~ 1.21)	0.45	0.94(0.67 ~ 1.33)	0.74

a: 多因素分析, 调整了母亲妊娠期糖尿病、高血压、孕前 BMI、文化程度、性别、6月龄内喂养方式、挑食情况、每日活动时间等

16.9% (341/2 022), 其中血脂异常、血压偏高、肥胖、IR 检出率分别为 11.3%、4.5%、7.0%、2.6%。肥胖检出率与已有研究基本一致(7.87%)^[7], 学龄前儿童血脂异常、血压偏高、IR 的研究较少, 但有研究指出中学生血压偏高率为 11.78%^[8], 学龄期儿童血脂异常的检出率为 14.9%^[9], 学龄前期代谢指标异常的检出率略低于学龄期; 提示学龄前期的代谢异常可能会持续到学龄期。因腰围的差异在幼儿中难以解释, 本研究中未将腰围作为必要条件, 这可能是本研究代谢异常检出率较高的原因之一; 另外研究对象 78.83% (1 594/2 022) 为城区儿童, 城区儿童与农村儿童相比, 户外活动较少且活动形式单一, 可能也是导致代谢异常检出率较高的原因。

本研究 AR 时相的平均年龄为 3.58 岁, AR 时相提前的检出率为 24.9%, AR 时相 ≤ 4 岁的儿童占 40.0%, 比以往报道的 AR 时相更早。挪威的一项母婴出生队列研究的结果指出 AR 时相的发生较晚, 平均年龄为 5.36 岁^[10], 西班牙的一项关于 1 812 名儿童的出生队列研究报道的 AR 时相平均年龄为 4.28 岁^[11]。AR 时相提前是肥胖的潜在预测指标之一^[10], 早期的 AR 特征与青春期 BMI 和脂肪指数增加密切相关。儿童的生长发育是一个连续的过程, 生命早期的变化可能对后期的健康有着重大的影响。AR 时相提前趋势明显, 关注儿童的早期生长发育变化, 制定预防策略可阻止慢性病“井喷”状态的发生。

本研究表明, AR 特征与学龄前儿童代谢异常之间存在显著的统计学关联, 是 IR、血压偏高和肥胖的危险因素。González et al^[12] 发现 AR 时相提前与学龄期儿童更大的腰围、更高的 IR、高 TG 血症和不良代谢评分有关, 提示 AR 提前能预测学龄期儿童的代谢异常风险。Aris et al^[13] 的一项对 1 681 名

儿童的队列研究的结果指出 AR 提前与肥胖、IR 和代谢风险评分密切相关,这一结果与婴儿期 BMI 峰值无关,提示 AR 时相提前是心血管疾病的独立危险因素。儿童肥胖人数的日益增加也提示高水平的 AR 可能是后期代谢异常的一个重要预测指标。

该研究是前瞻性出生队列研究设计,暴露与结果之间方向性明确,研究结果可靠。研究未对幼儿期代谢指标进行检测,不清楚幼儿期代谢异常情况。后期将持续随访,以期深入探讨 AR 特征与儿童青少年乃至成人期代谢异常发生风险的关系。

参考文献

- [1] Kowal M, Kryst Ł, Woronkiewicz A, et al. Time trends in BMI, body fatness, and adiposity rebound among boys from Kraków (Poland) from 1983 to 2010 [J]. Am J Hum Biol, 2015, 27(5): 646-53.
- [2] 中华医学会儿科学分会儿童保健学组,中华医学会儿科学分会心血管学组,中华儿科杂志编辑委员会. 儿童青少年血脂异常防治专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(6): 426-8.
- [3] Matthews D R, Hosker J P, Rudenski A S, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [J]. Diabetologia, 1985, 28(7): 412-9.
- [4] 范 晖,闫银坤,米 杰. 中国 3~17 岁儿童性别、年龄别和身高别血压参照标准 [J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(5): 428-35.
- [5] Zimmet P, Alberti K G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report [J]. Pediatr Diabetes, 2007, 8(5): 299-306.
- [6] Aris I M, Rifas-Shiman S L, Li L J, et al. Pre-, perinatal, and parental predictors of body mass index trajectory milestones [J]. J Pediatr, 2018, 201: 69-77. e8.
- [7] 王付曼,姚 屹,杨 琦. 中国七个城市学龄前儿童消瘦、超重和肥胖状况的队列研究 [J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(5): 522-6.
- [8] 陈咏梅,范明明. 开封市中学生超重肥胖与血压偏高的关联 [J]. 中国学校卫生, 2022, 43(2): 300-3.
- [9] 范 奕,陈 婷,程慧健,等. 江西省 6~17 岁儿童青少年血脂水平 [J]. 中国学校卫生, 2021, 42(5): 772-5.
- [10] Vollrath M E, Hampson S E, Péneau S, et al. Child temperament predicts the adiposity rebound. A 9-year prospective sibling control study [J]. Plos One, 2018, 13(11): e207279.
- [11] Estevez-Gonzalez M D, Santana D P A, Henriquez-Sanchez P, et al. Breastfeeding during the first 6 months of life, adiposity rebound and overweight/obesity at 8 years of age [J]. Int J Obes (Lond), 2016, 40(1): 10-3.
- [12] González L, Corvalan C, Pereira A, et al. Early adiposity rebound is associated with metabolic risk in 7-year-old children [J]. Int J Obes (Lond), 2014, 38(10): 1299-304.
- [13] Aris I M, Rifas-Shiman S L, Li L, et al. Patterns of body mass index milestones in early life and cardiometabolic risk in early adolescence [J]. Int J Epidemiol, 2019, 48(1): 157-67.

Study of the association between adiposity rebound and metabolic abnormalities in preschool children

Li Xiaozhen¹, Fan Shiqi¹, Li Chungang¹, Yan Shuangqin^{1,2}, Tao Fangbiao¹

(¹Dept of Maternal, Child & Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University Ministry of Education Key Laboratory of Health of New-born Population, Anhui Provincial Key Laboratory of Population Health & Eugenics, Hefei 230032; ²Maternal and Child Health Care Center of Maanshan, Maanshan 243000)

Abstract Objective To investigate the association between adiposity rebound and metabolic abnormalities in pre-schools. **Methods** A prospective cohort study was designed on the basis of the Maanshan birth cohort. Venous blood samples were collected at 5 to 6 years of age to detect metabolic indicators. 2022 children aged 0 to 6 years with ≥ 8 consecutive measurements were enrolled. χ^2 test and Logistic regression model were used to analyze the data. **Results** The detection rate of abnormal metabolism in preschool children was 16.9%, and the risk of metabolic abnormalities in preschool children with high BMI level at the AR time point and earlier AR time phase was 2.59 and 1.82 times that of the normal group respectively. **Conclusion** High AR level and earlier AR phase can increase the prevalence of metabolic abnormalities in preschool children.

Key words adiposity rebound; preschool; child; metabolic abnormality; birth cohort study