

ВРЪЗКА МЕЖДУ МАЛКИТЕ РАЗМЕРИ ПРИ РАЖДАНЕ И НЯКОИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА РАННИЯ ПУБЕРТЕТ

В. Йотова

Key words: *small for gestational age (SGA), adrenarche, early puberty, fat mass*

Интересът към родените малки за гестационната си възраст (МГВ) деца се увеличи неимоверно след формулирането, публикуването и неизменното потвърждаване в последващи изследвания на хипотезата на Баркър за феталния произход на сърдечносъдовите и метаболитните заболявания (1). МГВ децата представляват естествен модел за проучване на тази хипотеза, особено тези неизменни в различни популации 10-11%, които остават ниски на ръст и не навакват с възрастта (2). Успоредно с натрупване на данни относно наличните промени с възрастта, се появиха проучвания, съобщаващи за по-изразено адренархе и по-ранен пубертет при родените МГВ деца (3). Налице е разминаване на данните от южните части на Европа, където се установява по-ранен пубертет (4) и северните нации, където не се установяват разлики (5). Наши предишни проучвания при млади възрастни, току що завършили растежа си, дадоха косвени ретроспективни данни за по-ранен пубертет при родени МГВ доносени деца от едноплодни бременности (6).

Цел на настоящата работа е да се проучат зависимостите между малките размери при раждане, постнаталното навакване в растежа и пубертетното развитие, както и възможната роля на общата и абдоминалната мастна маса в тези процеси.

*Кат. по педиатрия и мед. генетика
Медицински университет - Варна*

Relationship between the small size at birth and some characteristics of early puberty

V. Iotova

The interest towards children born small for gestational age (SGA) after the publishing of Barker's fetal origins hypothesis, routes in the possibility to study them as a natural model. The current study aims to evaluate the relationships between the small size at birth, postnatal catch-up growth as well as the possible role of the abdominal fat tissue. A total of 98 healthy peripubertal children (55 born SGA and 43 born AGA), mean age 10.34 ± 0.3 years, were studied by means of an interview, clinical and anthropometric measurements, as well as hormonal and biochemical assessment. Results. Over 80% of girls and 45% of boys expressed at least 1 pubertal feature, without significant differences depending on size at birth among girls and a slight prevalence of pubertal AGA boys. There was also increased share of pubarche among the SGA born participants. Significantly more SGA boys show presence of central puberty (increased testicular size) - 53.8% vs. 25.0%, $p=0.04$. Size at birth influenced estradiol and testosterone levels. Multilogistic regression showed significant negative influence on testosterone level of weight at birth ($p=0.028$), actual height ($p=0.013$), catch-up growth ($p=0.045$) and positive of waist circumference ($p=0.008$). In conclusion, current data confirm the peculiar characteristics of adrenarche and early puberty among the born SGA children, in conjunction with their increased risk profile. It underlines the need of prevention.

УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ

Представеният анализ е част от мащабно проучване тип случай-контрола относно влиянието на малките размери при раждане върху основни кардиометаболитни и кардиоренални рискови фактори в перипубертетна възраст. Проучването е оценено и е получило разрешение за провеждане от Етичната комисия на МБАЛ "Св. Марина", Варна.

През 2000-2001 г. са прегледани Известията за раждане на всички деца, родени във Варна през 1991 г., общо **4630** на брой. От тях **268** са дефинирани като малки за гестационната си възраст (МГВ), което представлява **5,8%** от всички новородени. Използвани са границите за дефиниция, изведени от предишното наше проучване, проведено през 2000 г. (6), отговарящи на тегло и/или дължина при раждане под 2,3 SDS за кохорта новородени през 1980-82 г. от същия регион, отговарящи на същите условия /Табл. 1/.

Табл. 1. Граници за дефиниция на раждане с малки размери (6).

	Тегло (g)	Дължина (cm)
Момчета	2760	47,7
Момичета	2570	47,5

Чрез писма, контакт с педиатри и телефонни разговори са издирени **129 (48,1%)** от децата. Всички са поканени да участват в изследването. Общо **55 деца** (28 момичета и 27 момчета) и техните семейства са приели участие, като родителите са подписали Информационно съгласие.

Всяко семейство е помолено да покажи и доведе в деня на изследването дете на същата възраст и от същия пол, без роднинска връзка, но за препоръчване, от същото училище (квартал). Това е направено с цел максимално контролиране за постнатални модифициращи фактори (confounding factors) от околната среда. Най-важното условие за тяхното включ-

ване, освен липсата на тежки инвалидиращи заболявания, е раждане с размери, адекватни на гестационната възраст (АГВ, дължина и/или тегло при раждане >2,3 SDS). Включили са се **43 деца** и техните семейства, родени АГВ (27 момичета и 16 момчета). Така, общият брой участници е **98**, на средна възраст 10,34±0,33 г.

Всички семейства са поканени за структурирано интервю (анкета) и стандартизирано антропометрично измерване. Ръстът е измерван с точност до 0,1 cm на Harpenden стадиометър, а теглото – с точност до 10 g на везна SECA. С помощта на калипер Holtain са измервани кожни гънки, а с неогъваема лента SECA – коремна обиколка. Оценена е латералност.

Всички измервания са извършвани от дясната страна на тялото с точност до 0.1 mm.

Извършен е клиничен преглед, с измерване на пулс и кръвно налягане. Пубертетното развитие е оценено по скалата на Tanner (1 до 5-ти ст.), а при момчета обемът на тестисите е оценяван с помощта на орхидометъра на Prader.

От еднократна кръвна проба са изследвани множество хормонални и метаболитни параметри, много от които за първи път у нас (КГ, серумен инсулин, НОМА-IR, адипонектин, серумни липиди - общ холестерол (ОХ), триглицериди (Тг), HDL-холестерол, LDL-холестерол (LDL-x), възпалителните маркери IL-6 и TNFα и др).

РЕЗУЛТАТИ

По-голяма част от изследваните момичета са проявили поне един пубертетен признак в сравнение с момчетата /Табл. 2/.

При момчетата не се откриват разлики според размерите при раждане, докато при момчетата относителният дял на родените АГВ с пубертет преобладава.

Проведена е оценка според отделните прояви на пубертетно развитие (телархе, пубархе, гонадархе). Докато в наличието на **телархе** няма разлика според размерите при раждане (p=0,74), **пубархето** е по-често сред родените МГВ момчета и мо-

КЛИНИЧНА МЕДИЦИНА

Табл. 2. Относителен дял на проявяващите поне един пубертетен признак деца според МГВ/АГВ статуса.

	момчета			момичета		
	МГВ	АГВ	p	МГВ	АГВ	p
В пубертет	31,3%	55,6%	0,051	85,7%	77,8%	n. s.
Общо	46,5%			81,9%*		

*p<0.0001, момичета спрямо момчета

мичета (75,7% с/у 69,6%). При момчетата несигнификантната разлика е на фона на **сходни** ИТМ и %ТМ, но сигнификантно по-нисък ръст (1.40 с/у 1.44, p=0,032).

по-високо, както и на DHEA-S и кортизол, а нивото на SHBG е по-ниско /Табл. 3/.

Анализът според това дали е наличие или не централен пубертет (определен

Табл. 3. Хормонални нива на тестостерон (nmol/l), кортизол (nmol/l), DHEA-S (µg/dl) и SHBG (nmol/l) според размерите при раждане при момчета.

	Тестостерон ± SD	Кортизол ± SD	Кортизол ± SD	SHBG ± SD
Ср. с-ст	0.44±0.5	845.7±374.2	120.0±155.5	103.9±27.7
N	25	26	26	20
Ср. с-ст	0.27±0.13	796.67±410.4	53.2±34.5	109.6±51.8
N	16	15	15	13
Ср. с-ст	0.38±0.43	827.8±346.9	95.6±128.8	106.2±38.3
N	41	41	41	33
Медиана	0.24	740.0	66.0	109.4

Няма разлика в настоящия тестискуларен обем на изследваните момчета – **МГВ с/у АГВ** - ЛТ 3,77±1,8 с/у 3,13±1,3 ml, ДТ 3,52±1,7 с/у 2,84±1,5 ml (p=0,199). Нивото на тестостерон (Т) при родените МГВ е

като наличие на поне 1 тестис с обем>3 ml) открива повече МГВ момчета, които отговарят на този критерий – **53,8%** с/у **25,0%** родени АГВ момчета (p=0.041).

На Табл. 4 се вижда, че това се случва при по-ниски ръст и тегло на родените

Табл. 4. Сравнение на тестискуларен обем, телесни и хормонални параметри според размерите при раждане (МГВ/АГВ) и наличието на централен пубертет.

		ДТ (ml)	ЛТ (ml)	Ръст (m)	Тегло (kg)	ИТМ (kg/m ²)	DHEA-S (mg/dl)	Кортизол (nmol/l)	SHBG (nmol/l)	Т (nmol/l)
МГВ	Ср. с-ст	4.75	5.00	1.39 14 0.05	32.86 14 5.25	17.14	176.9	777.14	98.89	0.60
	N	14	14			14	14	14	11	13
	SD	1.3	1.7			2.7	195.8	302.9	27.8	0.06
АГВ	Ср. с-ст	5.00	5.00	1.48* 4 0.05	40.68[^] 4 7.43	18.63	70.3	827.50	97.76	0.25
	N	4	4			4	4	4	4	4
	SD	0.82	0.82			2.8	10.6	308.3	47.8	.06
Общо	Ср. с-ст	4.81	5.00	1.41 18 0.06	34.60 18 6.48	17.47	153.2	788.33	98.59	0.52
	N	18	18			18	18	18	15	17
	SD	1.19	1.55			2.70	177.2	295.6	32.3	0.05

*p=0.009; ^p=0.014

Табл. 5. Разлики според наличието на изолирано пубархе и размери при раждане в перипубертетна възраст.

	ТегР (kg) SD	ИТМ (kg/m ²)SD	ОТ (cm) SD	ОХ (cm) SD	Съотн. ОТ/ОХSD	Съотн. ОТ/PSD	%ТМ %SD	ММ (kg) SD
МГВ	2.517 0.763	18.19 2.21	57.9 4.5	71.5 4.4	0.81 0.01	0.44 0.05	25.7 4.6	8.3 1.9
АГВ	3.283 0.548	14.65 1.05	50.3 3.7	62.7 2.3	0.80 0.08	0.37 0.01	15.6 2.6	4.3 1.0
<i>p</i>	0.075	0.066	0.085	0.037	<i>n.s.</i>	0.067	0.029	0.034

„малки” момчета, но при по-високи тестостерон (Т) и DHEA-S.

Анализът на многобройни параметри според наличие (n=6) или не (n=88) на *изолирано пубархе (адренархе)* показва сигнификантна разлика в настоящия ръст, **по-нисък** при децата с изолирано пубархе (1,35±0.05 c/y 1,42±0.07 m, p=0,02), и количеството безмастна маса, **по-малко** при децата с пубархе (23,5±2,3 c/y 27,0±3,5 kg, p=0,018). На Табл. 5 се вижда, че МГВ децата с изолирано пубархе имат значимо по-лоши телесни параметри в сравнение с АГВ децата с пубархе.

При линеарен регресионен анализ в общата група изследвани на фактори, свързани с пубертетното развитие, при момчетата естрадиолът зависи сигнификантно от:

- ❖ Дължината при раждане ($\beta=0.340$; $p=0.016$);
- ❖ Телархе ($\beta=0.736$; $p<0.0001$);
- ❖ Обиколка на талия (ОТ) ($\beta= -0.272$; $p=0.058$).

ОТ е с отрицателен знак – т. е. колкото е по-голяма, толкова естрадиолът е с тенденция към понижаване. При анализ според МГВ/АГВ принадлежността се оказва, че *ТегР, актуалният ръст и особено ОТ* ($\beta=12.401$) при АГВ момчетата оказват пряко пропорционално влияние върху наличието на телархе, докато при МГВ момчетата това са *актуалният ръст, безмастната маса и наличието на наваксващ растеж (catch-up)*.

При момчетата от значение за нивото на **тестостерона** са:

- ❖ Дължината при раждане ($\beta=1.618$; $p<0.0001$);

- ❖ Актуалният ръст ($\beta=-0.355$; $p=0.001$);
- ❖ ОТ ($\beta=1.796$; $p<0.0001$);
- ❖ %ТМ ($\beta=-1.699$; $p<0.0001$);
- ❖ Наваксващ растеж ($\beta=-0.570$; $p<0.0001$);
- ❖ МГВ/АГВ статусът, т.е. тестостеронът е по-висок при родените по-малки ($\beta= -1.33$; $p<0.0001$).

Данните са разнопосочни - от една страна, Т се увеличава с *дължината при раждане и ОТ, а от друга - намалява при наличие на наваксващ растеж, по-висок актуален ръст и по-голям процент телесни мазнини*. Поради това проверихме разликата според размерите при раждане. При родените АГВ тестостеронът корелира обратно пропорционално с **теглото при раждане** ($\beta=-0.526$, $p=0.043$) и **DHEA-S**. Зависимостите при родените МГВ момчета са представени на Табл. 6.

Видно е, че при логистичен регресионен анализ влияние оказват много от характеристиките на растежа (АР, ОТ, catch-up растеж, ТегР и ДР, както и фактори, свързани с хормоналната секреция (SHBG). Налице е и връзка на по-висок тестостерон с по-нисък %ТМ.

ОБСЪЖДАНЕ

Изследваната от нас група деца е репрезентативна за ранните фази на пубертетното развитие.

При приетите в Европа физиологично начало след 8 г. при момчета и след 9г. при момчета е очевидно, че изследваните от нас МГВ/АГВ деца са с нормално начало на пубертет.

Табл. 6. Резултати от логистичен регресионен анализ (*backward analysis*) върху резултатите само на родените МГВ момчета.

Модел а, b	коефициенти			t	p
	B	SE	Beta		
(Constant)	-23.427	2.275		-10.296	0.009
ТегР	-2.338	0.399	-0.419	-5.855	0.028
ДР	55.475	4.132	1.020	13.426	0.006
Акт. ръст	-0.445	0.050	-0.627	-8.833	0.013
SHBG	-0.012	0.001	-0.611	-11.148	0.008
кортизол	0.000	0.000	-0.268	-3.255	0.083
ОТ	0.140	0.012	1.439	11.203	0.008
Наваксащ растеж	-0.602	0.132	-0.309	-4.560	0.045
%ТМ	-0.130	0.010	-1.524	-13.116	0.006

а. зависима величина: тестостерон; б. Избирани са само случаите, определени като МГВ.

Поради срезовия дизайн на изследването не могат да се правят прогнози относно хода на пубертета, а само относно неговото начало. Не може да се оцени и растежа по време на пубертета. Други автори в лонгитудинални проучвания доказват, че раждането с малки размери асоциира с по-ранен пубертет и по-малко израстване по време на пубертета (7). Ръстът при раждане и ИТМ при раждане и по време на цялото детство имат значение за началото и обема на пубертетния растеж (7).

Налице са физиологични разлики по пол със значимо повече момчета, отколкото момчета, навлезли в пубертета. Пубархето при родените МГВ е по-изразено, макар че не достига сигнификантност. Макар че родените АГВ с поне един пубертетен признак са повече и че няма разлика в средния обем на тестисите, нивата на тестостерон, кортизол и ДНЕА-S при тях са по-ниски, отколкото при родените МГВ.

Резултатите показаха, че при значимо по-малки ръст и тегло МГВ момчетата имат по-високи ДНЕА-S и тестостерон. Сред ниски (без постнатален catch-up) МГВ (n=76) и АГВ (n=52) деца Lazar и съавт. намират пубертет, започващ и протичащ в нормални граници и за момчета, и за момичета (8).

Децата с налично изолирано пубархе, които са родени МГВ, са очевидно **по-пълни, с по-високо съдържание на телесни и особено абдоминални мазнини** на 10 год. възраст от връстниците си, родени АГВ, които също демонстрират изолирано пубархе. В проучването на Neville и съавт. (9) общо 91% от децата с прематурно пубархе са имали изразен catch-up на тегло след раждането и основно са били с наднормено тегло, както и родени МГВ или недоносени. Според Ong и съавт. (10) постнаталното наваксване в растежа и съпътстващата повишена инсулинова секреция и IGF-1 продукция водят до по-ранно и по-изразено адренархе. Дали адренархето (и по-специално повишаването на ДНЕА-S) има някакво значение за бъдещия метаболитен риск, е въпрос, на който нито нашето проучване, нито литературата все още не могат да отговорят.

Изненадваща беше обратно пропорционалната връзка на естрадиола с ОТ. Когато в модела се въведат размерите при раждане, обаче, всичко се подрежда – при АГВ момчетата освен ТегР, актуалният ръст и абдоминалното затлъстяване са от основно значение, докато при МГВ момчетата водещи са по-малката дължина при раждане, наваксащия растеж и индекса на безмастната маса. Да-

ните от мащабното проучване ALSPAC във Великобритания намират най-значимо влияние върху настъпване на менархе преди 12 г. възраст на наддаването от 0 до 9 месечна възраст и по-голямата измерена чрез DXA мастна маса (10). В проучването на Lazar (8) момичетата са постигнали менархе на $12,6 \pm 1,6$ с/у $13,0 \pm 1,4$ г при АГВ момичетта. Началото и продължителността на пубертета са еднакви и нормални по време, но при сигнификантно по-ранно менархе при МГВ момичетата ($p < 0,01$, ANOVA).

Според нашите данни децата, родени АГВ, имат по-голямо общо количество мазнини (11). Голямото проучване DONALD (12) стига до извода, че телесните мазнини не са критични за началото, а по-скоро за по-бързото протичане на пубертета. Очевидно децата в нашето проучване се подчиняват на „правилата“ в хода на пубертета, но само при отчитане на размерите при раждане (13).

При момчетата има повече и по-разнопосочни влияния, но ние се интересуваме преди всичко от родените МГВ. Особеностите при тях могат да се обобщят така: родените по-дребни предимно на тегло МГВ момчета без наваксващ растеж, с по-голяма ОТ в перипубертетна възраст, както и с по-нисък актуален ръст имат тенденция към по-висок тестостерон (по-напреднал пубертет). Корелацията на по-високия тестостерон с по-нисък %ТМ е също известна закономерност на мъжкия пубертет и очевидно тя е налице и при родените МГВ момчета. За разлика от други автори (14), не открихме никакви аномалии (хипоспадии, фимози, криптохидизъм) при изследваните. По-изразената секреция на тестостерон при родените МГВ приемаме за приспособителна реакция – настъпването и на фона на нормален, а не намален актуален ръст и нормален тестикуларен обем говори за липсата на патология. Резултатите на Jenssen и съавт. (14) при 18 г. датски мъже с доказана *in utero* фетална рестрикция в III-я триместър (чрез УЗ) също не от-

криват разлики спрямо контроли в обема и УЗ морфология на тестисите, както и в секрецията на тестостерон и гонадотропини (LH, FSH – базални нива, урина екскреция и 24-часов секреторен профил) според размерите при раждане.

Според хипотезата на Баркър репродуктивността е по-важна за съществуването на вида, което се възприема като биологичен смисъл за възникването на пубертет в по-ранна възраст от останалата популация (15) или, макар и в нормална възраст, като относително по-ранен на фона на общо по-малките размери на родените МГВ. Има и доказателства в тази посока – Painter и съавт. (16) откриват, че изложените *in utero* на Датския голям глад по време на Втората световна война жени са репродуктивно по-успешни – те започват репродукция по-рано, имат повече деца и близнаци и по-рядко са останали без поколение от жените, родени по същото време, но неизложени на фетален глад. Мъжете са еднакво успешни в своята репродукция. Обобщено, нашите данни не потвърждават съобщеното от южно-европейски нации по-ранно по възраст съзряване сред родените МГВ, вкл. и след прематурно пубархе (17), но дават неоспорими доказателства за значимо по-малки телесни размери при превес на мастна тъкан и по-лош метаболитен риск профил на прага на пубертета.

В заключение, настоящото проучване за първи път у нас съобщава подробни данни относно началното пубертетно развитие на родените МГВ деца в съпоставка с техни връстници, родени адекватни за гестационната си възраст. За първи път са изследвани нива на полови стероиди и маркер за адренархе (DHEA-S) при 10 год. деца, съпоставени с размерите при раждане. Откритите закономерности очертават предпоставките за влошен риск профил на родените МГВ още на тази възраст, както и необходимостта от ранна превенция.

КНИГОПИС

1. Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab* 2002, 13(9): 364-8.
2. Albertsson-Wikland K, J Karlberg. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1997, Suppl 423: 193-95
3. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(12): 4739-41
4. Ibanez L, Jimenez R, De Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006, 117(1): 117-21
5. Hokken-Koelega AC. Timing of puberty and fetal growth. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002, 16(1): 65-71
6. Йотова В. Ефект от ниските тегло и ръст при раждане върху постнаталния растеж и някои маркери на повишен кардиоваскуларен и метаболитен риск у юноши. Дис. «Доктор». София, 2002 г.
7. Luo ZC, Cheung YB, He Q, Growth in early life and its relation to pubertal growth. *Epidemiology* 2003; 14(1): 65-73
8. Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O et al. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *Eur J Endocrinol* 2003, 149, 425-32
9. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child* 2005, 90: 258-61
10. Ong K. Adrenal function of low-birthweight children. *End Dev* 2005; 8: 34-53
11. Йотова В. Общо и абдоминално затлъстяване – пре и постнатални влияния. Значение за повишения
- рисков профил от детска възраст. Дис. за присъждане на научна степен «Доктор на науките». Варна, 2012 г.
12. Buyken AE, Karaolis-Danckert N, Remer T. Association of prepubertal body composition in healthy girls and boys with the timing of early and late pubertal markers. *Am J Clin Nutr* 2009, 89: 221-30
13. Veening MA, van Weissenbruch MM, Roord JJ, Delamarre-van der Waal HA. Pubertal development in children born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1497-1505
14. Jensen RB, Vielwerth S, Larsen T et al. Pituitary-gonadal function in adolescent males born appropriate or small for gestational age with or without intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(4): 1353-57
15. Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 814-17
16. Painter RC, Rosenboom TJ, van Montfrans GA, et al. Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Soc Nephrol* 2005, 16: 189-94
17. Ibanez L, Jimenez R and De Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006, 117(1): 117-21

Адрес за кореспонденция:
доц. д-р Виолета Йотова
Катедра по педиатрия и
медицинска генетика,
МБАЛ “Св. Марина”
бул. “Хр. Смирненски” 1,
Варна 9010
e-mail: iotova_viol@abv.bg