

儿童脂肪重积聚时相提前状况及其对代谢风险因子的影响

曹慧 严双琴 陶芳标

【摘要】 世界范围内脂肪重积聚(AR)时相均有提前的趋势,且 AR 时相提前对儿童健康有广泛影响,尤其能增加代谢风险的发生,但具体的作用机制尚不明确。代谢性疾病不仅在成年人期普遍出现,且其异常多始于儿童。在童年早期发现代谢风险因子及其预测因素,则可将成年期疾病防治关口前移。本文就世界范围内 AR 时相提前的现况及其影响因素、代谢性疾病早期发现及预防的意义、AR 时相提前对儿童代谢风险因子的影响以及相关的机制作一综述,以提高公众对 AR 时相提前危害的认识,为预防与控制生命历程中的代谢综合征的发生提供一个新的视角。

【关键词】 儿童; 人体质量指数; 代谢综合征 X; 脂肪重积聚

基金项目: 国家自然科学基金(81602872)

Early adiposity rebound: prevalence and the effect on metabolic risk in children Cao Hui*, Yan Shuangqin, Tao Fangbiao. *Department of Health Care, Maternal and Child Health Care Center of Maanshan, Maanshan 243000, China

Corresponding author: Tao Fangbiao, Email: fbtao@126.com

【Abstract】 The timing of the adiposity rebound (AR) gradually shifted to earlier ages throughout the world; early AR has a great effect on children's health, especially is possible associated with the development of metabolic disease for life, while the special mechanism isn't very clear. Metabolic diseases (MD) are common in adults, and the establishment of MD is the result of pathological chronic processes that can start in early life stages. If the metabolic risk factors and its predictive factors can be found in early childhood, it can bring forward the prevention and control of adult diseases. This paper is a review of the prevalence of early AR around the world, the factors that influence the timing of the AR, the significance of early detection and prevention of MD, the associations between timing of AR and metabolic risk in children and explored the possible mechanism. It aims to raise public awareness about the harm of early AR and provide new perspective to prevent and control of the metabolic syndrome.

【Key words】 Child; Body mass index; Metabolic syndrome X; Adiposity rebound

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81602872)

儿童 BMI 在 1 岁内快速增加,随后逐渐下降,通常在 6 岁左右达到最低点^[1],然后再次增加,持续整个童年期。BMI 在最低值后的第 2 次升高的现象称为脂肪重积聚(adiposity rebound, AR)。AR 发生时间又称 AR 时相,近年来研究发现,AR 时相有提前趋势^[2-3],且 AR 时相提前是青春发育提前和肥胖潜在危险的预测指标之一^[4-5],能增加成年人心血管疾病和代谢综合征(metabolic syndrome, MS)发生的风险^[6-7]。随着儿童肥胖在全球范围的日益流行,类似成年人代谢紊乱特征的代谢风险因子的聚集状态也越来越多见于儿童群体,显著增加成年后心血管疾病、糖尿病的发生风险。

一、世界范围内儿童 AR 时相有提前趋势

法国的相关研究显示,在 1960 年之前出生的儿童,AR 发

生年龄小于 5.5 岁的不足 30%,而在 1991 年出生的雅芳队列研究中的儿童,AR 发生年龄小于 5.1 岁的已达 37%^[8]。2000 年 5 月的一项出生队列研究同样提示了 AR 时相提前的长期趋势,AR 时相较以往报道的平均年龄(5~7 岁)提前近 2 岁,而且发生较早(5 岁之前)儿童的比例也在增加^[9]。2012 年,男童 AR 发生的平均年龄是 5 岁,而女童 AR 发生的平均年龄是 4 岁^[10]。2014 年, Koyama 等^[6]对出生在 1995—1996 年的儿童进行为期 12 年的随访,结果发现 AR 发生年龄 ≤2、3、4、5、≥6 岁者分别为 9%、10%、25%、27%、29%。目前,国内建立在大规模人群调查的数据尚不多见。2012 年,熊锡等^[11]研究发现,广州男童约在 5.3 岁、女童 6.2 岁 BMI 降至最低。

处于不同 BMI 百分位数的儿童 AR 发生年龄也不同, BMI 百分位数越高, AR 发生年龄就越早。有学者分别在 1983 和 2010 年对 3~18 岁的男童和女童进行研究,与 1983 年相比,2010 年儿童 AR 时相提前,这种现象不仅发生在 BMI 第 85 百分位数儿童,而且在第 50 和 15 百分位数儿童中有同样的趋势(表 1)^[2-3]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.09.018

作者单位: 243000 马鞍山市妇幼保健院保健部(曹慧、严双琴);安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系 人口健康与优生安徽省重点实验室(陶芳标)

通信作者: 陶芳标, Email: fbtao@126.com

表 1 1983 与 2010 年不同 BMI 百分位数儿童脂肪重积聚年龄变化情况(岁)

BMI 百分位数	男童			女童		
	1983 年	2010 年	每 10 年差值	1983 年	2010 年	每 10 年差值
P_{15}	7.67	6.42	0.46	7.42	5.33	1.34
P_{50}	7.50	5.25	0.83	7.42	3.0	2.59
P_{85}	6.58	<3.0	1.32	7.25	<3.0	4.25

二、AR 时相提前的影响因素

目前研究显示除了遗传因素外,早期生活方式、喂养方式及生长模式均可能对 AR 时相产生影响。体力活动缺乏不仅在成年期有不断增加,在儿童和青少年也有不断增加的趋势。尽管没有充分证据显示 AR 发生较早儿童比发生较晚儿童更习惯于久坐,但是活动水平较低和看电视较长都与儿童期 AR 阶段的体脂含量相关联。有研究显示,无论是在儿童期还是青少年期,看电视时间和 BMI 呈剂量-反应关系,与每天看电视时间短(<1 h)的儿童相比,看电视时间适中(1~3 h)、长(>3~5 h)、超长(>5 h)组的女童 BMI 分别增加 0.24、0.34、0.36 kg/m²,男童 BMI 分别增加 0.19、0.32、0.36 kg/m²,提示看电视时间增长能增加儿童期的 BMI^[12]。西澳大利亚孕期出生队列 [The Western Australian Pregnancy Cohort (Raine) Study] 研究显示,早期婴儿的喂养对 AR 时相以及 AR 发生时 BMI 值都是非常重要的,且婴儿喂养和 BMI 的关系一直持续到 14 岁^[13]。另有研究显示,较长的纯母乳喂养时间与婴儿期较早出现的 BMI 峰值有关^[14],婴儿出现峰值时的 BMI 大小与 AR 发生的时间呈正相关($r=0.76$)^[15]。然而,目前有关母乳喂养与 BMI 关系的研究报道结果不同,也有学者提出 6 个月内的母乳喂养并没有延迟 AR 的年龄^[4]。但是在这些研究中,并没有将潜在的基因考虑在内,并不清楚是否 BMI 相关的基因因素能够调节母乳喂养和 AR 的关系。仅有的研究显示,短期的母乳喂养(至少 1 个月)可调节体脂量和肥胖相关基因位点变异和肥胖指标之间的关系^[16],提示母乳喂养和遗传变异交互作用可能对肥胖指标产生影响。张美仙等^[17]研究分析了相关基因位点与生活行为因素对儿童肥胖的联合作用,结果显示,FTO rs9939609 与吸烟饮酒、运动(业余体育活动和静态行为)及膳食习惯(蛋白质饮食和果蔬)等生活行为因素均有一定程度的交互作用,因此提示,即使对于具有肥胖基因的个体,健康的生活方式对肥胖的预防仍具有重要意义。

三、代谢性疾病早期发现及预防具有显著的现实意义

目前,肥胖和相关的代谢性疾病是全球残疾和死亡的主要原因。MS 强调多种代谢异常聚集对健康的危害。研究证实,代谢性疾病不仅在成年期普遍出现,且其异常多始于儿童^[18]。20 世纪 90 年代以来,全国儿童肥胖率全面上升,随之,儿童人群中高血压、血脂异常、脂肪肝、高血糖等心血管病的危险因素也呈日益严重的流行趋势。考虑到年龄和发育对儿童代谢水平及人体测量指标的影响,对 10 岁以下儿童暂不诊断 MS,但提出心血管疾病危险因素异常界值,便于及早发现代谢异常,及早干预。儿童期代谢性疾病风

险因子能够预测成年期代谢性疾病和 2 型糖尿病的发生概率。若不采取有效防治措施,以阻止庞大数量的高危儿童成为成年人慢性病的后备军,未来 10~20 年,我国心血管疾病将不可避免地出现失控的“井喷”状况,并加重目前沉重的慢性病负担^[19]。因此,针对慢性病的早期防治已成为迫在眉睫的公共卫生工作内容,研究儿童期乃至更向前的生命早期危险因素,对制定慢性病的早期防治策略和政策至关重要。

四、AR 时相提前对儿童代谢风险因子的影响

1. AR 时相提前能增加儿童代谢风险的发生:很多研究首先观察到了 AR 时相与肥胖、青春期发育之间的关系。新西兰丹尼丁出生队列研究结果提示,AR 时相与初潮年龄相关,认为 AR 时相是青春发动提前的预测指标^[20]。随后观察到 AR 时相提前与儿童后期以及成年期慢性疾病的发生也有关联^[6-7]。Hughes 等^[21]研究发现,AR 时相与 15 岁时 BMI 和脂肪组织指数(fat mass index, FMI)呈剂量-反应关系。按照国际肥胖工作组对肥胖的划分标准,肥胖开始的平均年龄在 5 岁,但是 AR 开始的年龄可早于 3 岁,有研究对法国 76 名重度肥胖的青少年进行分析,发现这些青少年 AR 年龄中位数是 2 岁,且大多数肥胖青少年在 AR 时的体重处在正常水平,平均 BMI 接近法国参考曲线的第 50 百分位数,因此进一步支持了 AR 时相提前是青少年期或成年早期肥胖的重要预测因素^[22]。

2017 年 Mo-Suwan 等^[23]研究发现,儿童在 0~3 岁时的 BMI 变化速度和 3~6 岁时 AR 时相提前与 8.5 岁时高的胰岛素抵抗风险相关。另有一项以人群为基础的纵向研究结果显示,AR 时相提前(<4 岁)与 12 岁时较高的 BMI(>20 kg/m²)及胰岛素抵抗的脂蛋白表型密切相关,这一表型主要表现为 12 岁时男童 TG、载脂蛋白 B 和粥样硬化指数升高、HDL-C 降低,女童载脂蛋白 B 水平升高,提示 AR 时相提前可增加 MS 发生的风险^[6]。同样,1966 年芬兰北部出生队列(Northern Finland Birth Cohort)研究发现,控制了婴儿期生长状况和 AR 时的 BMI 后,AR 时相和成年期心血管代谢结局呈强相关^[7]。

也有研究报道 AR 时相提前能够预测后期超重/肥胖状态,可能是 AR 时 BMI 水平高引起的。Boonpleng 等^[10]在对美国 8 813 名儿童进行研究,结果显示,尽管墨西哥裔美国儿童和非西班牙裔高加索儿童有相似的 AR 时相,但是在 AR 发生时,墨西哥裔美国儿童比非西班牙裔白人儿童的 BMI 要高,这部分解释了墨西哥裔美国儿童成年期肥胖风险高于非西班牙裔白人儿童的原因;除了 AR 时相外,AR 发生时

的 BMI 对代谢性疾病也非常重要。

2. 相关机制: 目前, 有关 AR 时相提前和代谢性疾病关系的潜在机制仍然未知。一些学者指出 AR 发生的年龄可能与脂肪细胞的大小和数量有关。生长发育关键期的发育模式与冠心病和 2 型糖尿病发病机制密切相关, 如生命早期次优生长轨迹、童年期体重增加速度过快均易增加冠心病和 2 型糖尿病患病风险, 这其中体成分的改变可能是重要的机制之一。BMI 是由瘦体重与脂肪两种成分组成, 低出生体重和婴儿期低体重与瘦体重含量密切相关^[24-25], 而这种不良体成分多呈“轨迹化现象”, 延续到成年期。出生体重较低的婴儿如童年期 BMI 较高, 该儿童可能因体成分中脂肪组织比例过高, 导致代谢率较低、胰岛素抵抗以及炎性标记物和脂肪因子的浓度发生改变。但目前有关 AR 发生时体成分变化的研究尚不多见。仅有的研究显示与 AR 时相晚者相比, AR 时相提前的儿童 BMI 的变化量较高, 并且这种差异完全是由于体重增加的速率引起的, 而非身高的变化; 而体重的变化差异在女童中主要是由于脂肪组织沉积增加, 在男童中主要是由于非脂肪组织沉积增加引起; 但是无论是在女童还是男童中, AR 时相提前者脂肪组织增加的速度从 5 岁起显著加快^[26]。有研究结果显示, BMI 和脂肪组织指数百分位数值均呈现出重积聚现象, 然而, 非脂肪组织指数百分位数随着年龄增加稳定增加。在 AR 时, 第 90 百分位数的 BMI 斜率是由于非脂肪组织指数的增加引起, 而不是脂肪组织指数增加^[27]。

五、研究展望

世界范围内 AR 时相均有提前的趋势, 其带来的不良影响已经受到国外学者的关注。从生长发育视角看, 在童年早期发现代谢风险因子及其预测因素, 则可将成年期疾病防治关口前移, 研究 AR 时相提前影响因素及 AR 时相提前对儿童时期的代谢风险因子的预测作用, 将为预防与控制生命历程中的心脑血管疾病及其他代谢性疾病提供了一个新的可行的手段。因此, 制定我国儿童 AR 时相提前判定标准, 开展遗传和环境交互作用对 AR 时相提前的影响, 利用 AR 时相提前早期识别肥胖及其他慢性病的危险因素, 研究我国儿童 AR 时相提前引起的健康效应等, 应是儿童少年卫生学领域的重要内容。

参 考 文 献

- [1] Rolland-Cachera MF, Péneau S. Growth trajectories associated with adult obesity[J]. *World Rev Nutr Diet*, 2013, 106:127-134. DOI: 10.1159/000342564.
- [2] 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): 646-653. DOI: 10.1002/ajhb.22704.
- [3] Kowal M, Kryst Ł, Woronkiewicz A, et al. Long-term changes in BMI and adiposity rebound among girls from Kraków (Poland) over the last 30 years (from 1983 to 2010)[J]. *Am J Hum Biol*, 2013, 25(3):300-306. DOI: 10.1002/ajhb.22359.
- [4] Estévez-González MD, Santana DPA, Henríquez-Sánchez 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):10-13. DOI: 10.1038/ijo.2015.228.
- [5] German A, Shmoish M, Hochberg Z. Predicting pubertal development by infantile and childhood height, BMI, and adiposity rebound[J]. *Pediatr Res*, 2015, 78(4):445-450. DOI: 10.1038/pr.2015.129.
- [6] Koyama S, Ichikawa G, Kojima M, et al. Adiposity rebound and the development of metabolic syndrome[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1):e114-119. DOI: 10.1542/peds.2013-0966.
- [7] Sovio U, Kaakinen M, Tzoulaki I, et al. How do changes in body mass index in infancy and childhood associate with cardiometabolic profile in adulthood? Findings from the Northern Finland Birth Cohort 1966 Study[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(1):53-59. DOI: 10.1038/ijo.2013.165.
- [8] Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, et al. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity[J]. *Am J Clin Nutr*, 1984, 39(1):129-135.
- [9] Dorosty AR, Emmett PM, Cowin Sd, et al. Factors associated with early adiposity rebound. ALSPAC Study Team[J]. *Pediatrics*, 2000, 105(5):1115-1118.
- [10] Boonpleng W, Park CG, Gallo AM. Timing of adiposity rebound: a step toward preventing obesity[J]. *Pediatr Nurs*, 2012, 38(1):37-42.
- [11] 熊锡, 廖八根, 肖睿敏. 广州市儿童的年龄别身体质量指数纵向变化[J]. *当代医学*, 2012, 18(9):153-155. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2012.9.111.
- [12] Braithwaite I, Stewart AW, Hancox RJ, et al. The worldwide association between television viewing and obesity in children and adolescents: cross sectional study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74263. DOI: 10.1371/journal.pone.0074263.
- [13] Chivers P, Hands B, Parker H, et al. Body mass index, adiposity rebound and early feeding in a longitudinal cohort (Raine Study)[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34(7):1169-1176. DOI: 10.1038/ijo.2010.61.
- [14] Jensen SM, Ritz C, Ejlerskov KT, et al. Infant BMI peak, breastfeeding, and body composition at age 3 y[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 101(2):319-325. DOI: 10.3945/ajcn.114.092957.
- [15] Wen X, Kleinman K, Gillman MW, et al. Childhood body mass index trajectories: modeling, characterizing, pairwise correlations and socio-demographic predictors of trajectory characteristics[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2012, 12:38. DOI: 10.1186/1471-2288-12-38.
- [16] Dedoussis GV, Yannakoulia M, Timpson NJ, et al. Does a short breastfeeding period protect from FTO-induced adiposity in children?[J]. *Int J Pediatr Obes*, 2011, 6(2-2):e326-335. DOI: 10.3109/17477166.2010.490269.
- [17] 张美仙, 赵小元, 席波, 等. 基因多态性对儿童肥胖和代谢异常的影响[J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(9):776-783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.09.007.
- [18] Suarez-Ortegón MF, Aguilar-de PC. Prevalence of metabolic syndrome in children aged 5-9 years from southwest Colombia: a cross-sectional study[J]. *World J Pediatr*, 2016, 12(4): 477-483. DOI: 10.1007/s12519-016-0008-z.
- [19] 米杰. 心血管病的发育起源及早期干预窗口期[J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(1):1-3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.01.001.
- [20] Williams S, Dickson N. Early growth, menarche, and adiposity rebound[J]. *Lancet*, 2002, 359(9306):580-581. DOI: 10.1016/S0140-6736(2)07715-2.
- [21] Hughes AR, Sherriff A, Ness AR, et al. Timing of adiposity

rebound and adiposity in adolescence[J]. *Pediatrics*, 2014,134(5):e1354-1361. DOI: 10.1542/peds.2014-1908.

[22] Péneau S, Thibault H, Rolland-Cachera MF. Massively obese adolescents were of normal weight at the age of adiposity rebound[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2009,17(7):1309-1310. DOI: 10.1038/oby.2009.93.

[23] Mo-Suwan L, McNeil E, Sangsupawanich P, et al. Adiposity rebound from three to six years of age was associated with a higher insulin resistance risk at eight-and-a-half years in a birth cohort study[J]. *Acta Paediatr*, 2017,106(1):128-134. DOI: 10.1111/apa.13639.

[24] Ylihärsilä H, Kajantie E, Osmond C, et al. Birth size, adult body composition and muscle strength in later life[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2007,31(9):1392-1399. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803612.

[25] Ylihärsilä H, Kajantie E, Osmond C, et al. Body mass index during childhood and adult body composition in men and women aged 56-70 y[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008,87(6):1769-1775.

[26] Taylor RW, Williams SM, Carter PJ, et al. Changes in fat mass and fat-free mass during the adiposity rebound: FLAME study [J]. *Int J Pediatr Obes*, 2011,6(2-2):e243-251. DOI: 10.3109/17477166.2010.549488.

[27] Plachta-Danielzik S, Boky-Westphal A, Kehden B, et al. Adiposity rebound is misclassified by BMI rebound[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013,67(9):984-989. DOI: 10.1038/ejcn.2013.131.

(收稿日期:2016-11-27)

(本文编辑:吕相征)

《中华预防医学杂志》第十一届编辑委员会委员名单

(以下按姓氏汉语拼音排序)

- | | | | | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 顾 问: | 高 福 | 姜庆五 | 李立明 | 林东昕 | 饶克勤 | 邵 峰 | 孙长颢 | 王心如 | 乌正赉 |
| | 颜 虹 | 杨维中 | | | | | | | |
| 名誉总编辑: | 陈育德 | | | | | | | | |
| 总 编 辑: | 陈君石 | | | | | | | | |
| 副 总 编 辑: | 陈 雯 | 顾东风 | 郝卫东 | 屈卫东 | 沈洪兵 | 施小明 | 孙江平 | 陶芳标 | 邬堂春 |
| | 杨瑞馥 | 赵文华* | 郑玉新 | | | | | | |
| 资 深 编 委: | 蔡 原 | 柯跃斌 | 刘宝林 | 石京山 | 唐耀武 | 王 鸣 | 荫士安 | 张立实 | |
| 编 辑 委 员: | 毕振强* | 曹广文 | 曹建平* | 曹卫华 | 陈君石 | 陈万青* | 陈伟伟* | 陈 雯 | 陈直平 |
| | 程锦泉 | 崔富强* | 代 敏 | 戴宇飞* | 董少忠* | 樊永祥* | 方钟燎* | 冯子健 | 高志贤 |
| | 顾东风 | 郭浩岩* | 郭新彪 | 郝卫东 | 何剑峰* | 何 纳* | 胡东生 | 胡国清* | 胡志斌 |
| | 黄国伟 | 贾 光 | 景怀琦 | 静 进 | 阚 飙 | 阚海东* | 康殿民 | 赖建强* | 李士雪* |
| | 李焜焜* | 李文杰 | 李晓松 | 李英华* | 李 颖 | 李增宁* | 梁 炯 | 梁晓峰 | 刘烈刚 |
| | 刘小立 | 刘中夫* | 鲁凤民 | 陆家海* | 罗会明* | 吕 繁 | 吕嘉春* | 吕相征 | 马冠生 |
| | 马 军 | 马文军 | 马学军 | 么鸿雁* | 米 杰 | 缪小平* | 牛建军 | 牛丕业* | 潘劲草 |
| | 庞星火 | 裴晓方* | 屈卫东 | 邵祝军 | 沈洪兵 | 施小明 | 舒跃龙 | 孙江平 | 谭 文* |
| | 汤乃军 | 唐金陵* | 陶芳标 | 王华庆* | 王 慧* | 王临虹 | 王 宁* | 王培玉 | 王全意 |
| | 王世文 | 王世鑫 | 王新华* | 王志敏* | 邬堂春 | 吴 疆 | 吴先萍 | 吴永宁 | 武 鸣* |
| | 夏俊杰* | 夏 敏* | 谢学勤* | 徐爱强* | 徐东群 | 徐建青 | 许汴利 | 薛付忠 | 杨瑞馥 |
| | 杨杏芬 | 杨智聪* | 羊海涛 | 于石成 | 余宏杰* | 余善法 | 袁 静* | 袁政安 | 张爱华 |
| | 张 济* | 张永红* | 赵根明 | 赵景志 | 赵文华* | 赵一鸣 | 郑玉新 | 周宝森* | 周脉耕* |
| | 朱凤才 | 庄贵华* | | | | | | | |

注:加*为新任编委