

Особенности эндокринной регуляции пластических процессов у недоношенных детей и детей, малых для гестационного возраста

М.Р. Шайдуллина^{1,2}, А.Т. Мансурова²

¹ГАОУЗ «Детская Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Specific features of endocrine regulation of plastic processes in premature infants and children small for gestational age

M.R. Shaydullina^{1,2}, A.T. Mansurova²

¹Children's Republic Clinical Hospital, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Дети с низкой массой тела при рождении подвержены высокому риску возникновения ожирения и ассоциированных с ожирением заболеваний в будущем. В статье идентифицированы факторы риска и биомаркеры, обладающие наибольшей прогностической ценностью в отношении развития указанных метаболических заболеваний. Низкие концентрации инсулиноподобного фактора роста 1-го типа у детей с низкой массой тела при рождении ассоциированы с адипогенезом. Низкий уровень лептина может быть рассмотрен как биомаркер «догоняющего» роста. Эффекты внутриутробного воздействия лептина имеют долгосрочные последствия как детским, так и в подростковом возрасте. Уровень адипонектина положительно коррелирует с ожирением в раннем возрасте, но не в последующем. Быстрый темп постнатального роста ассоциирован с возникновением метаболического синдрома.

Заключение. Особенности эндокринной регуляции роста и динамики пластических процессов у недоношенных детей и детей, малых для гестационного возраста, сопряжены с избыточным накоплением жировой ткани, что может служить функциональным механизмом метаболического программирования отдаленных эндокринных и кардиометаболических нарушений.

Ключевые слова: недоношенные дети, инсулинорезистентность, ожирение, лептин, адипонектин.

Для цитирования: Шайдуллина М.Р., Мансурова А.Т. Особенности эндокринной регуляции пластических процессов у недоношенных детей и детей, малых для гестационного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 11–16. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-11-16

Low-birthweight and preterm infants have high risk of obesity and obesity-related diseases in the future. This review article identifies risk factors and endocrine biomarkers with greatest predictive value to the metabolic diseases development. Low concentrations of IGF-1 in low-birthweight children are associated with adipogenesis. Low leptin levels may be considered as a biomarker of catch-up growth. Long term programming effects of in utero exposure to leptin extend beyond infancy into early childhood. Adiponectin levels are positively correlated with obesity in early life, but not at ages older than three years. Rapid postnatal growth rate is associated with metabolic syndrome. **Conclusion.** Specific features of endocrine regulation of growth and dynamics of plastic processes in premature infants and SGA children are associated with excessive accumulation of adipose tissue, which can function as a mechanism for metabolic programming of distant endocrine and cardiometabolic disorders.

Key words: Preterm infants, insulin resistance, obesity, leptin, adiponectin.

For citation: Shaydullina M.R., Mansurova A.T. Specific features of endocrine regulation of plastic processes in premature infants and children small for gestational age. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(5): 11–16 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-11-16

В условиях стремительного роста распространения ожирения и связанных с ним коморбидных состояний, значение которых для качества жизни пациентов и ее продолжительности крайне высоко, становится актуальным вопрос поиска ориентиров для прогнозирования рисков формирования данной патологии. Известно, что дети, рожден-

ные с низкой массой тела (недоношенные и малые для гестационного возраста), составляют особую группу риска метаболических нарушений значительно чаще, чем в популяции, демонстрируя развитие сахарного диабета 2-го типа уже в подростковом возрасте [1]. Определение неонатальных маркеров ожирения и инсулинорезистентности может помочь в разработке принципов стратификации риска и профилактических мероприятий.

Цель обзора: изучение маркеров метаболического неблагополучия и механизмов программирования метаболического здоровья.

Низкая масса при рождении (low birth weight, LBW) определяется как масса менее 2500 г независимо от срока беременности. Группа детей с низкой массой тела при рождении включает как недоношенных новорожденных с гестационным сроком менее

© Шайдуллина М.Р., Мансурова А.Т., 2023

Адрес для корреспонденции: Шайдуллина Мария Рустемовна — к.м.н., доц., зав. отделением эндокринологии Детской Республиканской клинической больницы, доц. кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2783-5759 e-mail: zizi97@mail.ru

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Мансурова Альфия Талгатовна — ординатор кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009-0000-2009-2772

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

37 нед, так и доношенных с массой менее 10-го центиля для данного пола и гестационного срока [2–4]. Согласно данным мировой статистики от 15 до 20% всех новорожденных имеют низкую массу тела, что составляет более 20 млн родов в год [5]. Низкий и экстремально низкий вес при рождении по-прежнему остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и связан с целым рядом как краткосрочных, так и долгосрочных последствий.

Сравнительные наблюдения за ростом плода и эпидемиологическими показателями здоровья взрослых породили гипотезу DOHaD (developmental origins of health and disease — истоки развития здоровья и болезней), которая предполагает, что факторы, влияющие на рост плода, формируют индивидуальные различия в патогенезе хронических заболеваний в дальнейшей жизни [6, 7]. Все больше данных доказывают, что неблагоприятная внутриутробная среда может привести к необратимым изменениям в характере клеточной пролиферации, дифференцировке ключевых органов и биофизических профилях метаболической и сердечно-сосудистой систем [8, 9]. Масса тела при рождении, отражающая внутриутробный рост и продолжительность беременности, которые определяются многими факторами, была связана с развитием различных заболеваний у взрослых, включая сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые и респираторные заболевания [10–12].

Программирование риска развития заболеваний у детей с низкой массой тела при рождении осуществляется посредством изменения экспрессии различных генов, в том числе отвечающих за продукцию инсулиноподобного фактора роста 1-го типа, гормона роста, инсулина или генов их рецепторов [13–16]. Известно, что инсулиноподобные факторы роста 1-го и 2-го типов (ИПФР-1, ИПФР-2) являются основными активаторами роста плода и тесно связаны с гестационным возрастом и массой тела при рождении. Продукция ИПФР-1 гепатоцитами контролируется стимуляцией рецепторов к соматотропному гормону. Незрелость гипофиза у недоношенных детей (здесь L.S. Möllers и соавт. [17] проводят аналогию с гипопитуитаризмом, характеризуя функцию передней доли гипофиза детей, рожденных раньше срока) не позволяет поддерживать активность этого процесса на должном уровне. Как следствие, достаточное потребление питательных веществ приводит преимущественно к стимуляции адипогенеза, а не к увеличению мышечной массы [17]. Кроме того, синтез и секреция ИПФР-1 напрямую зависят от стимулируемого питанием высвобождения инсулина. Инсулиноподобный фактор роста 1-го типа, в свою очередь, служит фактором пролиферации и поддержания массы β -клеток поджелудочной железы [15]. Поэтому низкие концентрации ИПФР-1 у детей с

низкой массой тела при рождении негативно влияют на развитие β -клеток и, как следствие, секрецию инсулина. Вероятно, поэтому уровни ИПФР-1 у недоношенных детей после родов значительно ниже, чем должные внутриутробные уровни на соответствующем сроке беременности. Подобные изменения наблюдаются и у детей, малых для гестационного возраста (small for gestational age, SGA). Исследования демонстрируют статистически значимо более низкий уровень ИПФР-1 в пуповинной крови у таких детей по сравнению с новорожденными, масса тела которых соответствует гестационному возрасту (optimal/appropriate for gestational age, OGA/AGA) [18].

В зарубежной литературе выделяют два фенотипа задержки внутриутробного развития: низкая масса тела при рождении и задержка роста плода [19]. До сих пор нет абсолютной ясности, сходны ли изменения биомаркеров метаболического здоровья в обоих случаях, поэтому содержание факторов внутриутробного роста плода в каждой из двух фенотипических групп рассматривается отдельно. Выявлено, что более низкие концентрации ИПФР-1 характерны для новорожденных с низкой массой тела при рождении в большей степени, чем для детей с нарушением внутриутробного развития в форме задержки роста [18]. Сочетание относительного дефицита ИПФР-1 и высококалорийного питания в послеродовой период приводит к физиологическому несоответствию, при котором потребляемый белок не может быть полностью преобразован в мышечную массу, что вызывает преимущественное увеличение объема жировой ткани [17].

Были предприняты попытки гормональной терапии, направленной на улучшение постнатального роста и состава тела, а также снижение риска развития метаболических заболеваний детей малых для гестационного возраста в зрелом возрасте. Доказано, что лечение гормоном роста оказывает липолитический эффект и значительно увеличивает мышечную массу тела к концу периода наблюдения [20]. На основании длительного анализа профиля метаболического и сердечно-сосудистого здоровья у взрослых после прекращения лечения гормоном роста были сделаны выводы об отдаленных последствиях терапии. Пациенты наблюдались в течение 5 лет после прекращения лечения: через 6 мес, 2 года и 5 лет. Данные сравнивались с контрольной группой, не получавшей препарат. Потеря фармакологических эффектов гормона роста наблюдалась через 5 лет после прекращения терапии: жировая масса, чувствительность к инсулину и функция β -клеток у ранее получавших лечение взрослых были такими же, как в контрольной группе. Длительное лечение гормоном роста детей, малых для гестационного возраста, не оказывает неблагоприятного воздействия на метаболическое здоровье во взрослой жизни [21]. В настоящее время проведен целый ряд

исследований, результаты которых демонстрируют положительное влияние терапии рекомбинантным ИПФР-1 на усвоение питательных веществ, рост и развитие недоношенных детей [22–25].

Жировая ткань обладает свойствами эндокринного органа, она регулирует многочисленные физиологические функции в организме, такие как чувствительность к инсулину, воспаление, рост, половое созревание и функционирование сердечно-сосудистой системы, выделяя молекулы-мессенджеры, известные как адипокины. Предпринимаются многочисленные попытки поиска взаимосвязи уровня данных веществ в пуповинной крови и антропометрических показателей ребенка в различные возрастные периоды, определения их прогностической значимости в качестве факторов риска развития ожирения, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Y. Pekal и соавт. (2022) [26], сравнивая концентрации адипокинов в пуповинной крови (спексин, лептин, висфатин) новорожденных с различной степенью отклонений массы тела от должноствующей (малый, крупный для гестационного возраста и соответствующий гестационному возрасту плод), отмечают наиболее выраженную корреляцию длины тела, его массы и окружности головы детей с содержанием спексина — вещества, продуцируемого жировой тканью [26]. Однако к наиболее изученным в неонатальном периоде адипокинам относятся лептин и адипонектин, снижающие инсулинорезистентность [27]. Лептин контролирует массу нашего тела, снижая аппетит и регулируя расход энергии. Он также проявляет нейротрофические эффекты в критические периоды развития. Лептин выполняет эти функции, воздействуя на специфические рецепторы в нервных клетках и передавая соответствующую информацию в мозг [27]. Согласно данным А.М. Ramos-Lobo Pryscila и соавт. (2019) [28], нарушение процесса передачи сигналов лептина на начальных этапах онтогенеза вызывает непроходящие метаболические сдвиги, нарушение развития мозга и репродуктивной системы. Уровень лептина в пуповинной крови увеличивается по мере увеличения срока беременности. Высокомолекулярный лептин материнского происхождения не способен проникать через плаценту, поэтому уровень лептина в пуповинной крови полностью отражает его продукцию жировой тканью плода и плацентой. Выработка лептина до 32-й недели гестационного возраста осуществляется преимущественно плацентой. Впоследствии, когда начинает накапливаться значительное количество жировой ткани, плод становится основным источником собственного лептина в плазме крови [29, 30]. Подтверждением этого служат данные исследований, демонстрирующих низкий уровень лептина как в группе недоношенных (особенно детей с экстремально низкой массой тела), так и в группе детей, малых для гестационного возраста, а самый

высокий уровень — в группе детей, масса тела которых превышает соответствующий гестационному возрасту или крупных для гестационного возраста (large birth weight, LGA) [26, 31–34]. Результаты многочисленных работ неоднозначны в отношении корреляции уровня лептина и ожирения. Есть данные как о положительной, но слабой, так и об отрицательной связи концентрации лептина в пуповинной крови с ожирением в детском и подростковом возрасте [34–37]. Обратно пропорциональная связь наблюдалась между уровнем лептина при рождении и ожирением в первый год жизни, но низкие уровни неонатального лептина не показали ассоциацию с высоким риском развития ожирения в дошкольном и школьном возрасте [32, 35–37].

Данные о связи уровня адипонектина в пуповинной крови с массой тела при рождении и ожирением в детстве и/или подростковом возрасте неоднозначны. У детей с низкой массой тела при рождении отмечались статистически значимо более низкие концентрации адипонектина, чем у детей с нормальными антропометрическими показателями [18, 31]. Продemonстрирована прямая корреляция между концентрацией адипонектина в плазме пуповины и жировой массой и окружностью талии в возрасте 17 лет в когорте детей из Великобритании [34]. В немецкой популяции D.M. Meyer и соавт. [38] обнаружили положительную корреляцию между сниженной концентрацией адипонектина в пуповинной крови и ожирением в возрасте 3 лет, а в возрасте 5 лет указанная зависимость уже отсутствовала. Однако прогностическая способность снижения уровня адипонектина пуповины в отношении развития ожирения в более старшем возрасте считается недоказанной.

Наблюдение за постнатальным развитием детей демонстрирует так называемый догоняющий рост, определяемый как высокая скорость увеличения массы тела в течение первых 2 лет после рождения у новорожденных, малых для гестационного возраста, и недоношенных [39, 40]. Быстрый скачок роста в раннем послеродовом периоде увеличивает шансы новорожденного на выживание. Однако в долгосрочной перспективе убедительно прослеживается отчетливая связь между «догоняющим» ростом и более высоким риском метаболических нарушений, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых и других заболеваний [41–43]. В попытке объяснить эту связь была предложена и получила широкое признание гипотеза «догоняющего» роста, согласно которой быстрый набор массы тела, характерный для недоношенных младенцев и младенцев, рожденных малыми для гестационного возраста, инициирует запуск каскада метаболических факторов риска (ожирение, инсулинорезистентность) [40].

Характер роста детей, малых для гестационного возраста, и недоношенных детей отличается от такового доношенных с нормальной массой тела в ранний

послеродовой период, особенно в отношении увеличения объема жировой ткани. Как установлено, для этих категорий новорожденных характерно быстрое увеличение массы тела в раннем младенчестве. Обсуждается роль лептина в качестве биомаркера быстрого «догоняющего» роста, необходимы дальнейшие исследования для оценки роли адипокина в этом процессе.

Важно знать, связаны ли ранние темпы роста индекса массы тела с риском развития стойкого ожирения в дальнейшей жизни. Исследования показывают, что у детей, достигших избыточной массы тела и ожирения к первому году жизни, сохраняется или увеличивается индекс массы тела в школьном и подростковом возрасте [40, 44].

Дискутабельным остается вопрос о необходимости высококалорийного питания недоношенных детей и детей, малых для гестационного возраста, для достижения желаемых (внутриутробных) темпов роста. С одной стороны, быстрый «догоняющий» рост ассоциирован с метаболическим синдромом, с другой стороны, медленный рост в раннем возрасте неблагоприятен в отношении когнитивного развития ребенка [45, 46]. Появились современные исследования, которые подтверждают положительную корреляцию скорости постнатального роста с нейрокогнитивным развитием недоношенных детей и детей с задержкой внутриутробного развития [47–49]. Новые данные могут помочь определению модели роста, которая способствует оптимальному развитию нервной системы, но при этом сводит к минимуму негативные метаболические последствия для здоровья, связанные с перекармливанием.

У детей, малых для гестационного срока, по сравнению с их сверстниками, соответствующими гестационному возрасту, с большей вероятностью избыточно накапливается жировая масса как в подкожной клетчатке, так и в брюшной полости. Чрезмерное накопление висцерального жира — также одно из патогенетических звеньев инсулинорезистентности. На основании анализа уровня глюкозы,

инсулина натощак и через 2 ч при проведении перорального глюкозотолерантного теста, расчета индексов HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) у детей, рожденных малыми к гестационному возрасту, прослеживается больший риск развития инсулинорезистентности по сравнению с таковым у детей с нормальными антропометрическими параметрами при рождении [50, 51]. У недоношенных детей риск развития инсулинорезистентности, по результатам исследования уровня глюкозы натощак, индекса HOMA-IR был выше лишь среди представителей группы с «догоняющим» постнатальным ростом [12, 52].

Заключение

Таким образом, очевидно, что дети с низкой массой тела при рождении имеют особенности дальнейшего физического развития, динамики пластических процессов и эндокринной регуляции роста, обусловленные в том числе стартовой нестабильностью процесса гормонально-метаболической адаптации новорожденных. Выявлены гормональные сдвиги, сопряженные с избыточным накоплением жировой ткани у новорожденных этой категории, что может служить функциональным механизмом метаболического программирования отдаленных эндокринных и кардиометаболических нарушений. Однако пока четко не идентифицированы как сами биохимические маркеры, обладающие наибольшей прогностической ценностью в отношении риска формирования указанных отклонений, так и сроки их определения у детей с дефицитом массы тела при рождении. Несмотря на безусловную важность динамического мониторинга состояния здоровья недоношенных и младенцев, малых для гестационного возраста, отсутствует ясность в отношении наиболее рациональной стратегии их вскармливания и необходимости фармакологической терапии для оптимизации процессов развития и снижения рисков формирования отдаленных метаболических сдвигов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н., Зильберман Л.И., Еремина И.А., и др. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2-го типа у детей» 2020; 68. [Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Laptev D.N., Zilberman L.I., Eremina I.A. et al. Clinical guidelines «Diabetes mellitus type 2 in childhood» 2020; 68. (in Russ.)] https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/sd2_deti_07.04.2012_1.pdf / Ссылка активна на 26.07.2023.
2. Web Supplement. Evidence base. In: WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/363697/9789240058262-eng.pdf> / Ссылка активна на 26.07.2023.
3. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition; World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208> / Ссылка активна на 26.07.2023.
4. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Ярыгина Т.А., Холин А.М., Долгушина Н.В., Кан Н.Е. Клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)», 2020; 71. [Hodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Yarygina T.A., Holin A.M., Dolgushina N.V., Kan N.E. Clinical guidelines «Insufficient growth of the fetus, requiring the provision of medical care to the mother (fetal growth retardation)», 2020; 71. (in Russ.)] <https://rd2rzn.ru/storage/web/source/1/mVMbBZ9ZPVgzNyy-7WiqokbYt60uEfId.pdf> / Ссылка активна на 26.07.2023.
5. Blencowe H., Krusevec J., de Onis M., Black R. E., An X., Stevens G. A. et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a system-

- atic analysis. *Lancet Global Health* 2019; 7(7): e849–e860. DOI:10.1016/S2214–109X(18)30565–5
6. Gillman M.W., Barker D., Bier D., Cagampang F., Challis J., Fall C. et al. Meeting report on the 3rd International Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *Pediatr Res* 2007; 61(5 Pt 1): 625–629. DOI: 10.1203/pdr.0b013e3180459fed
7. Fall C.H., Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. *Philosophical Transactions of The Royal Society of London* 2019; 374 (1770): 20180123. DOI: 10.1098/rstb.2018.0123
8. Fleming T.P., Watkins A.J., Velazquez M.A., Mathers J.C., Prentice A. M., Stephenson J. et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet* 2018; 391: 1842–1852 DOI: 10.1016/S0140–6736(18)30312–X
9. Deodati A., Inzaghi E., Cianfarani S. Epigenetics and In Utero Acquired Predisposition to Metabolic Disease. *Front Genet* 2020; 10: 1270. DOI: 10.3389/fgene
10. Wang Y.X., Ding M., Li Y., Wang L., Rich-Edwards J. W., Florio A. A. et al. Birth weight and long-term risk of mortality among US men and women: Results from three prospective cohort studies. *Lancet Region Health* 2022; 15: 100344. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100344
11. Knop M.R., Geng T.T., Gorny A.W., Ding R., Li C. et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis of 7 646 267 Participants From 135 Studies. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(23): e008870. DOI: 10.1161/JAHA.118.008870
12. Yun J., Jung Y.H., Shin S.H., Song I.G., Lee Y.A., Shin C.H. et al. Impact of very preterm birth and post-discharge growth on cardiometabolic outcomes at school age: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2021; 21(1): 373. DOI: 10.1186/s12887–021–02851–5
13. Hellström A., Ley D., Hansen-Pupp I., Hallberg B., Ramenghi L.A., Löfqvist C. et al. Role of Insulinlike Growth Factor 1 in Fetal Development and in the Early Postnatal Life of Premature Infants. *Am J Perinatol*. 2016; 33(11): 1067–1071. DOI: 10.1055/s-0036–1586109
14. Fu Z., Gilbert E.R., Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diab Rev* 2013; 9(1): 25–53
15. Kulkarni R.N. New insights into the roles of insulin/IGF-I in the development and maintenance of beta-cell mass. *Rev Endocrine Metab Dis* 2005; 6(3): 199–210. DOI: 10.1007/s11154–005–3051–y
16. Kadakia R., Josefson J. The Relationship of Insulin-Like Growth Factor 2 to Fetal Growth and Adiposity. *Hormone Res Paediatr* 2016; 85(2): 75–82. DOI: 10.1159/000443500
17. Möllers L.S., Yousuf E.I., Hamatschek C., Morrison K.M., Hermanussen M., Fusch C., Rochow N. Metabolic-endocrine disruption due to preterm birth impacts growth, body composition, and neonatal outcome. *Pediatr Res* 2022; 91(6): 1350–1360. DOI: 10.1038/s41390–021–01566–8
18. He H., Zhu W.T., Nuyt A.M., Marc I., Julien P., Huang R. et al. Cord Blood IGF-I, Proinsulin, Leptin, HMW Adiponectin, and Ghrelin in Short or Skinny Small-for-Gestational-Age Infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(8): e3049–e3057. DOI: 10.1210/clinem/dgab178
19. Vitoria C.G., Villar J., Barros F.C., Ismail L.C., Chumlea C., Papageorgiou A.T. et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). Anthropometric Characterization of Impaired Fetal Growth: Risk Factors for and Prognosis of Newborns With Stunting or Wasting. *JAMA Pediatr* 2015; 169(7): e151431. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.1431
20. Kühl A.M., Tortorella C.C.S., Almeida C.C.B., Gomes Dias M.R.M., Pereira R.M. Growth hormone effect on body composition of children born small for gestational age: a systematic review. *J De Pediatr* (Rio J) 2023; 99(3): 219–227. DOI: 10.1016/j.jped.2022.11.010
21. van der Steen M., Smeets C.C., Kerkhof G.F., Hokken-Koelega A.C. Metabolic health of young adults who were born small for gestational age and treated with growth hormone, after cessation of growth hormone treatment: a 5-year longitudinal study. *Lancet Diab Endocrinol* 2017; 5(2): 106–116. DOI: 10.1016/S2213–8587(16)30422–3
22. Hellström A., Ley D., Hansen-Pupp I., Hallberg B., Löfqvist C., van Marter L. et al. Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on foetal and preterm infant development. *Acta Paediatrica* 2016; 105(6): 576–586. DOI: 10.1111/apa.13350
23. Hansen-Pupp I., Hellström A., Hamdani M., Tocioian A., Kreher N.C. et al. Continuous longitudinal infusion of rhIGF-1/rhIGFBP-3 in extremely preterm infants: Evaluation of feasibility in a phase II study. *Growth Hormone IGF Res* 2017; 36: 44–51. DOI: 10.1016/j.ghir.2017.08.004
24. Guha N., Nevitt S.P., Francis M., Böhning W., Böhning D. et al. The effects of recombinant human insulin-like growth factor-1/insulin-like growth factor binding protein-3 administration on lipid and carbohydrate metabolism in recreational athletes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 94(4): 551–562. DOI: 10.1111/cen.14370
25. Chung J.K., Hallberg B., Hansen-Pupp I., Graham M.A., Fetterly G., Sharma J. et al. Development and verification of a pharmacokinetic model to optimize physiologic replacement of rhIGF-1/rhIGFBP-3 in preterm infants. *Pediatr Res* 2017; 81(3): 504–510. DOI: 10.1038/pr.2016.255
26. Pekal Y., Özhan B., Enli Y., Özdemir Ö.M.A., Ergin H. Cord Blood Levels of Spexin, Leptin, and Visfatin in Term Infants Born Small, Appropriate, and Large for Gestational Age and Their Association with Newborn Anthropometric Measurements. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2022; 14(4): 444–452. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022–4–24
27. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы эндокринологии* 2021; 68(1): 73–80. [Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problemy endokrinologii* 2021; 68(1): 73–80. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl12805
28. Ramos-Lobo A.M., Teixeira P.D., Furigo I.C., Melo H.M., de M Lyra E Silva N. et al. Long-term consequences of the absence of leptin signaling in early life. *Elife* 2019; 8: e40970. DOI: 10.7554/eLife.40970
29. Steinbreker B., Roghair R. Modeling the impact of growth and leptin deficits on the neuronal regulation of blood pressure. *J Endocrinol* 2016; 231(2): R47–R60. DOI: 10.1530/JOE-16–0273
30. Steinbreker B., Colaizy T.T., Vasilakos L.K., Johnson K.J., Santillan D.A., Haskell S.E., Roghair R.D. Origins of neonatal leptin deficiency in preterm infants. *Pediatr Res* 2019; 85(7): 1016–1023. DOI: 10.1038/s41390–019–0359–y
31. Han L., Li B., Xu X., Liu S., Li Z., Wang D. Umbilical Cord Blood Adiponectin, Leptin, Insulin, and Ghrelin in Premature Infants and Their Association With Birth Outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 738964. DOI: 10.3389/fendo.2021.738964
32. Bagias C., Sukumar N., Weldeselassie Y., Oyebo O., Saravanan P. Cord Blood Adipocytokines and Body Composition in Early Childhood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environment Res Public Health* 2021; 18(4): 1897. DOI: 10.3390/ijerph18041897
33. Buck C.O., Eliot M.N., Kelsey K.T., Chen A., Kalkwarf H., Lanphear B.P., Braun J.M. Neonatal Adipocytokines and Longitudinal Patterns of Childhood Growth. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27(8): 1323–1330. DOI: 10.1002/oby.22519
34. Simpson J., Smith A.D., Fraser A., Sattar N., Lindsay R.S., Ring S.M. et al. Programming of Adiposity in Childhood and

- Adolescence: Associations With Birth Weight and Cord Blood Adipokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(2): 499–506. DOI: 10.1210/jc.2016–2342
35. Chaoimh C.N., Murray D.M., Kenny L.C., Irvine A.D., Hourihane J.O., Kiely M. Cord blood leptin and gains in body weight and fat mass during infancy. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(5): 403–410. DOI: 10.1530/EJE-16–0431
 36. Karakosta P., Roumeliotaki T., Chalkiadaki G., Sarri K., Vassilaki M., Venihaki M. et al. Cord blood leptin levels in relation to child growth trajectories. *Metabolism* 2016; 65: 874–882. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.03.003
 37. Meyer D.M., Brei C., Stecher L., Much D., Brunner S., Hauner H. Leptin in Maternal Plasma and Cord Blood as a Predictor of Offspring Adiposity at 5 Years: A Follow-up Study. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26(2): 279–283. DOI: 10.1002/oby.22037
 38. Meyer D.M., Brei C., Stecher L., Much D., Brunner S., Hauner H. Cord blood and child plasma adiponectin levels in relation to childhood obesity risk and fat distribution up to 5 y. *Pediatr Res* 2017; 81(5): 745–751. DOI: 10.1038/pr.2016.275
 39. Hendrix M.L.E., van Kuijk S.M.J., El Bahaey S.E., Gerver W.J.M., Feron F.J.M., Kuin M.E. et al. Postnatal growth during the first five years of life in SGA and AGA neonates with reduced fetal growth. *Early Human Development* 2020; 151: 105199. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105199
 40. Ou-Yang M.C., Sun Y., Liebowitz M., Chen C.C., Fang M.L., Dai W. et al. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2020; 15(5): e0232238. DOI: 10.1371/journal.pone.0232238
 41. Goedegebuure W.J., Van der Steen M., Smeets C.C.J., Kerkhof G.F., Hokken-Koelega A.C.S. SGA-born adults with postnatal catch-up have a persistently unfavourable metabolic health profile and increased adiposity at age 32 years. *Eur J Endocrinol* 2022; 187(1): 15–26. DOI: 10.1530/EJE-21–1130
 42. Kerkhof G.F., Hokken-Koelega A.C. Rate of neonatal weight gain and effects on adult metabolic health. *Nature reviews. Endocrinology* 2012; 8(11): 689–692. DOI: 10.1038/nrendo.2012.168
 43. Arisaka O., Ichikawa G., Koyama S., Sairenchi T. Childhood obesity: rapid weight gain in early childhood and subsequent cardiometabolic risk. *Clin Pediatr Endocrinol* 2020; 29(4): 135–142. DOI: 10.1297/cpe.29.135
 44. Wu D., Zhu J., Wang X., Shi H., Huo Y., Liu M. et al. Rapid BMI Increases and Persistent Obesity in Small-for-Gestational-Age Infants. *Front Pediatr* 2021; 9: 625853. DOI: 10.3389/fped.2021.625853
 45. Hickey L., Burnett A., Spittle A.J., Roberts G., Anderson P., Lee K. et al. Victorian Infant Collaborative Study Group. Extreme prematurity, growth and neurodevelopment at 8 years: a cohort study. *Arch Dis Childhood* 2021; 106(2): 160–166. DOI: 10.1136/archdischild-2019–318139
 46. Cordova E.G., Cherkerzian S., Bell K., Joung K.E., Collins C.T., Makrides M. et al. Association of Poor Postnatal Growth with Neurodevelopmental Impairment in Infancy and Childhood: Comparing the Fetus and the Healthy Preterm Infant References. *J Pediatr* 2020; 225: 37–43.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.063
 47. Luo Z., You B., Zhang Y., Tang J., Zheng Z., Jia Y. et al. Non-linear relationship between early postnatal weight gain velocity and neurodevelopmental outcomes in very-low birth weight preterm infants: A secondary analysis based on a published prospective cohort study. *Front Pediatr* 2022; 10: 944067. DOI: 10.3389/fped.2022.944067
 48. Bishara R., Asbury M.R., Ng D.V.Y., Bando N., Ng E., Unger S. et al. Higher Energy, Lipid, and Carbohydrate Provision to Very Low-Birth-Weight Infants Is Differentially Associated With Neurodevelopment at 18 Months, Despite Consistent Improvements in Weight Gain. *J Parenteral Enteral Nutrition* 2021; 45(8): 1762–1773. DOI: 10.1002/jpen.2072
 49. Gerull R., Huber E., Rousson V., Ahrens O., Fumeaux C.J.F., Adams M. et al. Association of growth with neurodevelopment in extremely low gestational age infants: a population-based analysis. *Eur J Pediatr* 2022; 181(10): 3673–3681. DOI: 10.1007/s00431–022–04567–9
 50. Liu C., Wu B., Lin N., Fang X. Insulin resistance and its association with catch-up growth in Chinese children born small for gestational age. *Obesity* 2017; 25: 172–177. DOI: 10.1002/oby.21683
 51. Xu Y., Chen S., Yang H., Gong F., Wang L., Jiang Y. et al. Decreased insulin sensitivity and abnormal glucose metabolism start in preadolescence in low-birth-weight children—Meta-analysis and systematic review. *Prim Care Diab* 2019; 13(5): 391–398. DOI: 10.1016/j.pcd.2019.03.012
 52. Embleton N.D., Korada M., Wood C.L., Pearce M.S., Swamy R., Cheetham T.D. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Arch Dis Childhood* 2016; 101(11): 1026–1031. DOI: 10.1136/archdischild-2015–31019

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.