

肥胖儿童骨龄提前相关因素分析

陈永花,王春林

(浙江大学医学院附属第一医院儿科,浙江 杭州 310003)

摘要:目的 分析引起肥胖儿童骨龄提前的可能因素,寻找骨龄提前的独立预测因素。方法 选择 2013 年 8 月-2020 年 8 月就诊于我科的 142 例单纯性肥胖儿童作为研究对象,准确测量其身高、体重,采集空腹血糖、胰岛素、雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)及骨龄片,分析肥胖患儿骨龄-年龄(BA-CA)与性激素、DHEAS 及胰岛素分泌指标的相关性,多因素回归分析骨龄提前的独立预测因素。结果 儿童平均年龄(10.45±2.22)岁,骨龄(G-P 法)(11.85±2.33)岁,BMI(26.3±4.42)kg/m²,DHEAS(150.16±101.50)μg/dl;相关性分析显示,DHEAS 标准差积分(SDS)与 BA-CA 呈正相关(女性:R²=0.32,男性:R²=0.47,P 均<0.05);BMI SDS 与 BA-CA 在整个队列(R²=0.41,P<0.05)及男性中(R²=0.48,P<0.05)呈正相关,在女性中无相关性(R²=0.13,P>0.05);HOMA-IR 与 BA-CA 无相关性(P>0.05);多元线性回归分析显示,DHEAS SDS、BMI SDS 均与 BA-CA 呈正相关。结论 DHEAS、BMI 的增加是肥胖儿童骨龄进展的独立预测因素。

关键词:肥胖;骨龄;体质指数;硫酸脱氢表雄酮

中图分类号:R729

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.07.018

文章编号:1006-1959(2022)07-0073-06

Analysis of Related Factors of Early Bone Age in Obese Children

CHEN Yong-hua,WANG Chun-lin

(Department of Pediatrics,the First Affiliated Hospital,Zhejiang University School of Medicine,Hangzhou 310003,Zhejiang,China)

Abstract: Objective To analyze the possible factors of early bone age in obese children, and to find the independent predictors of early bone age.

Methods A total of 142 children with simple obesity who were treated in our department from August 2013 to August 2020 were selected as the research objects. Their height and weight were accurately measured. Fasting blood glucose, insulin, estradiol (E₂), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone (T), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and bone age tablets were collected. The correlation between bone age-age (BA-CA) and sex hormones, DHEAS and insulin secretion indexes in obese children was analyzed. Multivariate regression analysis was used to analyze the independent predictors of advanced bone age. **Results** The average age of children was (10.45±2.22) years old, bone age was (11.85±2.33) years old, average BMI was (26.3±4.42) kg/m², and DHEAS was (150.16±101.50) μg/dl; correlation analysis showed that DHEAS standard deviation score (SDS) was positively correlated with BA-CA (female:R²=0.32, male:R²=0.47, P<0.05); BMI SDS was positively correlated with BA-CA in the whole cohort (R²=0.41, P<0.05) and in males (R²=0.48, P<0.05), but not in females (R²=0.13, P>0.05); HOMA-IR was not correlated with BA-CA (P>0.05). Multivariate linear regression analysis showed that DHEAS SDS and BMI SDS were positively correlated with BA-CA. **Conclusion** Increased DHEAS and BMI are independent predictors of bone age progression in obese children.

Key words: Obesity; Bone age; Body mass index; Dehydroepiandrosterone

世界卫生组织(WHO)报告显示^[1],WHO 欧洲区域约有 80 万名儿童患有严重肥胖症(obesity),且由于肥胖导致的内分泌代谢、心血管等疾病发病率逐渐增加^[2-3]。此外,肥胖儿童的性成熟和线性生长加快,通常伴有骨龄(bone age,BA)提前和青春期生长突增减少,影响终身高^[4,5]。然而引起这一表现的原因及其机制尚未明确。研究发现^[6,7],类胰岛素样生长因子(IGF-1)、甲状腺激素、雌激素、雄激素、维生素 D、瘦素在骨骼纵向生长和生长板生理学中起重要作用。骨龄是衡量儿童少年生长发育成熟度较准确的指标之一,骨龄不仅受遗传因素的影响,还受许多环境因素影响。骨骼的发育、成熟度受多方面的影响,

包括基因、营养状况、运动、疾病和药物摄入等^[8]。研究表明^[9,10],营养对骨骼的生长发育至关重要,长期的营养不良状态或肥胖可能影响儿童的骨骼发育成熟。近年来研究发现^[11],硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)与骨成熟有关。此外,国外研究在胰岛素分泌的增加与肥胖儿童 BA 的关系方面存在争议^[12,13]。因此,本研究选取肥胖儿童队列研究骨龄-年龄(BA-CA)与经过年龄和性别调整的 DHEAS 标准差积分(standard deviation score,SDS)及相关性激素和胰岛素分泌之间的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 8 月-2020 年 8 月就诊于浙江大学医学院附属第一医院儿科的 142 例单纯性肥胖儿童作为研究对象,其中男 89 例,平均年龄(10.97±1.85)岁;女 53 例,平均年龄(9.57±2.51)岁。纳入标准:①其体质指数(BMI)≥同种族、同性别、同年龄儿童的第 95 百分位(P95);②年龄 7~13 岁。

作者简介:陈永花(1990.10-),女,浙江杭州人,硕士,住院医师,主要从事儿童生长发育及遗传代谢性疾病研究

通讯作者:王春林(1976.2-),男,浙江衢州人,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事儿童生长发育及遗传代谢性疾病研究

排除标准:①有慢性疾病、先天性畸形、内分泌代谢性疾病(如肝病、肾病、糖尿病和甲状腺功能亢进/减退等)、遗传综合征等疾病史;②长期使用药物(如皮质醇类激素、抗高血压和降脂药等)或正在接受生长激素、促性腺激素释放激素类似物治疗;③骨骼发育畸形或严重脊柱侧弯;④资料不全者。

1.2 方法 体格指标:采用标准化测量工具及测量方法测量身高和体重,体格指标值参照中国0~18岁儿童身高、体重及BMI标准为参照值计算得到。 $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高(m)}^2$ 。实验室指标:测量空腹血糖及胰岛素水平,同时抽血测雌二醇(E_2)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、DHEAS。骨龄评价方法:运用G-P图谱法进行标准左手正位片骨龄评定,骨龄评估由2名研究人员进行等级评价,同一儿童2次测评意见不统一时参照G-P法各骨成熟分期详解进行讨论至达成一致的结果为准。骨龄年龄差=骨龄(BA)-年龄(CA)。

1.3 观察指标及评价标准 为了评估血清DHEAS、LH、FSH、PRL对骨龄提前的可能影响,根据已发表的参考值^[14],使用相同的测定方法,将患者血清水平转换为SDS。由于年龄分布是倾斜的,对于每个年龄间隔单独的SD值都计算在平均值之上和之下。用P97.5与P50之差和P50与P2.5之差分别除以1.96来估计+1SD和-1SD的值^[15]。其中T、 E_2 这两项参数,由于检测的灵敏性较低且没有合适的标准参数,无法计算SDS。

1.4 统计学方法 数据分析软件选用R 3.50,采用Spearman相关性分析比较BMI SDS、DHEAS SDS、FSH SDS、LH SDS、PRL SDS、 E_2 、T、胰岛素抵抗指数

(HOMA-IR)与BA-CA之间的相关性;采用多元性回归分析BA-CA的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

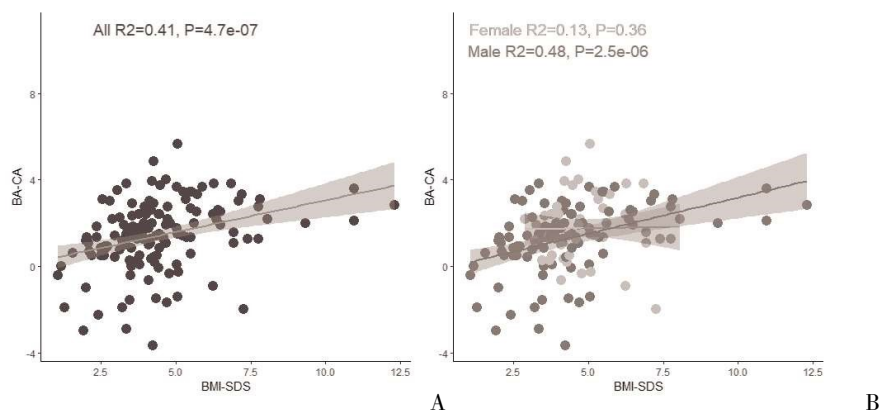
2.1 研究对象基本特征 142例肥胖儿童的基本特征见表1,研究对象的平均年龄为10.45岁,BA的平均年龄为11.85岁。

2.2 各指标与骨龄间的关系 在整个队列以及男性患儿中,BMI SDS与BA-CA呈正相关性(整个队列: $R^2=0.41, P < 0.05$;男性: $R^2=0.48, P < 0.05$),在女性患儿中无相关性($R^2=0.13, P=0.36$),见图1;HOMA-IR与BA-CA在整个队列($R^2=-0.09, P=0.51$)、女性患儿($R^2=0.18, P=0.21$)及男性患儿中($R^2=0.09, P=0.43$)均无相关性,空腹胰岛素与BA-CA在整个队列($R^2=-0.13, P=0.17$)、男性患儿($R^2=0.19, P=0.09$)及女性患儿中($R^2=0.004, P=0.98$)均无相关性,见图2;DHEAS SDS与BA-CA在总队列($R^2=0.39, P < 0.05$)、男性患儿($R^2=0.47, P < 0.05$)及女性患儿中($R^2=0.32, P < 0.05$)均呈正相关,见图3; E_2 与BA-CA在总队列及男、女亚组中均无相关性,但在女性>9岁和男性>11岁亚组与BA-CA呈正相关($R^2=0.43, P=0.001$)。T在男性亚组中与BA-CA呈正相关,见图4;LH SDS、FSH SDS与BA-CA在总队列以及男女两个亚组均无相关性。PRL SDS与BA-CA在男性亚组呈正相关($R^2=0.25, P=0.017$),见图5。

2.3 多因素线性回归分析各因素对BA-CA的影响 多因素线性回归分析显示,DHEAS-SDS、BMI-SDS为BA-CA的独立预测因素,见表2、图6。

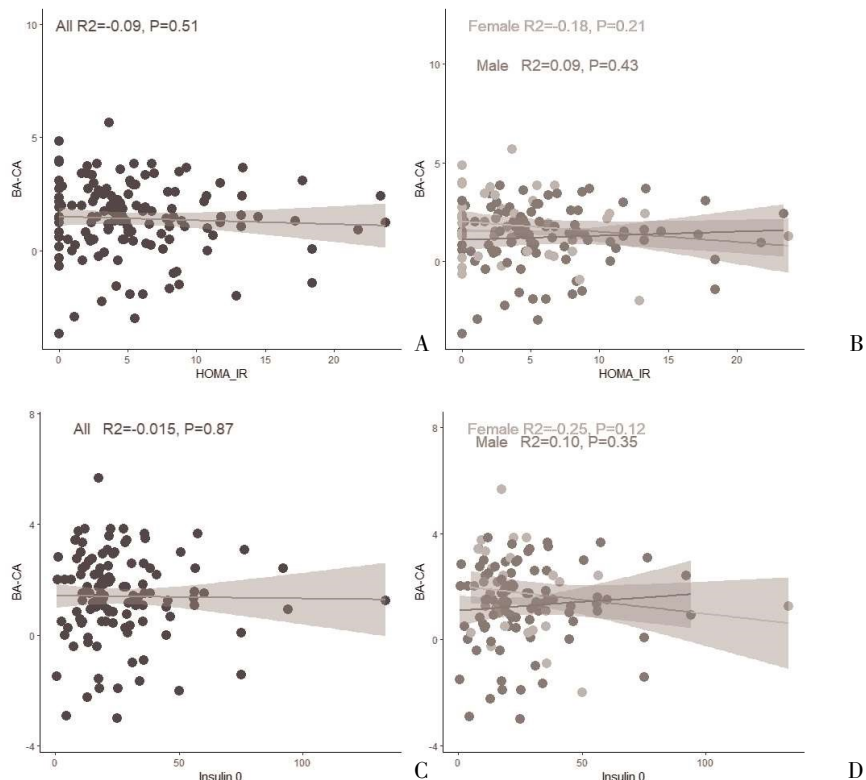
表1 研究对象基本特征

项目	n	总队列(n=142)	n	女(n=53)	n	男(n=89)
年龄(岁)	142	10.45±2.22	53	9.57±2.51	89	10.97±1.85
BA(岁)	142	11.85±2.33	53	11.32±2.67	89	12.17±2.05
BA-CA(岁)	142	1.42(0.61/2.42)	53	1.50(1.08/2.42)	89	1.33(0.50/2.42)
BMI SDS	142	4.15(3.36/5.08)	53	4.66(4.02/5.62)	89	3.72(2.71/4.66)
空腹胰岛素(mU/L)	124	21.1(13.70/33.58)	39	21.10(13.60/35.65)	85	21.1(14.1/31.3)
HOMA-IR	124	4.57(2.38/7.98)	39	3.63(0/7.84)	85	4.98(3.15/7.99)
E_2 (pL/ml)	142	13.4(10.00/20.50)	53	14.33(10.0/34.03)	89	12.70(10.0/18.20)
T(ng/dl)	142	20.34(12.56/33.90)	53	18.20(9.86/29.70)	89	20.6(14.5/36.8)
DHEAS SDS	142	1.57(0.67/2.99)	53	1.15(0.52/2.27)	89	2.05(0.84/3.33)
LH SDS	141	-1.98(-2.35/0.22)	53	-2.18(-2.30/0.28)	88	-1.71(-2.52/0.22)
FSH SDS	141	0.05(-0.64/0.46)	53	0.05(-0.72/0.76)	88	0.08(-0.57/0.35)
PRL SDS	141	0.40(-0.18/0.96)	53	0.35(-0.04/0.88)	88	0.40(-0.21/1.16)



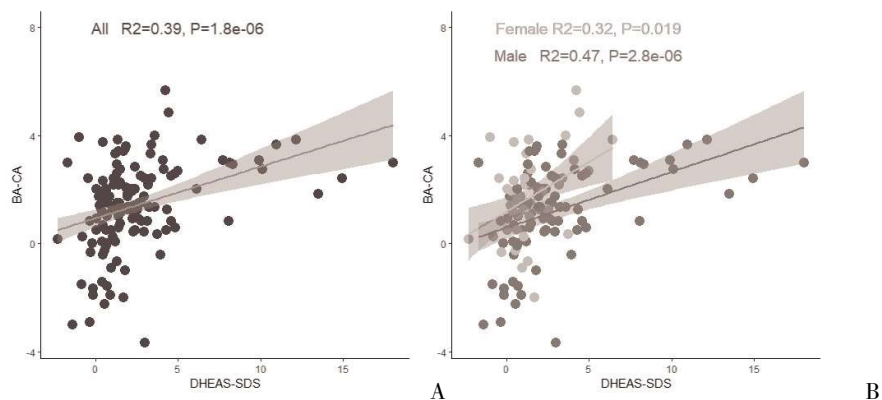
注:A:总队列;B:男女亚组

图 1 BMI SDS 与 BA-CA 的相关性



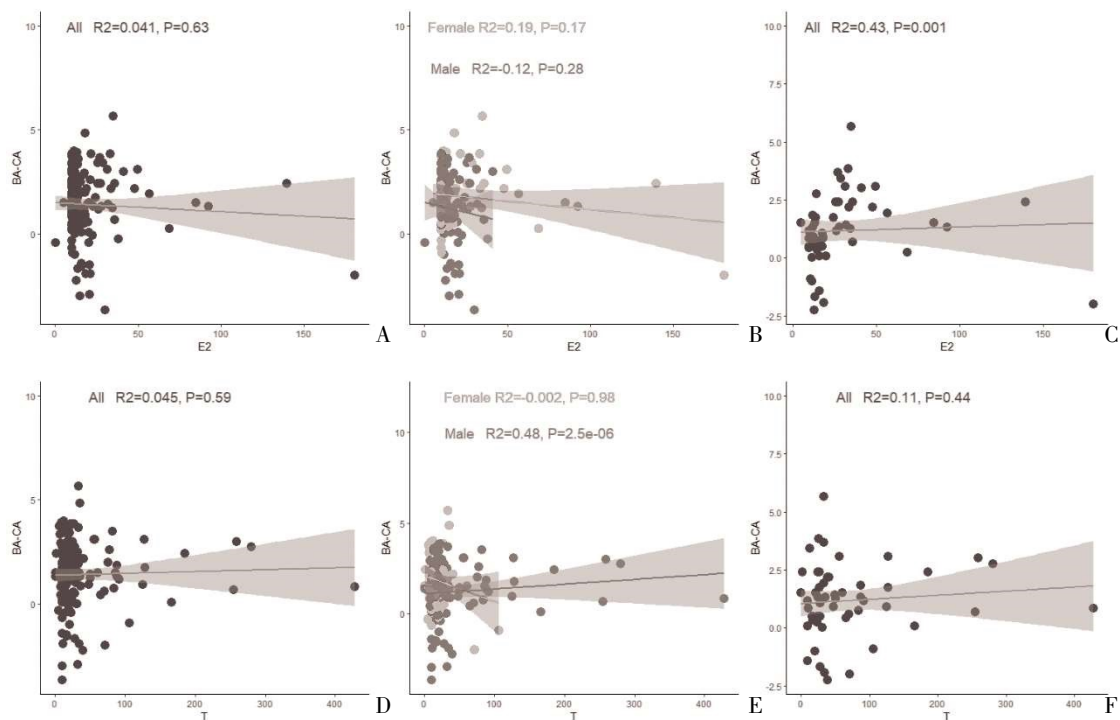
注:A:HOMA-IR 的总队列;B:HOMA-IR 的男女亚组;C:Insulin0 的总队列 D:Insulin0 的男女亚组

图 2 HOMA-IR、空腹胰岛素与 BA-CA 的相关性



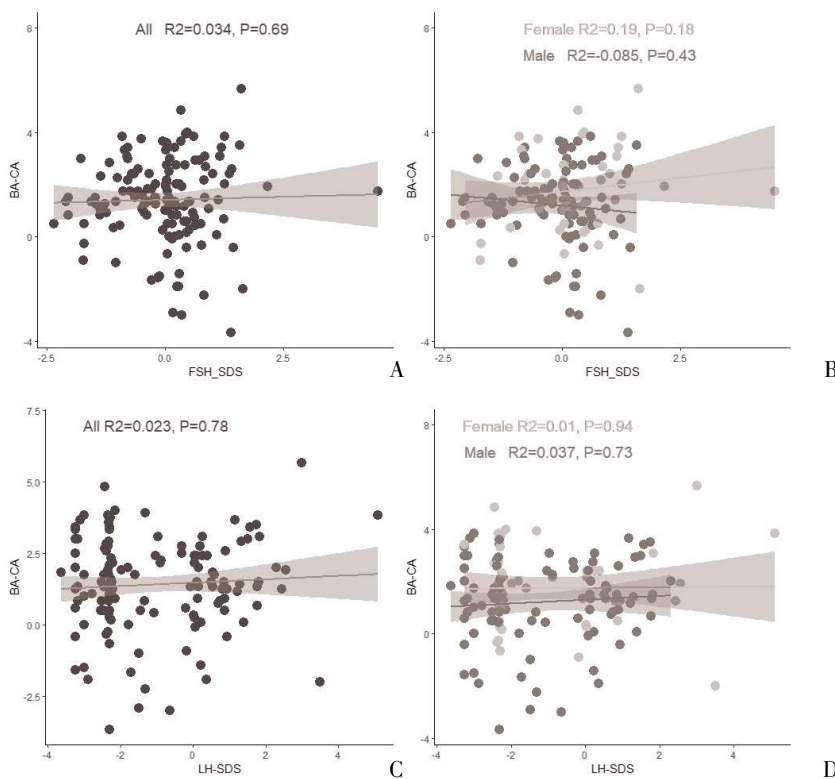
注:A:总队列;B:男女亚组

图 3 DHEAS SDS 与 BA-CA 的相关性



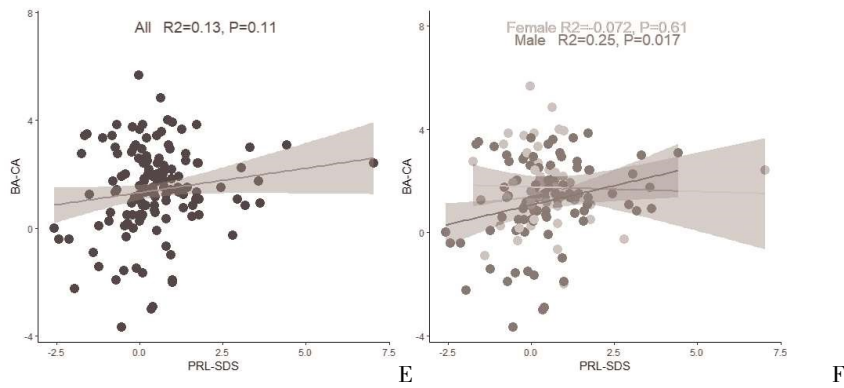
注:A:总队列的 E₂ 与 BA-CA 之间的关系;B:男、女两个亚组的 E₂ 与 BA-CA 之间的关系;C:女性>9 岁和男性>11 岁的 E₂ 与 BA-CA 之间的关系;D:总队列的 T 与 BA-CA 之间的关系;E:男、女两个亚组的 T 与 BA-CA 之间的关系;F:女性>9 岁和男性>11 岁的 T 与 BA-CA 之间的关系

图 4 E₂、T 与 BA-CA 的相关性



注:A:总队列的 FSH SDS 与 BA-CA 之间的关系;B:男、女两个亚组的 FSH SDS 与 BA-CA 之间的关系;C:总队列的 LH SDS 与 BA-CA 之间的关系;D:男、女两个亚组的 LH SDS 与 BA-CA 之间的关系;E:总队列的 PRL SDS 与 BA-CA 之间的关系;F:男、女两个亚组的 PRL SDS 与 BA-CA 之间的关系

图 5 FSH SDS、LH SDS、PRL SDS 与 BA-CA 的相关性



注:A:总队列的 FSH SDS 与 BA-CA 之间的关系;B:男、女两个亚组的 FSH SDS 与 BA-CA 之间的关系;C:总队列的 LH SDS 与 BA-CA 之间的关系;D:男、女两个亚组的 LH SDS 与 BA-CA 之间的关系;E:总队列的 PRL SDS 与 BA-CA 之间的关系;F:男、女两个亚组的 PRL SDS 与 BA-CA 之间的关系

图 5 FSH SDS、LH SDS、PRL SDS 与 BA-CA 的相关性(续)

表 2 多因素线性回归分析各因素对 BA-CA 的影响

项目	Coefficients	2.5%CI	97.5%CI	P
DHEAS SDS	0.115 077 6	0.054 651 21	0.175 503 95	0.000 268
BMI SDS	0.207 494	0.107 930 12	0.307 057 87	7.41E-05
HOMA-IR	-0.109 127 9	-0.582 336 81	0.364 081 09	0.648 284
空腹胰岛素	0.003 212 3	-0.395 178 48	0.401 603 1	0.987 269
E ₂	0.000 175 7	-0.010 944 23	0.011 295 72	0.975 049
性别(女)	-0.197 906 0	-0.644 977 84	0.249 165 87	0.381 915

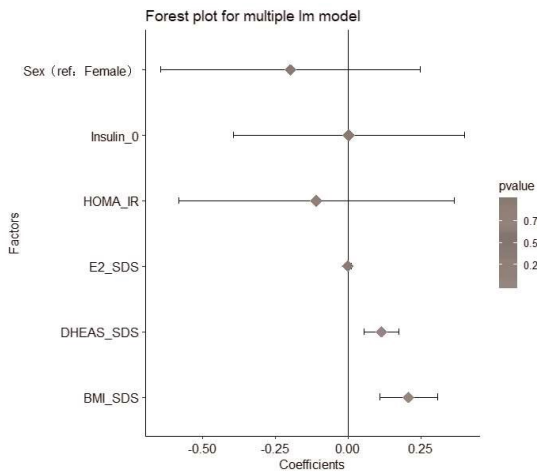


图 6 多因素线性回归分析各因素对 BA-CA 的影响

3 讨论

本研究结果表明,肥胖儿童骨龄提前的相关因素比较复杂。相关性分析中,DHEAS SDS 水平与骨龄成熟呈正相关。BMI SDS 在总队列及男性中均与 BA-CA 呈正相关。在女性中,BMI SDS 与骨龄成正相关,但是没有显著性,可能与女性患儿病例数较少有关。多元线性回归分析表明,BMI SDS、DHEAS SDS 水平与骨龄成熟呈正相关。然而,根据性别不同,研究结果在不同的亚组之间是可变的^[16]。脂肪组织过量会产生更多的芳香化酶,芳香化酶可诱导雄

激素转化为雌激素,高浓度雌激素水平可促进生长板软骨细胞的成熟和凋亡,耗竭增生层的软骨细胞诱导生长板融合^[17]。2018 年我国 Turner 综合征诊治专家共识指出,该类患者雌激素分泌不足,使得骨龄落后于正常儿童,对其使用雌激素治疗,诱导维持第二性征发育的同时,也会促进骨骺融合^[18]。研究表明^[19],肥胖儿童的 DHEAS 水平往往会增加,高 DHEAS 水平提示高水平的雄激素,雄激素可以通过芳香化酶的作用导致雌二醇水平的增加,进而导致骨成熟。本研究结果显示,DHEAS SDS 和 BA-CA 在

男性、女性中均存在独立相关性,表明 DHEAS 在肥胖儿童 BA 进展中发挥核心作用。本研究还显示, E_2 与 BA-CA 之间没有相关性,但是选择女性>9 岁,男性>12 岁时, E_2 与 BA-CA 呈正相关性,说明可能是由于本次 E_2 测定在较低的范围,缺乏敏感性,而青春后期外周血中 E_2 水平升高。有研究显示^[12],使用一种更敏感的检测方法可发现肥胖儿童的 E_2 水平与 BA 相关。另外,也有研究认为^[19], E_2 主要产生在组织细胞中,因此无法检测到循环中 E_2 水平的升高,从而解释了本研究中 E_2 与 BA-CA 之间缺乏相关性。因此,可用更灵敏的方法测定血清 E_2 来分析骨龄提前的因素。

本研究结果发现,胰岛素相关参数与 BA 进展之间没有相关性。既往研究中对高胰岛素血症和骨龄提前关系存在争议。Sopher AB 等^[20]的研究发现,在青春期前的儿童中,胰岛素抵抗和 BA 和 CA 的比率没有相关性;而 Klein KO 等^[11]在一个 3~18 岁的队列中发现胰岛素水平和 BA 与 CA 的比率存在相关性;Lee HS 等^[12]研究了青春期前肥胖儿童胰岛素抵抗与骨龄的关系,通过多元回归分析发现 HOMA-IR 与 BA-CA 呈独立的正相关关系。然而,这几项研究都没有校正雄激素和雌激素可能的混杂作用,骨龄进展的结果参数也没有根据年龄和性别进行调整。此外,不同研究的种族差异较大,因此有关胰岛素抵抗和 BA-CA 的关系仍不明确。本研究中 BA-CA 和胰岛素参数之间无相关性的另一种可能原因是该队列中大量受试者已经具有胰岛素抵抗(HOMA-IR>2.69 考虑有胰岛素抵抗,约占 79%),而胰岛素对 BA 的影响可能在早期胰岛素抵抗的儿童中更为明显^[16]。

综上所述,DHEAS、BMI 的增加是肥胖儿童骨龄进展的独立预测因素,临床工作中骨龄提前的肥胖儿童更需要加强饮食控制,控制体重,从而达到延缓骨龄进展的目的。

参考文献:

- [1]江梓杰,肖泽宇,马孟杰,等.心脏磁共振成像在肥胖症及治疗的应用[J].中华肥胖与代谢病电子杂志,2020,6(4):247-251.
- [2]Ravuvu A,Waqa G.Childhood Obesity in the Pacific: Challenges and Opportunities[J].Curr Obes Rep,2020,9(4):462-469.
- [3]Shaunak M,Byrne CD,Davis N,et al.Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity[J].Arch Dis Child,2021,106(1):3-8.
- [4]Heras V,Castellano JM,Fernandois D,et al.Central Ceramide Signaling Mediates Obesity-Induced Precocious Puberty[J].Cell Metab,2020,32(6):951-966.
- [5]Hong YH,Woo YJ,Lee JH,et al.Association between Dietary Habits and Parental Health with Obesity among Children with

Precocious Puberty[J].Children (Basel),2020,7(11):220.

- [6]Bilinski WJ,Paradowski PT,Sypniewska G.Bone health and hyperglycemia in pediatric populations[J].Crit Rev Clin Lab Sci,2020,57(7):444-457.
- [7]Ducy P.Bone Regulation of Insulin Secretion and Glucose Homeostasis[J].J Endocrinology,2020,161(10):bqaa149.
- [8]赵笛辰,李梅.儿童及青少年骨骼发育特点及其影响因素[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(6):94-98.
- [9]Vannucci L,Fossi C,Quattrini S,et al.Calcium intake in bone health: a focus on calcium-rich mineral waters[J].Nutrients,2018,10(12):1930.
- [10]Hervás G,Ruiz-Litago F,Irazusta J,et al.Physical activity, physical fitness,body composition,and nutrition are associated with bone status in university students [J].Nutrients,2018,10(1):61.
- [11]Klein KO,Larmore KA,de Lancey E,et al.Effect of obesity on estradiol level,and its relationship to leptin,bone maturation, and bone mineral density in children [J].J Clin Endocrinol Metab,1998,83(10):3469-3475.
- [12]Lee HS,Shim YS,Jeong HR,et al.The Association between bone age advancement and insulin resistance in prepubertal obese children [J].Exp Clin Endocrinol Diabetes,2015,123(10):604-607.
- [13]Ke D,Lu D,Cai G,et al.Accelerated skeletal maturation is associated with overweight and obesity as early as preschool age: a cross-sectional study[J].BMC Pediatr,2020,20(1):452.
- [14]Konforte D,Shea JL,Kyriakopoulou L,et al.Complex biological pattern of fertility hormones in children and adolescents: a study of healthy children from the CALIPER cohort and establishment of pediatric reference intervals[J].Clin Chem,2013,59(8):1215-1227.
- [15]Gerver WJM,de Bruin R.Paediatric Morphometrics,ed2[M].Groningen,Wetenschappelijke uitgeverij Bunge,2001.
- [16]de Groot CJ,van den Berg A,Ballieux BEPB,et al.Determinants of Advanced Bone Age in Childhood Obesity [J].Horm Res Paediatr,2017,87(4):254-263.
- [17]Hassan NE,El Shebini SM,El-Masry SA,et al.Association of some dietary ingredients,vitamin D,estrogen,and obesity polymorphic receptor genes with bone mineral density in a sample of obese Egyptian women[J].J Genet Eng Biotechnol,2021,19(1):28.
- [18]中华医学会内分泌学会性腺学组.特纳综合征诊治专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(3):181-186.
- [19]Rosenfield RL.Normal and Premature Adrenarche[J].Endocr Rev,2021:bnab009.
- [20]Sopher AB,Jean AM,Zwany SK,et al.Bone age advancement in prepubertal children with obesity and premature adrenarche: possible potentiating factors[J].Obesity,2011,19(6):1259-1264.

收稿日期:2021-08-23;修回日期:2021-10-13

编辑/成森