EDITORIAL

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

УДК 616-036.12-053.2/.7-056.52-056.716/.717+618.2-06+159.96+614.8.027.1

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД, ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

© Дмитрий Олегович Иванов, Мария Олеговна Ревнова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Мария Олеговна Ревнова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура. E-mail: revnoff@mail.ru

Поступила: 01.02.2021 ***Одобрена: 17.08.2021*** ***Принята к печати: 24.09.2021***

РЕЗЮМЕ. Как известно, практически все заболевания взрослого населения уходят корнями в детство, и метаболический синдром — далеко не исключение. Однако, если у взрослых это давно изучаемая и чётко определенная проблема, которой посвящены тысячи исследований, то с педиатрической практикой всё гораздо сложнее. В данной статье обсуждаются патогенетические и клинические особенности формирования компонентов метаболического синдрома на этапе фетального программирования в детском и подростковом возрасте. Рассматриваются также клинические подходы к ведению данной группы пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром у детей; фетальное программирование; ожирение; дети; подростки.

FEATURES OF THE FORMATION OF METABOLIC DISORDERS IN THE PERINATAL PERIOD, CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

© Dmitry O. Ivanov, Maria O. Revnova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Maria O. Revnova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics named after academic A.F. Tur. E-mail: revnoff@mail.ru

Received: 01.02.2021 ***Revised: 17.08.2021*** ***Accepted: 24.09.2021***

SUMMARY. As you know, almost all diseases of the adult population are rooted in childhood, and the metabolic syndrome is no exception. However, if in adults this is a long-studied and well-defined problem, which is devoted to thousands of studies, then with pediatric practice, everything is much more complicated. This article discusses the pathogenetic and clinical features of the formation of the components of the metabolic syndrome at the stage of fetal programming, in childhood and adolescence. Clinical approaches to the management of this group of patients are also considered.

KEY WORDS: metabolic syndrome in children, fetal programming, obesity, children, adolescents.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема метаболического синдрома затрагивает все возрастные группы. В педиатрической практике эта проблема имеет свою специфику. Ожирение всегда было только уделом эндокринологов, которые лечили ожирение, не углубляясь в проблему и не выводя её за рамки эндокринологии. Остальные специалисты, будь то гастроэнтерологи, нутрициологи, кардиологи, констатируя факт ожирения, ещё менее, чем эндокринологи, стремились выявить дальнейшие риски. В результате метаболический синдром в педиатрии, оказавшись на междисциплинарной грани, потерял право на глубокое изучение проблемы на многие годы и на это есть определённые причины. Если у взрослых имеются строго определённые критерии постановки диагноза, то у детей их нет. Есть модифицированные критерии для взрослых, но не всегда и не все они подлежат адаптации к детям. Дело в том, что по мере роста и полового развития меняются показатели артериального давления, уровня липидов, чувствительности к инсулину и распределения размеров тела и, кроме этого, отсутствуют жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы [49, 67]. Есть мнение, что метаболический синдром возможно выносить в диагноз только детям старше 10–12 лет и ещё с большой вероятностью — подросткам 16 лет и старше, у которых хотя бы могут быть использованы критерии, применяемые во взрослой практике. Данные по возрастной группе от 12 до 19 лет, полученные в США в ходе Национального диагностического исследования, посвященного здоровью и питанию (NHANES III, National Health and Nutrition Examination Survey) и использовавшего модифицированные критерии ATP III для подростков, показали, что этим синдромом страдают примерно 10% [23]. Однако всяческие адаптации к использованию «взрослых критериев» диагностики метаболического синдрома у детей приводят к неточной диагностике, и, следовательно, к невозможности определить истинную частоту заболевания, которая, по данным авторов, колеблется от 0,9 до 11,4% [25, 26, 36].

Существуют показатели, которые можно использовать у всех детей, — это объём талии, выраженный в перцентилях. Чрезмерное развитие висцеральной жировой ткани — независимый предвестник нечувствительности к инсулину, изменения уровня липидов и повышения артериального давления [6]. Дети с объёмом талии свыше 90 перцентилей более подвержены многочисленным факторам риска развития метаболического синдрома, нежели те, перцентили объёма талии которых ниже [1, 44].

ФЕТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ. ВНУТРИУТРОБНЫЙ СТРЕСС

Описание и изучение факторов риска обычно происходит у пациентов с уже развернутым метаболическим синдромом. Однако существуют некоторые предикторы, которые уходят корнями в глубокое детство, точнее, в период зачатия и раннего развития эмбриона. И тут, как оказалось, выявляются факторы риска метаболического синдрома, зависящие от степени внутриутробного стресса. В широко известных работах D.J. Barker и C. Osmond [9] была выведена концепция фетального программирования и раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых как результат внутриутробного стресса, проявившегося низкой массой тела при рождении. Тем не менее в реализации заболевания роль играют не только внутриутробный период жизни, но и компенсирующий его внеутробный период, который снижает риски заболеваний при оптимальных условиях развития [3, 10]. Неотъемлемой частью концепции перепрограммирования является наличие некоторых периодов времени («окон») повышенной чувствительности, во время которых организм наиболее чувствителен к воздействию факторов окружающей среды. В соответствии с гипотезой Баркера ключевым этапом пластического развития является внутриутробный, однако существуют дополнительные периоды, включая период до зачатия и ранний постнатальный период [61].

Критические периоды повышенной чувствительности для стресса, которые сказываются на проявлении метаболического синдрома:

- до зачатия;
- предимплантационный период — деметилирование генома;
- на ранних сроках беременности — риск заболеваний коронарных артерий у взрослых;
- на средних сроках беременности — большая частота заболеваний почек;
- на поздних сроках беременности — снижение веса при рождении и нарушение промежуточного метаболизма;
- после рождения.

По данным T. Roseboom и соавт. (2006) нарушение толерантности к глюкозе является общим следствием внутриутробного стресса независимо от времени начала [57]. Стресс на ранних сроках гестации приводит к высокому риску развития атерогенного липидного профиля, ожирению у женщин и ишемической болезни сердца. Стресс во II триместре беременности, когда происходит резкое увеличение количества нефронов, связан с троекратным увеличением риска микроальбуминурии. Стресс во II триместре беременности, когда происходит отложение жира, приводит к снижению веса при рождении.

Оппоненты теории Баркера утверждают, что ранний постнатальный период не менее важен, чем внутриутробный. Кроме того, существуют гипотезы, в которых длительному периоду внеутробной жизни отводится главная роль, а внутриутробный стресс является лишь предрасположением для стрессов и заболеваний в течение дальнейшей жизни (таких как ожирение или питание с повышенным количеством жиров) [2, 17]. Реакция развивающихся тканей эмбриона, плода и новорождённого достаточно разнообразна и пластична. Во время периода внутриутробного развития эмбрион и плод развиваются из единичных клеток до триллионов, которые делятся на 250 подтипов. Таким образом, любое проявление стрессорного воздействия в этот период может отразиться на дальнейшей жизни организма и его потомства, что легче моделируется на нескольких поколениях животных [65]. Так, самки крыс, которых ограничивали в еде в перинатальном периоде, даже при условии хорошего питания во время беременности, давали потомство со сниженным количеством β-клеток в поджелудочной железе [12]. Подобный фенотип также проявляется во втором поколении потомства самок крыс, больных сахарным диабетом [29]. Для изучения внутриутробного стресса были применены различные экспериментальные модели, показавшие его механизмы и влияние на развитие метаболического синдрома [11, 31, 42, 47].

К наиболее изученным причинам внутриутробного стресса можно отнести:

а) пищевой стресс с изменением количества макронутриентов (снижение калоража до 50–70% от контроля, низкобелковые или высокожировые диеты) либо микронутриентов (железо, цинк, натрий, кальций);
б) хирургический стресс (уменьшение функционирующей площади плаценты);
в) фармакологическое воздействие (дексаметазон или streptozotocin, провоцирующий диабет);
г) воздействие психологического стресса и токсинов во время беременности (курение, инфекция).

Следствием внутриутробного стресса является перепрограммирование на клеточном, тканевом и системном уровнях с накоплением липидов и повышением реактивности сердечно-сосудистой системы, которые являются ключевыми составляющими метаболического синдрома [30].

Достаточно сложно определить временные рамки внутриутробного стресса не на моделях, а в клинической практике. Одним из примеров являются дети, родившиеся с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а таких детей родилось более 3 миллионов. Стресс, наблюдаемый в период до имплантации, связан с ранними изменениями в метаболическом профиле. Эпидемиологические данные ограничены небольшим периодом времени применения технологии ЭКО, которая впервые была применена в 1978 году. Имеются убедительные доказательства, что дети, рождённые путем ЭКО, имеют несколько отличные пути метаболического профиля уже при рождении. Среди детей, рожденных в срок с искусственным зачатием, риск рождения с низкой массой тела повышен в 2,6 раз по сравнению с детьми, зачатыми естественным путём [60]. При обследовании 233 детей в возрасте 8–18 лет, рождённых путем ЭКО, и сравнении их с группой детей, идентичной по полу и возрасту, зачатых естественным путём, выявлено, что у детей ЭКО наблюдалось значительное превышение периферической массы тела, так же как и тенденция к превышению общего количества жировой ткани [15]. Окружность талии в обеих группах практически не отличалась. Костный возраст (определяемый по рентгенограммам запястья левой руки) у девочек пубертатного возраста, рождённых при помощи ЭКО, достоверно превышал костный возраст в контрольной группе [16]. Значительный интерес также представляют данные по измерению уровня систолического и диастолического артериального давления и уровня глюкозы, взятой натощак, у детей пубертатного возраста, зачатых искусственно и естественным путём. В первой группе показатели артериального давления, так же как и уровни глюкозы, были выше значений во второй группе [16].

Проявления внутриутробного стресса различаются по времени их появления. Например, у крыс и овец недостаток питания матери во время периода зачатия и имплантации приводит к гипертензии и кардиоваскулярной

дисфункции у потомства [21]. Изучение последствий голода в Дании, который длился с декабря 1944 по апрель 1945 года, когда люди получали 400–800 ккал в сутки, обратило внимание исследователей на стресс плода. Внутриутробное голодание на ранних сроках гестации приводило к повышению атерогенности липидного профиля и повышенному риску ишемических заболеваний сердца во взрослом возрасте, а также снижению когнитивных функций [56, 57]. Недостаток питания в середине гестации повышал частоту микроальбуминурии и обструкции дыхательных путей. Нарушение толерантности к глюкозе было выявлено у всех, перенесших голод внутриутробно, но особенно на поздних сроках гестации [54]. Необходимо сказать о последствиях стресса плодов женского пола: в случае низкого веса при рождении и превышении веса в возрасте 1 года наблюдался очень высокий риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, чего не наблюдалось у мужчин [50].

РОЛЬ АДИПОЦИТОКИНОВ. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

В течение многих лет белая жировая ткань считалась местом простого скопления жира, однако сейчас нет сомнений в том, что она является важным эндокринным органом, секретирующим сотни биологически активных веществ, объединённых общим названием адипоцитокины. Они включают в себя классические гормоны (лептин), факторы роста, провоспалительные медиаторы, ферменты и метаболиты (жирные кислоты), активно воздействующие на органы и ткани организма, принимая участие в росте, репродукции, костном метаболизме, иммунном ответе, канцерогенезе и других процессах [41], о чём подробно говорится в главах, посвящённых патогенезу. Изменение нормального содержания адипоцитокинов выявлено при ожирении, неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме у детей и подростков [4, 22, 37].

Лептин, являясь основным гормоном, выступает в роли сигнала к насыщению через гипоталамус и предохраняет организм от переедания, координируя регуляцию пищевого поведения, процессов метаболизма, участие вегетативной нервной системы, тем самым контролирует жировые запасы и баланс энергии в организме. Более того, в недавно проведённых исследованиях показано периферическое действие лептина и его связь с инсулином. Повышение уровня лептина описано у детей с ожирением, но, в отличие от здоровых детей, оно не приводит к насыщению и прекращению приёма пищи. Это состояние относительной периферической резистентности к лептину (в основном в скелетных мышцах) тесно связано с инсулиновой резистентностью и развитием метаболического синдрома и неалкогольного жирового заболевания печени у детей [4, 8, 37, 41]. У матерей с высоким уровнем лептина рождаются дети с избытком жировой ткани [35].

Однако гораздо более информативным предиктором развития метаболического синдрома у детей и подростков является адипонектин, также относящийся к адипоцитокинам [38]. В противоположность другим адипоцитокинам он выступает в роли антиатерогенного, антидиабетогенного, противовоспалительного и антипролиферативного фактора и, таким образом, работает для предотвращения развития диабета 2-го типа и кардиоваскулярной патологии у ребёнка и в дальнейшем — у взрослого [39]. Адипонектин, обладая противовоспалительным и антиоксидантным действием, усиливает чувствительность тканей к инсулину. Низкий уровень адипонектина в плазме у детей и подростков тесно связан с дальнейшим развитием ожирения, инсулинорезистентности, диабетом 2-го типа, повышенным артериальным давлением и повышенным риском злокачественных опухолей [4, 8, 41].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДЕТЯМ С ОЖИРЕНИЕМ. ДИАГНОСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

В детском возрасте, в отличие от взрослого, более значима роль органического поражения мозга в развитии ожирения. Таких детей немного даже в специализированных клиниках, но они должны быть выявлены и находиться под особым наблюдением. Первичная диагностика любой формы ожирения ложится на участкового педиатра, однако наблюдаются такие дети у эндокринолога. Симптомами тревоги должны быть [7]:

- очень быстрый набор веса в любом возрасте или существенная прибавка в весе в грудном и раннем возрасте (особенно у детей с множественными стигмами дизэмбриогенеза);
- кровоточивость;
- лечение экзогенными кортикостероидами;
- головные боли;



Рис. 1. Факторы риска развития метаболического синдрома [14]

- нарушение зрения или другие симптомы повышения внутричерепного давления;
- синдром Кушинга;
- гипотиреоз.

В анамнезе обязательно выяснение наличия диабета у матери во время беременности, гипертензии или внутриутробной задержки развития плода.

У детей, рождённых с малым весом, в дальнейшем интраабдоминальные отложения жира значительно превышают таковые у детей, рождённых с нормальной массой тела, причём риск ожирения возрастает к подростковому возрасту [19, 33, 34]. Более того, у детей, рождённых с малой окружностью головы (менее 10 центиля), указывающей на значительное отставание внутриутробного развития, имеется очень высокий риск развития инсулинорезистентности, а также сахарного диабета 2-го типа во взрослом возрасте [19].

Чрезвычайно важна прицельная оценка антропометрических данных ребёнка в течение жизни, используя соответствующие графики и таблицы, с фокусировкой внимания на набор веса и роста (догоняющий рост) детей, родившихся с задержкой. Резко ускоренный набор веса в первый год жизни, особенно в первые месяцы жизни, может быть угрозой развития метаболического синдрома в дальнейшем [32].

У детей с ожирением также необходимо выяснение общего калоража пищи, но ещё большего внимания требуют некоторые составляющие пищи, оказывающие влияние на прогрессирование ожирения и развитие метаболического синдрома. Например, снижение количества, а еще лучше полный отказ от сладких напитков, в которых доминирует фруктоза, является первым шагом на пути к здоровой диете и профилактике жировых отложений в печени [13, 58]. Недавно проведённые исследования J.M. Schwarz и соавт. (2017) наглядно показали, что краткосрочная замена фруктозы (путём элиминации простого сахара в форме сахарозы) на крахмал без изменения общего калоража вызвала быстрое снижение внутрипечёночного жира, приведя в норму уровни глюкозы и липидов [59]. Таким образом, особое внимание должно быть обращено на питание ребёнка, так как изменение некоторых компонентов диеты может привести к улучшению метаболизма даже без большого снижения в весе.

Кроме питания очень важна физическая активность, которой дети с ожирением всячески пытаются избежать. Например, сидение за компьютером и телевизором более двух часов в день связано с риском ожирения. Наоборот, любая форма физической активности, даже не интенсивной, сильно влияет на состав тела и чувствительность к инсулину. Так же, как и коррекция диеты, физическая активность не обязательно способствует потере веса, но всегда улучшает показатели метаболизма и тем самым препятствует развитию метаболического синдрома [53].

Различные работы представляют разные критерии диагностики метаболического синдрома у детей и подростков. Так, по критериям Американской ассоциации заболеваний сердца (AHA) для диагностики требуется 3 из 5 критериев, диагноз ставится в возрасте 12 лет и старше, основные критерии не определены,

окружность талии более 90 перцентилей [51]. В соответствии с критериями ВОЗ должны присутствовать по меньшей мере 3 критерия или гиперинсулинизм в сочетании с двумя другими критериями [31, 51]. Возраст не указывается, но в качестве основного критерия определена инсулинорезистентность. Учитывается отношение окружности талии к окружности бедра: более 0,9 у мальчиков и более 0,85 у девочек [64].

Несколько отличаются также критерии постановки диагноза предиабета, нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа по данным ВОЗ и Американской диабетической ассоциации (АДА). При предиабете по критериям ВОЗ уровень глюкозы натощак составляет 6,1–6,9 ммоль/л, по критериям АДА — 5,6–6,9 ммоль/л. Тест на толерантность к глюкозе имеет одинаковые критерии для предиабета и составляет 7,8–11,0 ммоль/л. Гликированный гемоглобин в этой группе равен 5,7–6,4% в АДА и не указывается в качестве критерия в ВОЗ [28]. Критериями диагностики нарушения толерантности к глюкозе по пробе толерантности к глюкозе (ПТГ) по данным АДА является уровень глюкозы через 2 часа после нагрузочной пробы 1,75 г/кг массы тела и составляющий 7,8–11,0 ммоль/л [5].

Говоря о сахарном диабете 2-го типа, по данным АДА уровень глюкозы натощак составляет 7,0 ммоль/л, имеются симптомы сахарного диабета, и уровень глюкозы равен или превышает 11,1 ммоль/л. В отсутствие явной гипергликемии диагноз подтверждается, если два разных теста на глюкозу выше 11,1 ммоль/л или единичный тест в два раза превышает пороговые значения. Диагноз «диабет» также выставляется при ПТГ выше или равной 11,1 ммоль/л и уровне гликированного гемоглобина равном или более 6,5%.

Таким образом, метаболический синдром (или синдром резистентности к инсулину) может быть определён как влияние физиологических, биохимических и метаболических факторов, повышающих риск заболеваний сердечно-сосудистой системы и развития сахарного диабета 2-го типа. Эти факторы включают резистентность к инсулину, сахарный диабет 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе, повышение артериального давления и центральное ожирение [18, 26, 55, 68].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В дополнение к традиционным составляющим метаболического синдрома у детей необходимо отнести и часто обсуждаемые неалкогольную жировую болезнь печени, гиперурикемию, нарушения сна, которые могут быть предикторами заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей и взрослых. За последние 20 лет частота заболеваемости неалкогольной жировой болезни печени возросла в два раза, и само заболевание превратилось в наиболее часто встречающееся поражение печени в детском возрасте [46]. Если исходить из данных физиологического содержания жира в печени, которое составляет 5% от печёночной массы, то, следовательно, жировая инфильтрация печени, превышающая 5% и подтверждённая гистологически, при отсутствии вирусных, аутоиммунных, токсических лекарственных или алкогольных болезней печени, определяется как стеатоз [20, 45].

Неалкогольная жировая болезнь печени охватывает широкий спектр заболеваний от простого стеатоза до стеатогепатита с фиброзом или без него и настолько тесно связана с метаболическим синдромом, что определяется как «печёночная манифестация» метаболического синдрома [43]. Проведённое недавно исследование показало, что у 66% детей с неалкогольной жировой болезнью печени, подтверждённой гистологически по биоптатам печени, был выявлен метаболический синдром. У 63% был повышен уровень триглицеридов, у 45% снижен уровень липопротеидов высокой плотности, у 40% отмечалась гипертензия и у 10% — нарушение толерантности к глюкозе. Кроме того, выявлена ассоциация между тяжестью морфологических проявлений и проявлениями метаболического синдрома [62], однако, несмотря на углублённое изучение жировой болезни печени в педиатрической практике, причины и следствия до сих пор остаются неясными [52].

Обсуждаются также роль гиперурикемии и участие фруктозы в генезе метаболического синдрома у детей. Являясь конечным продуктом метаболизма пуринов, мочевая кислота и ураты сыворотки крови непосредственно зависят от количества поступаемых продуктов, содержащих пурины, и фруктозу [27]. Патофизиологические механизмы гипертензии, хронической болезни почек, сердечной недостаточности, сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза включают в себя и гиперурикемию. И хотя уровень мочевой кислоты ещё не включён в диагностические критерии метаболического синдрома, он должен рассматриваться в качестве дополнительного диагностического параметра и у взрослых, и у детей [24].

У детей, так же как и у взрослых, имеется отчётливая связь длительности и качества сна с ожирением. Несмотря на меньшее количество исследований у детей и подростков, обнаружено, что длительность сна менее 8 часов, а также некачественный сон у детей и подростков ассоциирован с элементами метаболического синдрома, такими как повышение артериального давления, инсулинорезистентность при отсутствии ожирения, нарушение липидного профиля даже у дошкольников. Здесь, скорее всего, роль в патогенезе играют уровень лептина, мелатонин и различные варианты диет [40, 48, 63, 66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует лишний раз подчеркнуть неоднозначность термина «метаболический синдром» у детей, меньшее количество исследований по сравнению с взрослой популяцией, сложность в диагностических подходах в различные периоды детства, проблематичность установления данного диагноза. Тем не менее для клинической практики данная задача представляется крайне актуальной и необходимой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешина Е.И., Андриянов А.И., Богданова Н.М. и др. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. СПб. СпецЛит; 2014.
2. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. и др. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(1): 6–16.
3. Петренко Ю.В., Новикова В.П., Полунина А.В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста. Педиатр. 2018; 9(3): 24–7. DOI: 10.17816/PED9324-27.
4. Alterio A., Alisi A., Liccardo D., Nobili V. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. Horm Res Paediatr. 2014; 82: 283–9.
5. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2014; 37: 81–90.
6. Bacha F., Saad R., Gungor N., Arslanian S.A. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? Diabetes Care. 2006; 29: 1599–604.
7. Baker J.L., Farpour-Lambert N.J., Nowicka P. et al. Childhood Obesity Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Evaluation of the overweight/obese child--practical tips for the primary health care provider: recommendations from the Childhood Obesity Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Obes Facts. 2010; 3: 131–7.
8. Balagopal P., de Ferranti S.D., Cook S. et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth. Circulation. 2011; 123: 2749–69.
9. Barker D.J., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet. 1986; 1: 1077–81.
10. Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T. et al. Developmental plasticity and human health. Nature. 2004; 430: 419–21.
11. Bertram C.E., Hanson M.A. Animal models and programming of the metabolic syndrome. Br Med Bull. 2001; 60: 103–21.
12. Blondeau B., Avril I., Duchene B., Breant B. Endocrine pancreas development is altered in foetuses from rats previously showing intra-uterine growth retardation in response to malnutrition. Diabetologia. 2002; 45: 394–401.
13. Bray G.A., Popkin B.M. Calorie-sweetened beverages and fructose: what have we learned 10 years later. Pediatr Obes. 2013; 8: 242–8.
14. Bussler S., Penke M., Flemming G. et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. Horm Res Paediatr. 2017; 88: 181–93.
15. Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Roos J.C. et al. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 3417–23.
16. Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Vermeiden J.P. et al. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 1682–88.
17. Chan J.C., Malik V., Jia W. et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. JAMA. 2009; 301: 2129–40.
18. Dulloo A.G., Montani J.P. Pathways from dieting to weight regain, to obesity and to the metabolic syndrome: An overview. Obes. Rev. 2015; 16: 1–6.
19. Efstathiou S.P., Skeva I.I., Zorbala E. et al. Metabolic syndrome in adolescence: can it be predicted from natal and parental profile? The Prediction of Metabolic Syndrome in Adolescence (PREMA) study. Circulation. 2012; 125: 902–10.
20. Elizondo-Montemayor L., Ugalde-Casas P.A., Lam-Franco L. et al. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. Obes Res Clin Pract. 2014; 8: 87.
21. Fernandez-Gonzalez R., Moreira P., Bilbao A. et al. Long-term effect of in vitro culture of mouse embryos with serum on mRNA expression of imprinting genes, development, and behavior. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101: 5880–5.
22. Fischer-Posovszky P., Roos J., Kotnik P. et al. Functional significance and predictive value of microRNAs

in pediatric obesity: tiny molecules with huge impact? Horm Res Paediatr. 2016; 86: 3–10.
23. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002; 287: 356–9.
24. Ford E.S., Li C., Cook S., Choi H.K. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among us children and adolescents. Circulation. 2007; 115: 2526–32.
25. Graf C., Ferrari N. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. Visc. Med. 2016; 32: 357–62.
26. Grundy S.M. Metabolic syndrome update. Trends Cardiovasc. Med. 2016; 26: 364–73.
27. Gustafsson D., Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. BMC Nephrol. 2013; 14: 164.
28. Haemer M.A., Grow H.M., Fernandez C. et al. Addressing prediabetes in childhood obesity treatment programs: Support from research and current practice. Child. Obes. 2014; 10: 292–303.
29. Holemans K., Aerts L., Van Assche F.A. Evidence for an insulin resistance in the adult offspring of pregnant streptozotocin-diabetic rats. Diabetologia. 1991; 34: 81–5.
30. Holemans K., Van Bree R., Verhaeghe J. et al. Maternal semistarvation and streptozotocin-diabetes in rats have different effects on the in vivo glucose uptake by peripheral tissues in their female adult offspring. J Nutr. 1997; 127: 1371–6.
31. Huang T.T.K., Ball G.D.C., Franks P.W. Metabolic syndrome in youth: Current issues and Challenges. Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2007; 32: 13–22.
32. Ibáñez L., Lopez-Bermejo A., Diaz M., de Zegher F. Catch-up growth in girls born small for gestational age precedes childhood progression to high adiposity. Fertil Steril. 2011; 96: 220–3.
33. Ibáñez L., Lopez-Bermejo A., Suárez L. et al. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 2079–83.
34. Ibáñez L, Suárez L, Lopez-Bermejo A. et al. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 925–8.
35. Josefson J.L., Zeiss D.M., Rademaker A.W., Metzger B.E. Maternal leptin predicts adiposity of the neonate. Horm Res Paediatr . 2014; 81: 13–9.
36. Kelishadi R., Hovsepian S., Djalalinia S., Qorbani M. A systematic review on the prevalence of metabolic syndrome in Iranian children and adolescents. J. Res. Med. Sci. 2016; 21: 90.
37. Koerner A., Kratzsch J., Kiess W. Adipocytokines: leptin — the classical, resistin — the controversical, adiponectin — the promising, and more to come. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005; 19: 525–46.
38. Körner A., Kratzsch J., Gausche R. et al. New predictors of the metabolic syndrome in children — role of adipocytokines. Pediatr Res. 2007; 61: 640–5.
39. Körner A., Kratzsch J., Gausche R. et al. Metabolic syndrome in children and adolescents — risk for sleep-disordered breathing and obstructive sleep-apnoea syndrome? Arch Physiol Biochem. 2008; 114: 237–43.
40. Koren D., Dumin M., Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr Obes. 2016; 9: 281–310.
41. Kotnik P., Fischer P.P., Wabitsch M. Endocrine and metabolic effects of adipose tissue in children and adolescents. Zdr Varst. 2015; 54: 131–8.
42. Langley-Evans S.C. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. J Anat. 2009; 215: 36–51.
43. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P., Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. Dig Liver Dis. 2015; 47: 181–90.
44. Maffeis C., Pietrobelli A., Grezzani A. et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. Obes Res. 2001; 9: 179–87.
45. Marzuillo P., Del Giudice E.M., Santoro N. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: new insights and future directions. World J Hepatol. 2014; 6: 217–25.
46. Marzuillo P., Miraglia del Giudice E., Santoro N. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics. World J Gastroenterol. 2014; 20: 7347–55.
47. McMillen I.C., Robinson J.S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. Physiol Rev. 2005; 85: 571–633.
48. Mullins E.N., Miller A.L., Cherian S.S. et al. Acute sleep restriction increases dietary intake in preschool-age children. J Sleep Res. 2017; 26: 48–54.
49. Nelson R.A., Bremer A.A. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in the Pediatric Population. Metab. Syndr. Relat. Disord. 2010; 8: 1–14.
50. Osmond C., Barker D.J., Winter P.D., Fall C.H., Simmonds S.J. Early growth and death from cardiovascular disease in women. Br Med J. 1993; 307: 1519–24.
51. Pacifico L., Anania C., Martino F. et al. Management of metabolic syndrome in children and adolescents. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2011; 21: 455–66.
52. Penke M., Kiess W., Giorgis T. Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016; 29: 1329–30.
53. Poitras V.J., Gray C.E., Borghese M.M. et al. Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. Appl Physiol Nutr Metab. 2016; 41(6 Suppl 3): 197–239.
54. Ravelli A.C., van der Meulen J.H., Michels R.P. et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. Lancet. 1998; 351: 173–7.
55. Rodríguez-Monforte M., Sánchez E., Barrio F. et al. Metabolic syndrome and dietary patterns: A systematic

review and meta-analysis of observational studies Eur. J. Nutr. 2016; 56: 925–47.
56. de Rooij S.R., Wouters H., Yonker J.E. et al. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107: 16881–86.
57. Roseboom T., de Rooij S., Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. Early Hum Dev. 2006; 82: 485–91.
58. Scharf R.J., DeBoer M.D. Sugar-Sweetened Beverages and Children's Health. Annu Rev Public Health. 2016; 37: 273–93.
59. Schwarz J.M., Noworolski S.M., Erkin-Cakmak A. et al. Effects of Dietary Fructose Restriction on Liver Fat, De Novo Lipogenesis, and Insulin Kinetics in Children With Obesity. Gastroenterology. 2017; 153: 743–52.
60. Schieve L.A., Meikle S.F., Ferre C. et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. N Engl J Med. 2002; 346: 731–7.
61. Srinivasan M., Patel M.S. Metabolic programming in the immediate postnatal period. Trends Endocrinol Metab. 2008; 19: 146–52.
62. Sundaram S.S., Zeitler P., Nadeau K. The metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children. Curr Opin Pediatr. 2009; 21: 529–35.
63. Tian Z., Ye T., Zhang X. et al. Sleep duration and hyperglycemia among obese and nonobese children aged 3–6 years. Arch Pediatr Adolesc Med. 2010; 64: 46–52.
64. Titmuss A.T., Srinivasan S. Metabolic syndrome in children and adolescents: Old concepts in a young population. J. Paediatr. Child Health. 2016; 52: 928–34.
65. Walters E., Edwards R.G. On a fallacious invocation of the Barker hypothesis of anomalies in newborn rats due to mothers' food restriction in preimplantation phases. Reprod Biomed Online. 2003; 7: 580–2.
66. Wang F., Liu H., Wan Y. et al. Sleep duration and overweight/obesity in preschool-aged children: a prospective study of up to 48,922 children of the Jiaxing birth cohort. Sleep. 2016; 39: 2013–2019.
67. Weiss R., Bremer A.A., Lustig R.Y. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? Ann. N.Y. Acad. Sci. 2013; 1281: 123–40.
68. Yamaoka K., Tang T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2012; 10: 138.

REFERENCES

1. Aleshina E.I., Andriyanov A.I., Bogdanova N.M. i dr. Metody issledovaniya nutritivnogo statusa u detej i podrostkov [Methods of studying the nutritional status in children and adolescents]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2014. (in Russian)
2. Ivanov D.O., Uspenskij Yu.P., Gurova M.M. i dr. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskij sindrom: patogeneticheskie paralleli [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2020; 2(1): 6–16. (in Russian)
3. Petrenko Yu.V., Novikova V.P., Polunina A.V. Ozhirenie u materej i zdorov'e detej raznogo vozrasta [Obesity in mothers and the health of children of different ages]. Pediatr. 2018; 9(3): 24–7. DOI: 10.17816/PED9324-27 (in Russian)
4. Alterio A., Alisi A., Liccardo D., Nobili V. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. Horm Res Paediatr. 2014; 82: 283–9.
5. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2014; 37: 81–90.
6. Bacha F., Saad R., Gungor N., Arslanian S.A. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? Diabetes Care. 2006; 29: 1599–604.
7. Baker J.L., Farpour-Lambert N.J., Nowicka P. et al. Childhood Obesity Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Evaluation of the overweight/obese child--practical tips for the primary health care provider: recommendations from the Childhood Obesity Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Obes Facts. 2010; 3: 131–7.
8. Balagopal P., de Ferranti S.D., Cook S. et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth. Circulation. 2011; 123: 2749–69.
9. Barker D.J., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet. 1986; 1: 1077–81.
10. Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T. et al. Developmental plasticity and human health. Nature. 2004; 430: 419–21.
11. Bertram C.E., Hanson M.A. Animal models and programming of the metabolic syndrome. Br Med Bull. 2001; 60: 103–21.
12. Blondeau B., Avril I., Duchene B., Breant B. Endocrine pancreas development is altered in foetuses from rats previously showing intra-uterine growth retardation in response to malnutrition. Diabetologia. 2002; 45: 394–401.
13. Bray G.A., Popkin B.M. Calorie-sweetened beverages and fructose: what have we learned 10 years later. Pediatr Obes. 2013; 8: 242–8.
14. Bussler S., Penke M., Flemming G. et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. Horm Res Paediatr. 2017; 88: 181–93.
15. Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Roos J.C. et al. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 3417–23.
16. Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Vermeiden J.P. et al. Cardiometabolic differences in children born after

in vitro fertilization: follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 1682–88.
17. Chan J.C., Malik V., Jia W. et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. JAMA. 2009; 301: 2129–40.
18. Dulloo A.G., Montani J.P. Pathways from dieting to weight regain, to obesity and to the metabolic syndrome: An overview. Obes. Rev. 2015; 16: 1–6.
19. Efstathiou S.P., Skeva I.I., Zorbala E. et al. Metabolic syndrome in adolescence: can it be predicted from natal and parental profile? The Prediction of Metabolic Syndrome in Adolescence (PREMA) study. Circulation. 2012; 125: 902–10.
20. Elizondo-Montemayor L., Ugalde-Casas P.A., Lam-Franco L. et al. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. Obes Res Clin Pract. 2014; 8: 87.
21. Fernandez-Gonzalez R., Moreira P., Bilbao A. et al. Long-term effect of in vitro culture of mouse embryos with serum on mRNA expression of imprinting genes, development, and behavior. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101: 5880–5.
22. Fischer-Posovszky P., Roos J., Kotnik P. et al. Functional significance and predictive value of microRNAs in pediatric obesity: tiny molecules with huge impact? Horm Res Paediatr. 2016; 86: 3–10.
23. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002; 287: 356–9.
24. Ford E.S., Li C., Cook S., Choi H.K. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among us children and adolescents. Circulation. 2007; 115: 2526–32.
25. Graf C., Ferrari N. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. Visc. Med. 2016; 32: 357–62.
26. Grundy S.M. Metabolic syndrome update. Trends Cardiovasc. Med. 2016; 26: 364–73.
27. Gustafsson D., Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. BMC Nephrol. 2013; 14: 164.
28. Haemer M.A., Grow H.M., Fernandez C. et al. Addressing prediabetes in childhood obesity treatment programs: Support from research and current practice. Child. Obes. 2014; 10: 292–303.
29. Holemans K., Aerts L., Van Assche F.A. Evidence for an insulin resistance in the adult offspring of pregnant streptozotocin-diabetic rats. Diabetologia. 1991; 34: 81–5.
30. Holemans K., Van Bree R., Verhaeghe J. et al. Maternal semistarvation and streptozotocin-diabetes in rats have different effects on the in vivo glucose uptake by peripheral tissues in their female adult offspring. J Nutr. 1997; 127: 1371–6.
31. Huang T.T.K., Ball G.D.C., Franks P.W. Metabolic syndrome in youth: Current issues and Challenges. Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2007; 32: 13–22.
32. Ibáñez L., Lopez-Bermejo A., Diaz M., de Zegher F. Catch-up growth in girls born small for gestational age precedes childhood progression to high adiposity. Fertil Steril. 2011; 96: 220–3.
33. Ibáñez L., Lopez-Bermejo A., Suárez L. et al. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 2079–83.
34. Ibáñez L, Suárez L, Lopez-Bermejo A. et al. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 925–8.
35. Josefson J.L., Zeiss D.M., Rademaker A.W., Metzger B.E. Maternal leptin predicts adiposity of the neonate. Horm Res Paediatr . 2014; 81: 13–9.
36. Kelishadi R., Hovsepian S., Djalalinia S., Qorbani M. A systematic review on the prevalence of metabolic syndrome in Iranian children and adolescents. J. Res. Med. Sci. 2016; 21: 90.
37. Koerner A., Kratzsch J., Kiess W. Adipocytokines: leptin — the classical, resistin — the controversical, adiponectin — the promising, and more to come. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005; 19: 525–46.
38. Körner A., Kratzsch J., Gausche R. et al. New predictors of the metabolic syndrome in children — role of adipocytokines. Pediatr Res. 2007; 61: 640–5.
39. Körner A., Kratzsch J., Gausche R. et al. Metabolic syndrome in children and adolescents — risk for sleep-disordered breathing and obstructive sleep-apnoea syndrome? Arch Physiol Biochem. 2008; 114: 237–43.
40. Koren D., Dumin M., Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr Obes. 2016; 9: 281–310.
41. Kotnik P., Fischer P.P., Wabitsch M. Endocrine and metabolic effects of adipose tissue in children and adolescents. Zdr Varst. 2015; 54: 131–8.
42. Langley-Evans S.C. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. J Anat. 2009; 215: 36–51.
43. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P., Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. Dig Liver Dis. 2015; 47: 181–90.
44. Maffeis C., Pietrobelli A., Grezzani A. et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. Obes Res. 2001; 9: 179–87.
45. Marzuillo P., Del Giudice E.M., Santoro N. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: new insights and future directions. World J Hepatol. 2014; 6: 217–25.
46. Marzuillo P., Miraglia del Giudice E., Santoro N. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics. World J Gastroenterol. 2014; 20: 7347–55.
47. McMillen I.C., Robinson J.S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. Physiol Rev. 2005; 85: 571–633.
48. Mullins E.N., Miller A.L., Cherian S.S. et al. Acute sleep restriction increases dietary intake in preschool-age children. J Sleep Res. 2017; 26: 48–54.

49. Nelson R.A., Bremer A.A. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in the Pediatric Population. Metab. Syndr. Relat. Disord. 2010; 8: 1–14.
50. Osmond C., Barker D.J., Winter P.D., Fall C.H., Simmonds S.J. Early growth and death from cardiovascular disease in women. Br Med J. 1993; 307: 1519–24.
51. Pacifico L., Anania C., Martino F. et al. Management of metabolic syndrome in children and adolescents. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2011; 21: 455–66.
52. Penke M., Kiess W., Giorgis T. Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016; 29: 1329–30.
53. Poitras V.J., Gray C.E., Borghese M.M. et al. Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. Appl Physiol Nutr Metab. 2016; 41(6 Suppl 3): 197–239.
54. Ravelli A.C., van der Meulen J.H., Michels R.P. et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. Lancet. 1998; 351: 173–7.
55. Rodríguez-Monforte M., Sánchez E., Barrio F. et al. Metabolic syndrome and dietary patterns: A systematic review and meta-analysis of observational studies Eur. J. Nutr. 2016; 56: 925–47.
56. de Rooij S.R., Wouters H., Yonker J.E. et al. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107: 16881–86.
57. Roseboom T., de Rooij S., Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. Early Hum Dev. 2006; 82: 485–91.
58. Scharf R.J., DeBoer M.D. Sugar-Sweetened Beverages and Children's Health. Annu Rev Public Health. 2016; 37: 273–93.
59. Schwarz J.M., Noworolski S.M., Erkin-Cakmak A. et al. Effects of Dietary Fructose Restriction on Liver Fat, De Novo Lipogenesis, and Insulin Kinetics in Children With Obesity. Gastroenterology. 2017; 153: 743–52.
60. Schieve L.A., Meikle S.F., Ferre C. et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. N Engl J Med. 2002; 346: 731–7.
61. Srinivasan M., Patel M.S. Metabolic programming in the immediate postnatal period. Trends Endocrinol Metab. 2008; 19: 146–52.
62. Sundaram S.S., Zeitler P., Nadeau K. The metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children. Curr Opin Pediatr. 2009; 21: 529–35.
63. Tian Z., Ye T., Zhang X. et al. Sleep duration and hyperglycemia among obese and nonobese children aged 3–6 years. Arch Pediatr Adolesc Med. 2010; 64: 46–52.
64. Titmuss A.T., Srinivasan S. Metabolic syndrome in children and adolescents: Old concepts in a young population. J. Paediatr. Child Health. 2016; 52: 928–34.
65. Walters E., Edwards R.G. On a fallacious invocation of the Barker hypothesis of anomalies in newborn rats due to mothers' food restriction in preimplantation phases. Reprod Biomed Online. 2003; 7: 580–2.
66. Wang F., Liu H., Wan Y. et al. Sleep duration and overweight/obesity in preschool-aged children: a prospective study of up to 48,922 children of the Jiaxing birth cohort. Sleep. 2016; 39: 2013–2019.
67. Weiss R., Bremer A.A., Lustig R.Y. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? Ann. N.Y. Acad. Sci. 2013; 1281: 123–40.
68. Yamaoka K., Tang T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2012; 10: 138.