

生命早期营养状况与成年期糖尿病的关系研究进展

续晓敏¹ 综述 刘思远¹ 孟丽苹^{1,2} 李洪亮^{1,2} 审校

1 内蒙古蒙牛乳业(集团)股份有限公司,呼和浩特 011500;

2 蒙牛高科乳制品(北京)有限责任公司,北京 101100

摘要:近 30 年来,糖尿病的患病率逐年升高,已成为严重影响我国居民健康、生活质量和预期寿命的主要慢性疾病之一。因此积极预防糖尿病的发生发展有重要意义。研究证实生命早期的环境因素会影响成年后代谢性疾病的发生风险。目前一些研究表明生命早期饥荒暴露、营养不足及肥胖等均可增加成年后肥胖、血脂异常、糖尿病等疾病的发病风险。本文将对生命早期和儿童期的营养状况与成年期糖尿病的关系进行综述研究与机制探讨,以为糖尿病的早期预防提供充足的科学依据。

关键词:糖尿病 营养不良 饥荒 生命早期 儿童期

中图分类号:R151

文献标志码:A

DOI:10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2025.06.026

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一种慢性全身性代谢疾病,以长期持续性高血糖为典型特征^[1]。近年来,糖尿病的患病率逐年升高,据国际糖尿病联盟(IDF)预估,到 2045 年时,全球将有大约 7 亿的糖尿病患者^[2]。流行病学调查数据显示我国成年人糖尿病患病率已达到 11.9%^[3]。长期的高血糖水平会导致体内水、电解质及酸碱平衡失衡,引起酸中毒症状、视网膜异常、肾脏病理变化、神经及血管损伤等多种并发症,对患者健康造成严重威胁。但目前临床治疗中还没有发现能够彻底治愈糖尿病的疗法,并且随着病程的进展,患者各器官的受损程度会逐渐加剧^[4]。因此,糖尿病的早期预防就有着重要的意义。除了已被证实的吸烟、饮酒及不良饮食习惯等是导致糖尿病发病的危险因素之外^[5],DOHaD(Developmental Origins of Health and Disease)理论^[6]也提出了生命早期环境因素会影响成年后疾病(特别是代谢性疾病)的发生风险。基于此,本文综述了有关生命早期饥荒暴露及营养失衡与成年期糖尿病关系的研究进展,为生命早期和儿

童期的营养补充及糖尿病的早期预防进一步提供充足的科学依据。

1 生命早期饥荒暴露与糖尿病的关系

经历饥荒是导致生命早期营养不足的重要影响因素之一,已有多篇回顾性队列研究表明在生命早期和儿童期暴露于饥荒会显著增加成年后患代谢性疾病的风险。其中,大部分关于饥荒的回顾性队列研究都是基于在 1944—1945 年发生的荷兰饥荒以及在 1959—1962 年发生的中国饥荒;研究均发现胎儿期和儿童期暴露于饥荒与成年后糖尿病发生风险呈正相关关系。

1.1 胎儿期饥荒暴露与糖尿病的关系

PAINTER 等^[7]的研究回顾了 2414 名在荷兰饥荒前后出生的人群,发现在妊娠晚期暴露于饥荒的人与未暴露的受试者相比,餐后 2 h 血糖值显著较高,且葡萄糖耐受量降低($P < 0.05$)。Wang 等^[8]进一步根据出生年份将在中国大饥荒前后出生的 8350 名参与者分为了非饥荒暴露组(1963—1974 年)、胎儿期暴露组(1959—1962 年)、儿童期暴露组(1949—1958 年)和青少年期暴露组(1941—1948 年),分析发现非暴露组、胎儿期暴露组、儿童期暴露组和青少年期暴露组的糖尿病年龄标准化患病率分别为 13.0%、18.2%、15.1%和 13.2%。与未暴露的参与者相比,暴露于胎儿期的参与者在成年后患糖尿病的风险显著增加($OR = 1.47$, 95% CI 1.13 ~ 1.93)。Wang

基金项目:2023 科技部国际合作重点专项(No. 2023YFE0114200)

作者简介:续晓敏,女,硕士研究生,研究方向:食品营养学相关研究,E-mail:xuxiaomin4@mengniu.cn

通信作者:孟丽苹,女,博士,研究方向:营养与健康、食物营养与应用相关研究,E-mail:menglipin@mengniu.cn

等^[9]在对 6897 名中国华东地区的人群横断面调查中得出了一致的结果,即与未暴露于饥荒的人群相比,胎儿期 ($OR = 1.53, 95\% CI 1.09 \sim 2.14$) 饥荒暴露与糖尿病发生风险显著相关。

关蕴良等^[10]对纳入了 14 917 名对象的回顾性队列的研究中发现,饥荒导致的宫内营养不良与成年后患高血糖等代谢综合征显著相关 ($P = 0.0008$)。王超等^[11]对 3186 名研究对象的横断面调查中也同样发现宫内营养不良会使糖尿病的患病风险增加约 6.8 倍 ($OR = 6.82, 95\% CI 2.57 \sim 18.11, P < 0.01$)。同时,一项纳入了 702 名研究对象的队列研究进一步证实了,因暴露于荷兰饥荒而导致的胎儿宫内营养不良与其成年后糖耐量异常相关,营养不良暴露组的餐后 2 h 血糖浓度平均提高了 0.5 mmol/L ^[12]。

1.2 儿童期饥荒暴露与糖尿病的关系

王超等^[11]对 3186 名研究对象的横断面调查中发现儿童期早期 ($OR = 5.28, 95\% CI 2.65 \sim 10.52, P < 0.01$) 和中期营养不良会使糖尿病发病风险显著增高。Wang 等^[9]对中国华东地区人群的横断面调查中也分析了儿童期饥荒暴露与糖尿病发病风险的关系,结果发现与未暴露于饥荒的人群相比,儿童期饥荒暴露与糖尿病发生风险显著相关 ($OR = 1.82, 95\% CI 1.21 \sim 2.73$),且比胎儿期暴露于饥荒的相关性略高 ($OR = 1.53, 95\% CI 1.09 \sim 2.14$)。丁雨露^[13]则对经历过中国饥荒的人群进行了多中心队列研究,纳入 9404 名研究对象,进一步分析发现儿童早期、儿童中期和儿童晚期暴露的受试者高血糖的患病率分别为 43.72%、48.34% 和 55.70%,相比于未暴露组,儿童期暴露组高血糖患病率显著更高 ($P < 0.05$),并且儿童晚期经历饥荒相比儿童早期经历饥荒,高血糖患病率相对更高。这可能是因为在儿童早期时,代谢系统尚未完全成熟,机体可通过调节自身代谢机制来应对饥荒造成的营养不足,而儿童晚期随着身体的逐渐成熟,代谢系统也趋于稳定,此时遭遇饥荒可能对代谢系统造成更为显著的影响。例如,儿童晚期是肠道菌群结构趋于稳定的阶段,此时饥荒暴露可能破坏核心菌群的定植,导致菌群多样性降低从而增加患糖尿病的风险^[14]。

1.3 生命早期饥荒暴露与糖尿病关系的性别差异

上述研究揭示了生命早期暴露于饥荒会显著增加成年后糖尿病的发病风险 (OR 值范围为 $1.47 \sim 6.20$),但有一些研究进一步揭示了这种相关性存在性别差异,即胎儿和儿童期暴露于饥荒

的女性成年后患糖尿病的风险显著增加,而对暴露于饥荒的男性可能不存在此种影响。

Wang 等^[15]的研究纳入了中国大饥荒前后出生的中国东部代谢性疾病患病率及危险因素调查队列 (SPECT-China) 的 6445 名参与者,根据出生年份确定了非饥荒暴露组 (1963—1974 年及 1975 年后)、胎儿期暴露组 (1959—1962 年)、儿童期暴露组 (1949—1958 年),其中未暴露人群、胎儿和儿童期暴露于饥荒的女性代谢性综合征 (包括糖尿病) 患病率分别为 13.5%、23.7% 和 33.5%,而男性分别为 16.4%、20.1% 和 19.1%。在调整年龄后发现,女性在胎儿期 ($OR = 1.47, 95\% CI 1.05 \sim 2.07$) 和儿童期 ($OR = 1.80, 95\% CI 1.22 \sim 2.67$) 暴露于饥荒与成年期代谢综合征之间存在显著关联 ($P < 0.05$),而男性中则不存在这种关联。Wang 等^[16]基于东风-同济队列数据的分析结果也与其一致,经性别特异性分析后发现在儿童中期 ($OR = 1.55, 95\% CI 1.16 \sim 2.06$) 和儿童晚期饥荒暴露 ($OR = 1.40, 95\% CI 0.05 \sim 1.87$) 的女性患 2 型糖尿病的风险增加。

针对这一性别差异,有研究指出其原因可能与当时“重男轻女”的思想有关,导致女性特别是女童获得的营养支持更少,受到饥荒的影响会更大^[17]。

2 生命早期营养不均衡与糖尿病的关系

2.1 生命早期营养不足与糖尿病的关系

有学者进一步研究了生命早期营养不良与成年后糖尿病的关系,发现生命早期营养不良可能会增加成年后糖尿病的患病风险。生命早期营养不足主要可体现为宫内营养不良、低出生体重和儿童期消瘦三种情况。

米杰等^[18]的研究对因宫内营养不良导致的胎儿低出生体重与糖尿病患病风险的相关性做了进一步研究,调查表明 2 型糖尿病及糖耐量减低者随出生时体重的上升而下降。这一结论与 ROSENBLOOM 等^[19]的研究结果较一致。ROSENBLOOM 等指出,出生时体重低于 2.5 kg 的人,其成年期糖耐量受损率或糖尿病患病率为 27%;而出生时体重大于 3.41 kg 的人,其糖耐量受损率或糖尿病患病率为 6% ($P < 0.002$)。近期的一项孟德尔随机化分析研究^[20]也发现一致的结果,低出生体重与糖尿病风险增加显著相关,出生体重每降低 1 个标准差会使空腹血糖浓度升高 0.189 个标准差。BHARGAVA 等^[21]在一项纳入了 1492 人的前瞻性队列研究中,则发现儿童期的

消瘦与成年期糖耐量受损或糖尿病之间存在关联 ($OR=1.36, 95\%CI 1.18\sim 1.57, P<0.001$)。而且有研究进一步发现, 出生时低体重或儿童期营养不足而成年后肥胖会使糖尿病风险进一步提高。例如, 米杰等^[18]研究指出, 出生时肥胖伴后期消瘦者发病率最低 (8.3%), 而出生时消瘦伴成年后肥胖者的糖尿病发病率最高 (43.8%)。RAVELLI 等^[12]的研究发现因母亲孕期暴露于饥荒而导致宫内营养不良的婴儿, 成年后又发生肥胖的人群, 其糖耐量异常更为显著。这与张豪杰等^[22]提出的“二次打击”学说结论一致, 同时也提示了宫内营养不良可能会导致胰岛素及葡萄糖代谢的永久性变化。

2.2 儿童期肥胖与糖尿病的关系

多项研究还发现儿童期肥胖与成年期糖尿病的患病风险有显著相关性。

BONEY 在一项基于 1958 年出生的英国人群队列研究中, 利用线性和逻辑回归模型分析了儿童期 (7~11 岁)、青春期 (11~16 岁) 及成年期 (23~45 岁) 的体质指数与成年后糖尿病的关系。研究发现儿童期肥胖是成年后糖尿病发病的独立危险因素, 会使糖化血红蛋白值 $>7\%$ 的风险提高 24 倍; 而青年期和成年期肥胖则会使该风险分别提高 16 倍和 3 倍^[23], 可见儿童期肥胖相比于成年期肥胖对糖尿病的发生发展有更深远的影响。赵永强等^[24]将 3542 名中国研究对象依据儿童期体质指数是否 ≥ 27 分为儿童期肥胖组和对照组, 之后通过单因素和多因素 Logistic 回归进行分析, 结果表明儿童期肥胖与成年性代谢性疾病有明显的相关性 ($OR=1.44, 95\%CI 1.12\sim 1.85$), 其中与 2 型糖尿病的相关性最为显著 ($P=0.015$)。多篇相关研究的结论与上述研究结论较一致。LLEWELLYN 等^[25]在 2016 年对 37 项儿童期肥胖与成年期肥胖相关疾病的发病关系的相关队列研究进行了荟萃分析, 结果也揭示了儿童高体质指数与成人糖尿病发病风险升高相关 ($OR=1.70, 95\%CI 1.30\sim 2.22$)。

但值得注意的是, 仍有少数研究得出了不一致的结论。侯冬青等^[26]对北京市 3198 名 6~18 岁在校中小学生的体格发育情况进行了测定, 并于 23 年后进行随访。发现在控制性别、年龄、吸烟、饮酒、饮食和睡眠因素后, 仅儿童期肥胖 ($OR=1.90, 95\%CI 0.86\sim 4.19$) 或成年期肥胖 ($OR=1.71, 95\%CI 0.50\sim 5.79$) 不会增加成年期糖尿病的发生风险; 儿童期与成年期均肥胖才会显著增加成年期糖尿病的发生风险 ($OR=4.50,$

$95\%CI 2.22\sim 9.14$)。作者认为, 该研究结果与上述研究不一致可能是因为该研究在分析结果时对多种混杂因素的控制更加严格。此外, 儿童在肥胖状态下, 体内脂肪的积聚可能会破坏脂肪微环境、介导慢性炎症、导致线粒体功能障碍, 进而引发胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱等^[27]。因此短期的儿童期肥胖可能会出现血糖血脂异常, 而当儿童期和成年期均肥胖时, 这种持续性的肥胖状态会进一步加剧胰岛素抵抗和代谢异常, 从而显著增加成年期糖尿病的发生风险。

但总体来看, 多数队列研究与荟萃分析的结果均发现儿童期肥胖与成年后糖尿病发病相关。但目前关于儿童期和成年期肥胖对代谢性疾病的影响机制研究较少^[28], 据此提示, 儿童期肥胖与成年期糖尿病患病风险是否具有确定的因果或关联关系, 还有待于更深入的研究。

3 生命早期营养状况与糖尿病关系的机制分析

由上述研究可知, 生命早期的营养状况对成年期糖尿病的患病风险有至关重要的影响, 主要体现在营养不足与营养过剩 (肥胖) 两种情况上。

3.1 生命早期营养不足与糖尿病关系的机制

关于生命早期营养不良与糖尿病关系的机制研究中, 目前认可度较高的机制主要有三个, 分别是代谢酶障碍、激素轴紊乱和节约基因表型^[29]。

代谢酶障碍机制是指, 生命早期的营养不良会影响肝脏的结构和功能, 引起肝细胞中与胰岛素相关的代谢酶的活性降低, 从而导致胰岛素抵抗^[30]。已有动物实验表明, 宫内营养不良永久性地损害了肝脏细胞, 导致葡萄糖激酶、糖原合成酶等与合成代谢相关的酶类活性降低, 从而对葡萄糖在体内的合成利用造成影响^[31]。

激素轴紊乱假说则提出了生命早期建立的激素轴会通过控制生长代谢而对机体造成永久影响。例如生命早期暴露于营养不良会导致胰岛素的分泌减少, 而机体为了调节代谢, 会提高拮抗胰岛素的糖皮质激素的分泌。这种激素轴一旦建立之后, 可能就会对机体造成不可逆的影响^[32]。

“节约基因表型”假说更深入地从基因编程的角度阐述了生命早期营养不良对糖尿病的影响。该假说由 HALES 在 1992 年提出, 具体而言, 是指机体为了适应营养缺乏的环境, 永久性地编程了一组“节约基因”^[33]。这组节约基因型导致了胰岛素抵抗, 本质上讲, 由此产生的胰岛素抵抗是为了适应营养不良而付出的代价, 但同时这组基因也是营养充足时的隐患。张豪杰等在“节约

基因表型”机制的基础上,进一步提出了“二次打击学说”。后者即指生命早期和儿童期的营养不良是第一次打击,而成年后的营养过剩则是对生命周期营养和健康的另一次打击。张豪杰等^[22]在中国华东地区代谢性疾病及其危险因素的研究中发现生命早期和儿童期暴露于饥荒会使糖尿病风险分别提高63%和90%,而成年后营养过剩会进一步使风险提高56%。Li等^[34]也发现相似的研究结果,其研究表明生命早期经历过饥荒,患高血糖的风险约增加3.9倍($OR = 3.92$),而成年后饮食模式较富裕($OR = 7.63, 95\% CI 2.41 \sim 24.1, P = 0.0005$)或生活经济水平高($OR = 6.20, 95\% CI 2.08 \sim 18.5, P = 0.001$)会使高血糖风险进一步升高。张豪杰和Li等的研究在一定程度上验证了“节约基因表型”机制对机体产生的永久影响,也提示在生命早期经历过饥荒或营养不良的个体,成年后健康的生活方式对防治糖尿病是必要的。

3.2 生命早期营养过剩与糖尿病的关系机制

关于肥胖与糖尿病关系的分子机制尚不清楚,但目前已有的研究均表明肥胖可能会导致胰岛素抵抗或高胰岛素血症^[35],从而使机体利用葡萄糖的效率下降。而当体内葡萄糖过剩时,会不断刺激胰岛细胞分泌胰岛素,加剧胰岛素抵抗的同时,使葡萄糖在肝脏中被合成为大量甘油三酯,引起内源性高脂血症,加剧糖尿病的发病风险。此外,近期的一项临床研究发现,生命早期营养过剩与代谢特异性基因DNA的甲基化水平改变相关^[36]。而DNA甲基化水平的变化则与代谢紊乱的发生发展有密切的关系,可能会通过影响机体的能量代谢、糖脂代谢等,对机体造成不可逆的健康损害^[37]。

4 结语

总体而言,生命早期营养不足或肥胖可能会导致成年后糖耐量受损与胰岛素抵抗,增加患糖尿病的风险。因此,倡导关注生命早期营养状况,预防、纠正营养不均衡问题,这不但对促进儿童正常生长发育至关重要,也对成年后的糖尿病的防治具有重要的意义。

参考文献

- [1] ASCHNER P, KARURANGA S, JAMES S, et al. The International Diabetes Federation's guide for diabetes epidemiological studies [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021,172: 108630.
- [2] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9 (th) edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.
- [3] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.
- [4] 武淑俊. 糖尿病并发症的发病机制及治疗研究进展 [J]. *中国处方药*, 2021, 19(11): 69-70.
- [5] 李媛慧, 何洁, 杨媚, 等. 2型糖尿病影响因素研究 [J]. *轻工科技*, 2020, 36(10): 7-8.
- [6] HOFFMAN D J, POWELL T L, BARRETT E S, et al. Developmental origins of metabolic diseases [J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 739-795.
- [7] PAINTER R C, ROSEBOOM T J, FAU-BLEKER O P, BLEKER O P. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview [J]. *Reprod Toxicol*, 2005, 20(3): 345-352.
- [8] WANG B, CHENG J, WAN H, et al. Early-life exposure to the Chinese famine, genetic susceptibility and the risk of type 2 diabetes in adulthood [J]. *Diabetologia*, 2021, 64(8): 1766-1774.
- [9] WANG N, WANG X, HAN B, et al. Is exposure to famine in childhood and economic development in adulthood associated with diabetes? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(12): 4514-4523.
- [10] 关蕴良, 王永红, 李廷玉, 等. 饥荒造成的营养不良对成年后患代谢综合征的影响 [J]. *生命科学*, 2009, 13(6): 505-511.
- [11] 王超. 生命早期营养不良暴露、慢性病发病与中老年认知功能减退相关性研究 [D]. 北京: 首都医科大学, 2020.
- [12] RAVELLI A C, VAN DER MEULEN JH, FAU-MICHELS R P, MICHELS RP, FAU-OSMOND C, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine [J]. *Lancet*, 1998, 351(9097): 173-177.
- [13] 丁雨露. 不同生命阶段饥荒暴露与中老年期代谢综合征的关联性研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [14] GOU W, WANG H, TANG X Y, et al. Early-life exposure to the great Chinese famine and gut microbiome disruption across adulthood for type 2 diabetes: three population-based cohort studies [J]. *BMC Medicine*, 2023, 21(1): 414.
- [15] WANG N, WANG X, LI Q, et al. The famine exposure in early life and metabolic syndrome in adulthood [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1): 253-259.
- [16] WANG J, LI Y, HAN X, et al. Exposure to the

- Chinese famine in childhood increases type 2 diabetes risk in adults [J]. *J Nutr*, 2016, 146 (11): 2289-2295.
- [17] MU R, ZHANG X. Why does the great Chinese famine affect the male and female survivors differently? Mortality selection versus son preference [J]. *Econ Hum Biol*, 2011, 9(1): 92-105.
- [18] 米杰, CM L, 张孔来, 等. 北京市 41~47 岁人群出生时发育指标与成年期糖耐量减低的关系 [J]. *中华预防医学杂志*, 1999, 33(4): 18-22.
- [19] ROSENBLOOM A L. Fetal and childhood nutrition in type 2 diabetes in children and adults [J]. *Pediatr Diabetes*, 2000, 1(1): 34-39.
- [20] HUANG T, WANG T, ZHENG Y, et al. Association of birth weight with type 2 diabetes and glycemic traits: a mendelian randomization study [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(9): e1910915.
- [21] BHARGAVA S K, SACHDEV HS FAU-FALL C H D, FALL CH FAU-OSMOND C, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(9): 865-875.
- [22] 张豪杰, 陆颖理, 王宁荐. 生命早期营养不良与成年后糖脂代谢疾病的关系 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(11): 989-993.
- [23] BONEY C M. Childhood onset and duration of obesity are significant risk factors for type 2 diabetes in mid-adulthood [J]. *Evid Based Nurs*, 2012, 15 (2): 38-39.
- [24] 赵永强, 苏艳琦, 蒋英姿, 等. 儿童期肥胖与成年期代谢性疾病相关性分析 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2020, 31(06): 137-140.
- [25] LLEWELLYN A, SIMMONDS M A-O, OWEN C G, et al. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2016, 17(1): 56-67.
- [26] 侯冬青, 赵小元, 刘军延, 等. 儿童青少年肥胖与成年后糖尿病的关联分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(1): 23-27.
- [27] LI H, REN J, LI Y, et al. Oxidative stress: the nexus of obesity and cognitive dysfunction in diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1134025.
- [28] MALONE J A-O, HANSEN B C. Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite? [J]. *Pediatr Diabetes*, 2019, 20(1): 5-9.
- [29] 张亚非. 生命早期的营养不良与成年期糖尿病 [J]. *国外医学(卫生学分册)*, 2000(6): 321-323.
- [30] PHILLIPS D I. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition [J]. *Diabetologia*, 1996, 39(9): 1119-1122.
- [31] PHILLIPS D I. External influences on the fetus and their long-term consequences [J]. *Lupus*, 2006, 15 (11): 794-800.
- [32] GLUCKMAN P D, HANSON MA FAU-COOPER C, COOPER C FAU-THORNBURG K L, et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(1): 61-73.
- [33] HALES C N, BARKER D J P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis [J]. *Diabetologia*, 1992, 35 (7): 595-601.
- [34] LI Y, HE Y FAU-QI L, QI L FAU-JADDOE V W, et al. Exposure to the Chinese famine in early life and the risk of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood [J]. *Diabetes*, 2010, 59 (10): 2400-2406.
- [35] YARIBEYGI H, MALEKI M, SATHYAPALAN T, et al. Obesity and insulin resistance: a review of molecular interactions [J]. *Curr Mol Med*, 2021, 21 (3): 182-193.
- [36] NOGUES P, DOS SANTOS E, JAMMES H, et al. Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta [J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 20.
- [37] 周丽媛, 肖新华. 生命早期营养与糖代谢异常发生发展的新启示: 糖尿病防治窗口需前移 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(12): 1109-1113.

收稿日期: 2024-05-14