

生命早期饥荒暴露对成年后患糖尿病及空腹血糖受损检出率的影响

李玉卿 韩红锋 陈朔华 芦永红 朱丽媛 温炜 崔刘福 吴寿岭

【摘要】 目的 探讨生命早期经历饥荒对成年后患糖尿病(DM)及IFG检出率的影响。**方法** 在参加2006—2007年度开滦集团健康体检的101 510名职工中,选取1956—10—01至1964—09—30期间在河北省出生并排除研究资料缺失者,最终纳入统计分析为19 347人。依据出生日期将1959—10—01至1961—09—30出生的研究对象作为饥荒暴露组,1958—10—01至1959—09—30和1961—10—01至1962—09—30的研究对象作为饥荒半暴露组,1956—10—01至1958—09—30和1962—10—01至1964—09—30的研究对象作为对照组,比较三组DM患病率、IFG检出率,并采用logistic回归模型分析生命早期经历饥荒对两者的影响。**结果** 饥荒暴露组DM患病率、IFG检出率分别为8.99%、8.96%,饥荒半暴露组分别为8.05%、9.35%,对照组分别为7.71%、8.20%。多因素logistic回归分析显示生命早期经历饥荒增加了成年后DM患病风险和IFG检出风险,OR值分别为1.218(95%CI:1.056~1.404, $P=0.007$)、1.142(95%CI:0.994~1.312, $P=0.061$)。性别分层后,男性人群OR值分别为1.163(95%CI:1.001~1.350, $P=0.048$)、1.213(95%CI:1.039~1.417, $P=0.015$);女性人群OR值分别为1.319(95%CI:0.920~1.891, $P=0.132$)、0.990(95%CI:0.679~1.444, $P=0.959$)。**结论** 生命早期经历饥荒增加了成年后DM患病、IFG检出风险,并主要表现在男性人群中。

【关键词】 糖尿病;空腹血糖受损;营养不良;饥荒;生命早期

Effects related to experiences of famine during early life on diabetes mellitus and impaired fasting glucose during adulthood Li Yuqing¹, Han Hongfeng², Chen Shuohua³, Lu Yonghong⁴, Zhu Liyuan¹, Wen Wei¹, Cui Liufu¹, Wu Shouling⁵. 1 Department of Rheumatology, 2 Graduate School, Hebei Union University, Tangshan 063000, China; 3 Employee Health Insurance Center; 4 Tangjiazhuang Hospital; 5 Department of Cardiology, Affiliated Kailuan General Hospital
Corresponding author: Wu Shouling, Email: drwusl@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of famine-experience during early life on diabetes mellitus and impaired fasting glucose in the adulthood. **Methods** In a total of 101 510 employees who took part in the health examination at the Kailuan Group between 2006 to 2007 were recruited. All the study subjects were born in Hebei province between 1956—10—01 and 1964—09—30 but those who had incomplete data were excluded. 19 347 subjects were finally included for analysis. Members from the famine-exposed group were born between Oct. 1, 1959 and Sep. 30, 1961. There was a semi-exposed group with members born between Oct. 1, 1958 and Sept. 30, 1959 and from Oct. 1, 1961 to Sept. 30, 1962 but members from the control group were born from Oct. 1, 1956 to Sept. 30, 1958 and from Oct. 1, 1962 to Sept. 30, 1964. Prevalence rates on diabetes mellitus and the detection rate of impaired fasting glucose among the three groups were compared. Logistic regression model was used to analyze the effects of famine-experience during early life with the prevalence of diabetes mellitus and the detection rate of impaired fasting glucose during adulthood. **Results** Prevalence of diabetes mellitus and the detection rate of impaired fasting glucose in the famine-exposed adult-cohort groups were 8.99%, 8.96% while 8.05% and 9.35% in the semi-exposure groups, 7.71% and 8.20% in the control group. Results from the multivariate logistic regression analysis showed that experiences of famine during early life increased the risk of diabetes mellitus and impaired fasting glucose in adulthood with the odds ratios as 1.218 (95% CI: 1.056—1.404, $P=0.007$) and 1.142 (95% CI:

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.07.021

作者单位:063000 唐山,河北联合大学附属开滦总医院风湿免疫科(李玉卿、朱丽媛、温炜、崔刘福);河北联合大学研究生学院(韩红锋);开滦员工健康保障中心(陈朔华);开滦唐家庄医院(芦永红);开滦总医院心内科(吴寿岭)

通信作者:吴寿岭, Email: drwusl@163.com

0.994-1.312, $P=0.061$). After stratification by sex, odds ratios in males were 1.163 (95% *CI*: 1.001-1.350, $P=0.048$) and 1.213 (95% *CI*: 1.039-1.417, $P=0.015$). The odds ratios in females were 1.319 (95% *CI*: 0.920-1.891, $P=0.132$) and 0.990 (95% *CI*: 0.679-1.444, $P=0.959$).

Conclusion Experiences of famine during early life increased the risk of diabetes mellitus and impaired fasting glucose in the adulthood. However, this negative effect existed mainly in the males, according to the results from our study.

【Key words】 Diabetes mellitus; Impaired fasting glucose; Malnutrition; Famine; Early life

糖尿病(DM)的发病机制可能与遗传和环境因素相关。有研究发现生命早期经历饥荒可能增加成年后DM的患病风险。Ravelli等^[1]利用荷兰1944—1945年饥荒数据研究发现经历饥荒增加了成年后患DM的危险。Stanner和Yudkin^[2]利用1941—1944年列宁格勒保卫战期间的数据,结果显示经历饥荒对成年期糖、脂代谢及心血管疾病并无影响。我国1959—1961年饥荒期间出生的人群普遍经历了严重食品短缺、营养不良^[3],现在这些人已步入中年,为验证生命早期经历饥荒是否增加成年后DM患病风险,本文根据开滦研究(注册号CHICTR-TRNC-11001489)资料,分析胎儿期饥荒暴露对成年后DM患病及IFG检出率的影响。

对象与方法

1. 研究对象:来自2006-07至2007-10开滦集团在职及离退休职工参加开滦总医院等11家医院健康体检人员。研究队列纳入标准为参加该期间健康体检并在1956-10-01至1964-09-30期间出生于河北省且能正确填写或回答问卷及签署知情同意书者;排除标准为未签署知情同意书和研究相关数据资料不完整者。根据研究对象的出生日期分为3组。1959-10-01至1961-09-30出生为饥荒暴露组;1958-10-01至1959-09-30和1961-10-01至1962-09-30出生为饥荒半暴露组;1956-10-01至1958-09-30和1962-10-01至1964-09-30出生为对照组。

2. 研究方法:流行病学调查和质量控制见本课题组已发表文献^[4]。身高、体重采用经校正的RGZ-120型体质量秤,身高测量精确到0.1 cm,体重测量精确到0.1 kg,并计算BMI(kg/m^2)。按常规方法测量腰、臀围,其测量误差均不超过0.1 cm,并计算腰臀比(WHR)。抽取空腹肘静脉血测定生化指标(FPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C)。FPG检测采用己糖激酶法,变异系数在5.55 mmol/L时 $\leq 2\%$,线性上限为33.3 mmol/L,试剂盒由中生北控生物科技股份有限公司提供。

3. 相关定义和诊断标准:根据Song^[3]的标准,将

我国“3年自然灾害”所致的饥荒时间段定为1959—1961年。按1999年WHO诊断标准^[5],糖尿病为FPG ≥ 7.0 mmol/L或 < 7.0 mmol/L但服用降糖药物或注射胰岛素治疗;IFG为6.1 mmol/L \leq FPG < 7.0 mmol/L。吸烟定义为近一年平均每天至少吸1支烟;饮酒定义为饮用任意白酒、啤酒或葡萄酒持续 > 1 年。体育锻炼定义为每周 > 4 次,每次持续时间至少20 min;高文化程度定义为高中及高中以上文化程度;家庭高收入定义为家庭人均月收入 $> 1 000$ 元。糖尿病家族史定义为父母双方任一方患有糖尿病。

4. 统计学分析:2006—2007年度健康体检数据由各医院终端录入,通过网络上传至开滦总医院计算机室服务器,形成Oracle 10.2g数据库,由程序导出形成DBF格式文件,所有数据应用SPSS 13.0软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD法,计数资料采用人数和百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,利用多因素logistic回归分析生命早期经历饥荒对DM患病、IFG检出率的影响。以 $P < 0.05$ (双侧检验)为差异有统计学意义。

结果

1. 基本情况:共101 510名开滦集团职工参加2006—2007年度健康体检,身份证号信息完整并出生于河北省者68 517人,符合出生日期纳入标准者19 476人,FPG数据缺失者129人,最终纳入分析的有效数据为19 347人,平均年龄(46.30 ± 2.51)岁,其中男性15 178人,平均年龄(46.40 ± 2.53)岁,女性4 169人,平均年龄(45.93 ± 2.58)岁;饥荒暴露组3 314人,饥荒半暴露组3 990人,对照组12 043人。

2. 各组间一般特征比较:与对照组相比,饥荒暴露组男性比例和BMI水平偏低,而糖尿病家族史比例偏高,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组间的WHR、SBP、DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、IFG、吸烟、饮酒、体育锻炼、家庭高收入、高文化程度的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

3. 各组间DM患病率、IFG检出率、FPG水平比

表1 19 347名健康体检人员不同组间一般特征比较

特 征	对照组 (n=12 043)	饥荒半暴露组 (n=3 990)	饥荒暴露组 (n=3 314)	F/ χ^2 值	P值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	46.26±3.04	46.32±1.59	46.41±0.55	4.472	0.011
男性	9 493(78.83)	3 143(78.77)	2 542(76.7)	7.221	0.027
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.14±3.39	25.17±3.52	25.00±3.31	2.801	0.061
WHR($\bar{x}\pm s$)	0.90±0.07	0.90±0.07	0.90±0.07	0.649	0.523
SBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	127.98±19.30	127.99±18.79	127.72±19.24	0.252	0.777
DBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	83.94±12.08	83.88±11.58	83.76±12.16	0.301	0.740
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.77±1.52	1.80±1.60	1.71±1.44	3.176	0.042
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.98±1.14	5.03±1.11	4.99±1.10	2.946	0.053
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.54±0.38	1.56±0.38	1.54±0.37	4.912	0.007
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.33±0.84	2.38±0.79	2.36±0.79	5.116	0.006
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.45±1.56	5.52±1.61	5.54±1.74	5.367	0.005
DM	928(7.71)	321(8.05)	298(8.99)	5.863	0.053
IFG	987(8.20)	373(9.35)	297(8.96)	5.892	0.053
吸烟	5 108(42.58)	1 704(42.85)	1 394(42.23)	0.281	0.869
饮酒	5 137(42.80)	1 723(43.36)	1 380(41.81)	1.816	0.403
体育锻炼	736(6.14)	261(6.57)	200(6.06)	1.134	0.567
家庭高收入	626(5.22)	198(4.98)	167(5.06)	0.388	0.824
高文化程度	1 981(16.51)	659(16.57)	522(15.83)	0.988	0.610
糖尿病家族史	677(5.62)	178(5.37)	263(6.59)	6.400	0.040

注:括号外数据为人数,括号内数据为比例或率(%)

较:19 347人中DM 1 547例,患病率为8.0%;IFG 1 657例,检出率为8.6%。饥荒暴露组和饥荒半暴露组DM患病率及IFG检出率均高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。按性别分层,男性人群中饥荒暴露组、饥荒半暴露组FPG水平均高于对照组,差异有统计学意义($F=3.765, P=0.023$),DM患病率、IFG检出率也均高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);女性人群中饥荒暴露组、饥荒半暴露组FPG水平均高于对照组,差异有统计学意义($F=4.963, P=0.007$),饥荒暴露组DM患病率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 各组间DM患病率、IFG检出率及FPG水平比较

项目	对照组 (n=12 043)	饥荒半暴露组 (n=3 990)	饥荒暴露组 (n=3 314)	F/ χ^2 值	P值
DM					
合计	928(7.71)	321(8.05)	298(8.99)	5.863	0.053
男性	805(8.48)	287(9.131)	247(9.717)	4.285	0.110
女性	123(4.824)	34(4.014)	51(6.606)	6.105	0.047
IFG					
合计	987(8.20)	373(9.35)	297(8.96)	5.892	0.053
男性	862(9.08)	322(10.245)	257(10.11)	5.076	0.079
女性	125(4.902)	51(6.021)	40(5.181)	1.621	0.445

注:同表1

4. 饥荒暴露对DM患病率和IFG检出率的影响:在总人群中以是否DM、IFG为因变量,以饥荒分组为自变量进行logistic回归分析,并校正年龄、性

别、BMI、WHR、SBP、DBP、TC、TG、LDL-C、HDL-C、吸烟、饮酒、体育锻炼、受教育程度、收入水平、糖尿病家族史。结果显示,与对照组相比,饥荒暴露组DM患病风险升高,OR=1.218(95%CI: 1.056~1.404)。按性别分层后,男性人群以是否DM、IFG为因变量,以饥荒分组为自变量进行logistic回归分析,并校正年龄、BMI、WHR、SBP、DBP、TC、TG、LDL-C、HDL-C、吸烟、饮酒、体育锻炼、受教育程度、收入水平、糖尿病家族史。结果显示,与对照组相比,饥荒组DM患病、IFG检出风险升高,OR值及其(95%CI)分别为1.163(1.001~1.350)、1.213(1.039~1.417);而女性人群logistic回归分析显示饥荒暴露对DM患病和IFG检出风险并未升高(表3)。

讨 论

研究表明DM发病与遗传和环境因素有关。Barker和Osmond^[6]于1986年提出成年人疾病的“胎源假说”,认为生命早期暴露于营养不良环境可导致组织器官结构和功能上永久性改变。此后流行病学研究结果证实生命早期经历饥荒可增加成年后超重、肥胖、糖耐量异常、2型糖尿病等慢性病的患病风险^[7-11]。

本研究人群年龄41.7~51.0岁,平均(46.30±2.51)岁。采用2006年中国人口分布资料的直接方法计算年龄和性别标化患病率,总人群DM患病率为7.11%(其中男性患病率为4.52%,女性患病率为2.79%)。在饥荒暴露组和对照组平均年龄几乎相同情况下,前者DM患病率显著高于后者($P<0.05$);进一步按出生年分层后发现,1960年(饥荒中期)出生的人群DM患病率较高(9.46%),仅低于1956年出生组(11.7%)。刘达美等^[11]选取重庆市某体检中心1956—1964年出生的4 640例样本,比较各出生年DM的患病率,发现1960年出生人群的DM患病率最高(4.55%),与本研究结果相同。

关于早期饥荒暴露是否增加成年后DM患病风险,以往的研究并不相同。刘达美等^[11]研究发现,与1962—1964年出生人群相比,1959—1961年出生人群DM患病风险增加,OR值(95%CI)分别为3.33(2.16~5.13)、3.48(2.25~5.38)、3.45(2.35~5.06),

表 3 饥荒暴露对 DM 患病、IFG 检出风险的 logistic 回归分析

项 目	DM		IFG		
	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值	
总人群					
模型一	饥荒半暴露组	1.048(0.918 ~ 1.196)	0.488	1.155(1.020 ~ 1.309)	0.024
	饥荒暴露组	1.183(1.032 ~ 1.357)	0.016	1.103(0.963 ~ 1.263)	0.158
模型二	饥荒半暴露组	1.054(0.923 ~ 1.204)	0.433	1.161(1.024 ~ 1.316)	0.020
	饥荒暴露组	1.203(1.049 ~ 1.380)	0.008	1.119(0.977 ~ 1.283)	0.105
模型三	饥荒半暴露组	1.023(0.892 ~ 1.174)	0.743	1.128(0.993 ~ 1.283)	0.065
	饥荒暴露组	1.218(1.056 ~ 1.404)	0.007	1.142(0.994 ~ 1.312)	0.061
男性					
模型一	饥荒半暴露组	1.085(0.942 ~ 1.249)	0.260	1.143(0.999 ~ 1.308)	0.052
	饥荒暴露组	1.162(1.000 ~ 1.349)	0.050	1.126(0.972 ~ 1.304)	0.112
模型二	饥荒半暴露组	1.092(0.948 ~ 1.258)	0.224	1.149(1.004 ~ 1.315)	0.043
	饥荒暴露组	1.170(1.007 ~ 1.359)	0.041	1.133(0.978 ~ 1.312)	0.097
模型三	饥荒半暴露组	1.117(0.973 ~ 1.283)	0.115	1.063(0.918 ~ 1.230)	0.413
	饥荒暴露组	1.163(1.001 ~ 1.350)	0.048	1.213(1.039 ~ 1.417)	0.015
女性					
模型一	饥荒半暴露组	0.825(0.560 ~ 1.216)	0.332	1.243(0.889 ~ 1.738)	0.204
	饥荒暴露组	1.396(0.997 ~ 1.955)	0.052	1.060(0.736 ~ 1.528)	0.754
模型二	饥荒半暴露组	0.808(0.548 ~ 1.192)	0.283	1.216(0.869 ~ 1.701)	0.254
	饥荒暴露组	1.349(0.963 ~ 1.890)	0.082	1.024(0.710 ~ 1.476)	0.900
模型三	饥荒半暴露组	0.796(0.529 ~ 1.200)	0.276	1.232(0.871 ~ 1.743)	0.238
	饥荒暴露组	1.319(0.920 ~ 1.891)	0.132	0.990(0.679 ~ 1.444)	0.959

注:模型一为单因素分析;模型二中全人群校正年龄、性别,不同性别人群校正年龄;模型三在模型二的基础上进一步校正 BMI、WHR、SBP、DBP、TC、TG、LDL-C、HDL-C、吸烟、饮酒、体育锻炼、受教育程度、收入水平、糖尿病家族史

Li 等^[9]利用 2002 年全国营养与健康状况调查资料,选取 1954—1964 年出生的 7 874 名研究对象,发现在饥荒严重地区,相比对照组,饥荒暴露组 DM 患病风险增高,OR=3.92(95%CI:1.64 ~ 9.39),而在非饥荒严重地区,该趋势并不存在。本研究发现,在校正传统危险因素后,饥荒暴露是 DM 患病危险因素,OR=1.218(95%CI:1.056 ~ 1.404)。

关蕴良等^[12]研究提示,生命早期经历饥荒的男性其未来发生糖代谢异常显著高于女性。本研究进一步按性别分层显示,饥荒暴露仅增加男性人群的 DM、IFG 风险,而对女性人群则无明显影响。这种性别差异的原因分析其可能是查体时女性人群并未绝经,存在雌激素保护作用^[13],所以有必要对饥荒暴露的女性人群 DM、IFG 患病情况进行跟踪调查。

本研究存在局限性。首先仅依据健康体检一次 FPG 检测水平诊断 DM、IFG,未进行口服糖耐量试验进一步确诊,很可能低估饥荒暴露对 DM 患病的风险;其次,本研究人群是北方中老年职业人群,男性比例较高,可能不能外延至普通人群,但本研究样本量较大、人群相对固定,仍具有重要的参考价值。

参 考 文 献

[1] Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, et al. Glucose

tolerance in adults after prenatal exposure to famine[J]. Lancet, 1998, 351: 173-177.

[2] Stanner SA, Yudkin JS. Fetal Programming and the Leningrad Siege Study[J]. Twin Res, 2001, 5(4): 287-292.

[3] Song SG. Mortality consequences of the 1959-1961 great leap forward famine in China: debilitation, selection, and mortality crossovers[J]. Soc Sci Med, 2010, 71(3): 551-558.

[4] Liu XR, Li JJ, Zhou YR, et al. On the relationship between the change in waist circumference and new onset of diabetes: study on a population of northern China[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2012, 28(9): 710-714. (in Chinese)

刘秀荣,李俊娟,周艳茹,等.腰围增加与糖尿病发病风险相关:北方人群的研究[J].中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(9): 710-714.

[5] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part I: diagnosis and classification of diabetes Mellitus [J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.

[6] Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales [J]. Lancet, 1986, 1(8489): 1077-1081.

[7] Zhao WH, Yang ZX, Zhai Y, et al. Effect of nutritional status during infancy and childhood on the risk of overweight and obesity in adulthood [J]. Chin J Epidemiol, 2006, 27(8): 647-650. (in Chinese)

赵文华,杨正雄,翟屹,等.生命早期营养不良对成年后超重和肥胖患病危险影响的研究[J].中华流行病学杂志, 2006, 27(8): 647-650.

[8] de Rooij SR, Painter RC, Roseboom TJ, et al. Glucose tolerance at age 58 and the decline of glucose tolerance in comparison with age 50 in people prenatally exposed to the Dutch famine [J]. Diabetologia, 2006, 49: 637-643.

[9] Li YP, He Y, Qi L, 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: 2400-2406.

[10] Li YP, Jaddoe VW, Qi L, et al. Exposure to the Chinese Famine in early life and the risk of metabolic syndrome adulthood [J]. Diabetes Care, 2011, 34(4): 1014-1018.

[11] Liu DM, Wang YH, Li TY, et al. Attack rate of diabetes mellitus is significantly high in adults, born in 1960[J]. J Chongqing Med Univ, 2009, 34(12): 1712-1714. (in Chinese)

刘达美,王永红,李廷玉,等.1960年(饥荒中期)出生人群成年后糖尿病患病率显著性增高[J].重庆医科大学学报, 2009, 34(12): 1712-1714.

[12] Guan YL, Wang YH, Li TY, et al. The impact of malnutrition caused of famine on the adult metabolic syndrome [J]. Life Sci Res, 2009, 13(6): 505-511. (in Chinese)

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].生命科学研究, 2009, 13(6): 505-511.

[13] Denton KM, Hilliard LM, Tare M. Sex-related differences in hypertension: seek and ye shall find [J]. Hypertension, 2013, 62(4): 674-677.

(收稿日期:2013-12-31)

(本文编辑:张林东)