



营养水平快速提升对糖代谢的影响

陈璐璐*

华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科, 武汉 430022

* 联系人, E-mail: cheria_chen@126.com

收稿日期: 2018-02-02; 接受日期: 2018-03-30; 网络版发表日期: 2018-07-04

国家自然科学基金(批准号:81471069, 81770843, 81770772)资助

摘要 中国疾病预防控制中心调查显示, 2013年我国成年人2型糖尿病患病率达10.9%, 比20世纪80年代初提高了20倍. 我国近二十年来糖尿病发病率显著上升与国民营养水平快速提升所致的追赶生长现象有关. 现有研究已揭示追赶生长可引起机体产热抑制、脂肪组织功能失调、骨骼肌脂质沉积、肝脏炎症、肠-胰轴功能受损及胰岛 β 细胞损伤等改变, 这些改变可造成内脏脂肪堆积和胰岛素抵抗, 从而增加了2型糖尿病发病风险. 因此, 深入探究追赶生长这一现象的发生机制并寻找有效干预策略对我国2型糖尿病防治具有重要意义.

关键词 追赶生长, 营养提升, 胰岛素抵抗, 2型糖尿病

我国近30年来糖尿病发病率增速惊人, 1980年成人发病率仅为0.67%, 而2013年的流行病学调查显示我国成人糖尿病患病率已达10.9%, 糖尿病前期患病率更是高达35.7%^[1]. 与此同时, 我国近40年总热卡及脂肪摄入量大幅度增加, 增幅及增速远高于欧美国家^[2], 营养变迁呈现出“起点低、幅度大、速度快”三大特点. 对于个体而言, 营养从较低水平开始的大幅提升可造成“追赶生长现象”, 即经过一过性的生长抑制后出现的快速生长现象, 可造成胰岛素抵抗及糖尿病风险增加^[3]. 流行病学显示, 群体营养由低水平的快速大幅提升同样可造成肥胖, 2型糖尿病、高血压病等代谢性疾病增加^[4,5]. 随着我国经济水平快速增长, 人群营养水平快速提升是造成我国糖尿病高发的重要原因. 因此深入研究追赶生长现象及其在2型糖尿病发病机制中的作用, 对我国2型糖尿病防治具有重大意义.

1 追赶生长增加代谢疾病的风险

多项流行病学数据显示, 追赶生长现象可增加胰岛素抵抗、糖代谢异常等代谢性疾病的风险^[6,7]. 追赶生长根据其发生的时期可分为生命早期的追赶生长及成年期追赶生长, 其中发生于生命早期的追赶生长研究起步较早.

1.1 生命早期的追赶生长现象及其与糖代谢的关系

发生在生命早期的追赶生长现象多见于宫内生长受限(intrauterine growth restriction, IUGR)、小于胎龄儿(small for gestational age infant, SGA)或低出生体重儿^[8]. 大量人群研究显示, IUGR, SGA或婴幼儿期经历饥荒的个体在成年后更容易罹患肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病、高血脂、高血压、心血管病等代谢性疾

引用格式: 陈璐璐. 营养水平快速提升对糖代谢的影响. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 888–895

Chen L L. Rapid nutritional promotion causes abnormal glucose metabolism (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 888–895, doi: 10.1360/N052018-00027

病^[6,7,9-12], 且这些风险的增加在出生后经历营养水平快速提升的个体中增加得更为明显^[6,7,12]. Hales和Barker^[13]用“节俭表型”学说解释这一现象, 即个体在生命早期经历营养缺乏时, 机体为了保证重要脏器的生长发育, 机体能量供应模式出现组织选择性, 机体倾向于能量储存模式而非能量消耗模式, 形成“节俭型代谢模式”, 而这种代谢模式会以“代谢惯性”的形式延续至出生后的数年甚至一生. 当个体出生后营养不再缺乏时, 这种节俭型代谢模式与营养供应水平并不匹配, 从而出现脂肪组织优先生长, 导致肥胖及一系列与胰岛素抵抗密切相关的代谢性疾病^[3,14]. 因此, 发生在生命早期的追赶生长对远期代谢性疾病的发生发展有着重要的影响.

1.2 成年期追赶生长与糖代谢的关系

除了传统的2型糖尿病发病机制外, 我国近二十年来糖尿病发病率显著上升还与国民营养水平快速提升所致的追赶生长现象有关, 提示我国糖尿病发病具有其独特的机制. 相较生命早期追赶生长现象而言, 发生于成年期的营养提升与代谢病的关系研究相对较少. 由于成年期个体生长发育已经完成, 成年期营养状况的快速提升后主要表现为脂肪组织的追赶生长, 且脂肪生长具有明显向心性分布趋势, 故可在短期内造成严重的胰岛素抵抗. 有研究显示, 二战结束后, 从集中营释放的成人在营养水平恢复后, 短期内即出现糖尿病、高血压、高脂血症等和胰岛素抵抗相关的代谢性疾病^[5], 显示成年期营养水平的快速提升与糖脂代谢紊乱密切相关. 为了调查我国营养水平快速提升与代谢性疾病的关系, 笔者曾以长江三峡坝区居民为研究对象, 将坝区6898名居民分为移民和非移民两组, 比较两组人群的代谢相关指标. 结果显示, 相较一直定居于三峡地区的非移民而言, 移民由于生活方式变化较大(由传统的农业生活方式转变为城镇工业生活方式), 营养水平有更迅猛的营养提升, 他们的BMI、腰围、臀围、腰高比、腰臀比、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-IR, HOMA-IR)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)升高, 而高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平降低^[4]. 此研究提示营养水平快速提升增加了胰岛素抵抗及相关疾病的风险.

与之相类似, 疾病和疾病的康复同样可造成营养

水平的快速变化, 这种变化也可造成体重波动. 有研究显示, 体重波动可独立于体重本身而增加代谢性疾病风险. 如嗜酒及慢性胃肠道疾病引起的体重波动与心血管疾病等慢性代谢性疾病密切相关^[15]. 众所周知, 甲状腺机能亢进患者在治疗前后体重会出现较大的波动. 通过对110例甲亢患者进行观察并给予相应治疗, 随访后发现甲亢患者治疗后出现体重及体脂增加, 且脂肪呈现出向心性分布的特点, 血胆固醇及甘油三酯水平也明显增加^[16], 这些高危因素增加了该类人群患胰岛素抵抗、糖尿病及心血管疾病的风险.

随着我国营养水平的提升及生活方式的改变, 肥胖发病率骤增, 减重已成为减少代谢性疾病风险的重要措施. 但令人遗憾的是减重后体重反弹十分普遍. 研究显示, 借助节食及运动干预, 多数人可在3~6个月内取得显著的减肥效果, 然而随访结果表明, 约有1/3的减重人群在减重后1年内体重开始反弹, 3~5年内体重恢复至减重前水平^[17-19]. 多项研究发现, 节食后体重的反弹与高脂血症、高血压、高空腹血糖、高空腹胰岛素水平等代谢综合征因素密切相关^[20,21]. Kroeger等人^[22]发现, 中等程度的体重反弹(2%~6%基础体重)可造成血压、血糖及胰岛素恢复至减重前甚至高于减重前水平, 而更高度度的体重反弹则与血脂水平密切相关. 因此, 减重后体重反弹所诱发的体重波动也是引起代谢性疾病的重要原因之一.

2 追赶生长引起糖代谢异常的机制

通过不同类型的人群研究, 发现由于营养水平快速提升、疾病、体重反弹等因素引发的追赶生长可引起糖代谢异常, 但其具体机制仍不明. 为了研究其机制, 研究者通过热卡限制后再开放饮食来构建追赶生长的动物模型, 尽管热卡限制的程度及恢复饮食的时限各不相同, 但通过该方法构建的追赶生长动物模型在热卡摄入不多、体重无明显增加的情况下, 亦可出现显著的内脏脂肪堆积、系统及局部的胰岛素抵抗^[14,23], 造成糖代谢紊乱. 目前关于追赶生长所致糖代谢紊乱的机制研究, 主要有以下5个方面.

2.1 产热抑制, 葡萄糖利用再分布及营养物质代谢转变

机体在营养来源不足时, 为保护重要器官的能量

供应,会出现与“节俭表型”相类似的现象,即产热抑制及能量再分配。Dulloo研究组^[24]发现,追赶生长大鼠(*Rattus norvegicus*)机体产热明显减少,脂肪组织出现优先生长,这表明产热抑制是追赶生长过程中脂肪追赶生长及系统性胰岛素抵抗的重要原因。同时,有研究者提出“葡萄糖利用再分布”的学说来阐述追赶生长引起代谢异常的机制。研究发现,限食后开放饮食,在体脂、血游离脂肪酸及骨骼肌内脂质沉积无明显增加的情况下,追赶生长大鼠骨骼肌对胰岛素刺激下葡萄糖的利用率比对照组低20%~43%,而白色脂肪组织对胰岛素刺激下葡萄糖的利用率是对照组的2~3倍,同时,脂肪组织内脂肪细胞数量增加、脂肪生成与脂质从头合成能力较对照组明显升高^[25-27],提示白色脂肪组织在追赶生长过程中具有可塑性,其对胰岛素的敏感性增加且脂肪合成能力增强,而骨骼肌胰岛素敏感性下降,造成脂肪组织优先生长。

调节营养底物氧化代谢是机体适应不同生理及营养状况的一种重要机制。Metges研究组^[28]发现,IUGR小猪(*Sus domesticus*)在不影响能量消耗及静息代谢率的情况下,对脂肪的氧化能力低于碳水化合物,其在限食期间对脂肪的氧化能力仅为正常组的50%,从而导致了IUGR小猪出现更早及更多的脂肪堆积,提示营养底物供应模式的转变也是导致追赶生长中脂质堆积的重要原因。

2.2 脂质生成及储存失衡,内脏脂肪炎症及功能失调

脂肪组织作为能量调节的器官,在胰岛素抵抗、2型糖尿病等代谢性疾病的发生发展中扮演着重要角色^[29]。过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ)主要调控脂质生成,脂肪特异性蛋白27 (fat-specific protein 27, FSP27)则主要调节脂质储存,PPAR- γ 和FSP27二者之间的协调性表达是维持脂肪组织脂质生成/储存平衡的重要条件^[30]。研究发现,限食4周末,CUG大鼠附睾脂肪中PPAR γ 表达较对照组增强。开放饮食后,PPAR γ 表达水平仍增加且持续高于对照组,而FSP27的表达则增加缓慢。皮下脂肪中PPAR- γ 和FSP27表达水平较对照组无明显改变^[31]。与同期CUG大鼠附睾脂肪中的PPAR- γ 水平相比,FSP27的表达明显滞后于PPAR- γ 的表达,提示CUG大鼠脂肪组织中PPAR- γ 和FSP27表达

失调,脂质生成能力持续高于储存能力。限食期,机体通过增加脂肪组织脂质生成能力以代偿能量来源的不足,但是由于营养底物缺乏,这种适应性的脂质生成能力增加仅为潜在性的,而一旦开放饮食后,营养来源充足,脂肪组织脂质生成能力实际性增加,导致内脏脂肪迅速堆积,而脂质储存能力持续低于生成能力,造成脂质外溢至血液、骨骼肌、肝脏中形成脂质异位沉积,从而诱发胰岛素抵抗。

营养波动除了可导致脂肪组织中脂肪生成及脂质合成增加外,另有研究发现,追赶生长过程中脂肪组织炎症可能是引起胰岛素抵抗的重要原因。内质网作为细胞内蛋白加工、折叠及运输的重要场所,其对糖脂代谢具有重要调节作用。内质网功能紊乱会激活细胞内未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),UPR可激活炎症通路,如JNK和IKK β 通路,从而抑制胰岛素信号通路活化,导致胰岛素抵抗^[32]。Moore研究组^[33]发现,雄性IUGR大鼠循环及白色脂肪组织中TNF- α 水平均升高,同时,UPR相关组分的表达水平也升高。而脂肪组织中的慢性炎症对胰岛素分泌、胰岛素敏感性及脂代谢有着不利的影响,增加了个体对肥胖及代谢综合征的易感性^[34]。

此外,IUGR还可导致白色脂肪组织中交感神经活性降低,使产热减少。同时,脂肪组织作为一种重要的内分泌器官,各种脂肪因子在营养波动时也会发生变化。有学者报道IUGR个体在出生后血清中瘦素(leptin)及脂联素(adiponectin)水平较正常组明显降低,POMC中厌食相关的基因表达水平也降低^[35,36],这些因素共同导致IUGR个体在营养恢复后较易出现肥胖、脂肪堆积及胰岛素抵抗等代谢紊乱性疾病。

2.3 骨骼肌线粒体异常、脂质异位沉积及骨骼肌功能异常

骨骼肌作为胰岛素作用的主要靶器官之一,对糖代谢具有重要调节作用。现已发现2型糖尿病患者骨骼肌线粒体数量减少及功能减弱、氧化磷酸化能力下降^[37]。而在追赶生长大鼠模型中也发现,限食期骨骼肌线粒体 β 氧化能力减低,在恢复饮食后仍持续存在^[38]。此外,成年追赶生长大鼠骨骼肌内线粒体数量及生物发生调控基因SIRT1与线粒体 β 氧化关键酶肉毒碱棕榈酰转移酶-1 (carnitine palmitoyltransferases-1, CPT1)

表达减少、肌膜下和肌纤维间线粒体复合物活性受损,同时,线粒体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)和丙二醇水平较对照组升高,抗氧化酶活性降低^[38,39]。而Chen研究组^[40]发现,给予IUGR小猪高脂饮食,与全程高脂喂养小猪相比,其骨骼肌内线粒体氧化功能受损,线粒体DNA含量及线粒体生物发生相关基因表达降低。提示追赶生长过程中骨骼肌线粒体数量及功能受损,氧化应激水平升高可能是引起追赶生长所致胰岛素抵抗的重要原因。

骨骼肌脂质稳态主要受脂质来源和脂质代谢两方面调控,脂质来源主要是脂质的跨膜转运,而脂质代谢则主要受线粒体功能的影响^[41]。生理情况下,机体通过内源性调节机制维持受体介导的脂质跨膜转运能力与脂质氧化功能之间的平衡,使脂质的“供”与“需”相协调^[42]。但在追赶生长模型中,骨骼肌线粒体减少及功能障碍的同时,还伴随脂肪组织脂质生成/储存失衡而导致的骨骼肌内脂质来源增加,这两种因素的叠加造成骨骼肌内脂质异位沉积。Chen等人^[23]的研究发现,追赶生长大鼠骨骼肌内甘油二酯及甘油三酯含量增加,“油红O”染色显示追赶生长大鼠骨骼肌内脂滴明显增加,骨骼肌出现胰岛素抵抗。而且,骨骼肌内甘油二酯(diacylglycerol, DAG)增多会引起蛋白激酶C θ (protein kinase C θ , PKC θ)活化,活化的PKC θ 可使肌细胞膜上胰岛素受体底物1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1)上1101位点丝氨酸磷酸化,从而抑制了胰岛素刺激所引起的IRS-1上酪氨酸位点的磷酸化,因此PI3K不能被激活, GLUT4向细胞膜上转位减少,肌细胞对葡萄糖摄取相应减少,造成骨骼肌胰岛素抵抗^[43]。追赶生长过程中虽然没有过多能量摄入,但追赶生长动物早期即可出现骨骼肌内脂质异位沉积、骨骼肌乃至系统胰岛素抵抗,但介导该过程中脂质向骨骼肌内转运的具体机制不明。内皮细胞作为脂质转运的第一道屏障,其在脂质转运中起着重要作用^[42]。最新研究发现,血管内皮生长因子B (vascular endothelial growth factor-B, VEGF-B)是维持脂质供需平衡,实现骨骼肌细胞与毗邻血管内皮细胞对话的重要介质^[44,45]。骨骼肌可根据自身代谢需要表达并分泌VEGF-B, VEGF-B靶向性作用于毗邻血管内皮细胞表面的血管内皮生长因子受体1 (vascular endothelial cell growth factor receptor 1, VEGFR1)和共受体神经菌毛素1 (neuropilin-1, NRP1),进而激活内皮细胞磷脂酰肌醇激酶

(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)信号传导途径,引起脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport proteins, FATPs)表达上调,从而促进血管内皮向骨骼肌运输脂质^[45]。笔者在对追赶生长的大鼠研究中发现,大鼠骨骼肌内VEGF-B表达水平自限食末增加,并持续至开放饮食期,同时VEGF-B下游分子FATPs表达也相应增加;笔者还发现表观遗传学修饰(组蛋白甲基化及乙酰化)参与VEGF-B持续活化过程(submitted)。

骨骼肌作为运动器官,其收缩和舒张可促进机体对葡萄糖的利用。新近研究发现,限食及重新开放饮食可造成大鼠骨骼肌舒缩频率降低^[46],同时发现,(i)骨骼肌内抑制三碘甲状腺氨酸(three iodine thyroid, T3)的脱碘酶3 (deiodinase iodothyronine III, DIO3)表达升高,而T3激活酶DIO2表达降低;(ii)骨骼肌内T4向T3转换减少造成骨骼肌局部T3含量降低;(iii)骨骼肌内慢肌纤维增多而快肌纤维减少。因此,热卡限制可引起骨骼肌内T3水平降低而导致骨骼肌产热抑制、骨骼肌内快肌纤维向慢肌纤维转化而导致骨骼肌收缩减慢,该改变在恢复饮食阶段仍持续存在,上述因素共同促进了恢复饮食期间的脂肪堆积及胰岛素抵抗。

2.4 肝脏脂质沉积及炎症

肝脏作为糖脂代谢的调节枢纽,在追赶生长过程中出现脂质异位沉积和脂肪样变^[47]。研究表明,SGA出生后经历快速体重增长可增加非酒精性脂肪肝的风险^[47]。肝脏内脂质沉积后,可引起肝脏内巨噬细胞过度M1型(促炎型)极化,使巨噬细胞M1/M2极化失衡,极化的M1型巨噬细胞可促进多种炎症因子释放,诱发代谢性炎症和胰岛素抵抗^[48]。而敲除炎症通路中的关键组分Kupffer细胞或NF- κ B后,可显著改善高脂诱导的肝脏脂质沉积、炎症水平及胰岛素抵抗,同时可促进肝脏自噬^[49,50]。提示肝脏脂质沉积及炎症是引起追赶生长所致胰岛素抵抗的机制之一。

新近研究发现,胆汁酸及法尼醇受体X (farnesoid X receptor, FXR)在营养吸收及能量储存过程中发挥重要作用,与胰岛素抵抗相关的疾病密切相关^[51]。伴随追赶生长大鼠开放饮食期脂质堆积及胰岛素抵抗,血清中总胆汁酸及肝内FXR磷酸化及SUMO化水平升高^[52]。提示胆汁酸及肝内FXR翻译后修饰参与追赶生长的脂肪堆积及胰岛素抵抗过程。

2.5 肠-胰轴功能受损及胰岛细胞老化

胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞衰竭是2型糖尿病的中心环节。研究结果显示, 追赶生长大鼠限食期回肠L细胞数量减少、胃肠运动速度减慢、胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)分泌减少, 而开放饮食后, 以上指标逐渐增加, 但均未恢复至正常水平^[53]。同时, 追赶生长大鼠肠促胰素效应减弱, 胰岛素早时相分泌受损, 胰岛内 β 细胞数量及胰岛素含量减少^[54], 提示追赶生长过程中存在肠-胰轴功能受损, 从而引起糖代谢异常。而利用肠促胰素干预可有效防止追赶生长过程中体重过快增长、保护 β 细胞功能并促进胰岛 β 细胞增殖, 抑制凋亡^[55]。另有学者发现, IUGR模型小鼠(*Mus musculus*)在幼年期 β 细胞数量和胰岛素分泌均增加, 但随着年龄增加, β 细胞衰竭和糖尿病随之出现。推测胎儿大小可被胰岛 β 细胞感知而做出代偿性的反应, 但该反应限制了个体在应激状态下增加胰岛素分泌的潜能, 随着年龄增长, 胰岛素需求逐渐增加, 但胰岛 β 细胞没

有能力维持血糖稳态, 从而发生糖尿病^[56], 其具体机制仍待进一步阐明。此外, 用胰岛素增敏剂二甲双胍和吡格列酮干预追赶生长大鼠, 除了可降低血脂、体脂、空腹血糖胰岛素水平、改善糖耐量外, 还可增加肠道L细胞数量、增加GLP-1分泌, 增加肠促胰素效应^[57]。

3 结语

随着我国经济不断发展, 城市化、全球化进程的加剧, 饮食方式“西化”, 营养水平不断提升, 追赶生长在我国乃至亚洲地区普遍存在。关于追赶生长引起代谢紊乱的具体机制、其对机体的长远影响以及如何有效干预追赶生长过程所导致的代谢损害仍有待进一步深入研究。追赶生长的病理生理过程与亚洲人群糖尿病发病特点高度吻合, 因此, 对追赶生长模型的深入研究对寻求亚洲人群代谢性疾病的发病机制及干预靶点具有重要的现实意义。

参考文献

- 1 Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*, 2017, 317: 2515–2523
- 2 陈璐璐. 追赶生长: 胰岛素抵抗研究的新领域. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24: 235–238
- 3 Dullloo A G, Jacquet J, Seydoux J, et al. The thrifty ‘catch-up fat’ phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome. *Int J Obes*, 2006, 30: S23–S35
- 4 Huang H, Peng M, Zhang J, et al. Relocation potentiates obesity and cardiovascular risk: a case-control study on relocatees from the Three Gorges area. *J Diabetes*, 2016, 8: 732–735
- 5 Adelsberger L. Medical observations in Auschwitz concentration camp. *Lancet*, 1946, 1: 317–319
- 6 Li Y, 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. *Diabetes*, 2010, 59: 2400–2406
- 7 de Rooij S R, Painter R C, Roseboom T J, 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. *Diabetologia*, 2006, 49: 637–643
- 8 Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, et al. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 2699–2705
- 9 Wang N, Cheng J, Han B, et al. Exposure to severe famine in the prenatal or postnatal period and the development of diabetes in adulthood: an observational study. *Diabetologia*, 2017, 60: 262–269
- 10 Veening M A, Van Weissenbruch M M, Delemarre-Van De Waal H A. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 4657–4661
- 11 Soto N, Bazaes R A, Peña V, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 3645–3650
- 12 Fagerberg B, Bondjers L, Nilsson P. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the atherosclerosis and insulin resistance study. *J Intern Med*, 2004, 256: 254–259
- 13 Hales C N, Barker D J P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 1992, 35: 595–601
- 14 Dullloo A G. Adipose tissue plasticity in catch-up-growth trajectories to metabolic syndrome: hyperplastic versus hypertrophic catch-up fat.

- [Diabetes](#), 2009, 58: 1037–1039
- 15 Dulloo A G, Jacquet J, Montani J P. Pathways from weight fluctuations to metabolic diseases: focus on maladaptive thermogenesis during catch-up fat. [Int J Obes](#), 2002, 26: S46–S57
 - 16 徐瑾, 陈璐璐, 郑涓, 等. 甲亢治疗前后体重变化与追赶生长的相关性分析. [实用医学杂志](#), 2009, 25: 3441–3443
 - 17 Sarlio-Lähteenkorva S, Rissanen A, Kaprio J. A descriptive study of weight loss maintenance: 6 and 15 year follow-up of initially overweight adults. [Int J Obes](#), 2000, 24: 116–125
 - 18 Anderson J W, Konz E C, Frederich R C, et al. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. [Am J Clin Nutr](#), 2001, 74: 579–584
 - 19 Weiss E C, Galuska D A, Kettel Khan L, et al. Weight regain in U.S. adults who experienced substantial weight loss, 1999–2002. [Am J Prevent Med](#), 1999, 33: 34–40
 - 20 Yatsuya H. Pathophysiologic mechanisms of obesity and related metabolic disorders: an epidemiologic study using questionnaire and serologic biomarkers. [J Epidemiol](#), 2007, 17: 141–146
 - 21 van de Langenberg D, Hoekstra T, Twisk J W R, et al. Weight fluctuation during childhood and cardiometabolic risk at young adulthood. [J Pediatrics](#), 2015, 166: 313–318.e1
 - 22 Kroeger C M, Hoddy K K, Varady K A. Impact of weight regain on metabolic disease risk: a review of human trials. [J Obesity](#), 2014, 2014: 1–8
 - 23 Chen L L, Hu X, Zheng J, et al. Lipid overaccumulation and drastic insulin resistance in adult catch-up growth rats induced by nutrition promotion after undernutrition. [Metabolism](#), 2011, 60: 569–578
 - 24 Crescenzo R, Samec S, Antic V, et al. A role for suppressed thermogenesis favoring catch-up fat in the pathophysiology of catch-up growth. [Diabetes](#), 2003, 52: 1090–1097
 - 25 Cettour-Rose P, Samec S, Russell A P, et al. Redistribution of glucose from skeletal muscle to adipose tissue during catch-up fat: a link between catch-up growth and later metabolic syndrome. [Diabetes](#), 2005, 54: 751–756
 - 26 Summermatter S, Marcelino H, Arsenijevic D, et al. Adipose tissue plasticity during catch-up fat driven by thrifty metabolism: relevance for muscle-adipose glucose redistribution during catch-up growth. [Diabetes](#), 2009, 58: 2228–2237
 - 27 Marcelino H, Veyrat-Durebex C, Summermatter S, et al. A role for adipose tissue *de novo* lipogenesis in glucose homeostasis during catch-up growth: a randle cycle favoring fat storage. [Diabetes](#), 2013, 62: 362–372
 - 28 Krueger R, Derno M, Goers S, et al. Higher body fatness in intrauterine growth retarded juvenile pigs is associated with lower fat and higher carbohydrate oxidation during ad libitum and restricted feeding. [Eur J Nutr](#), 2014, 53: 583–597
 - 29 Kaiyala K J, Morton G J, Leroux B G, et al. Identification of body fat mass as a major determinant of metabolic rate in mice. [Diabetes](#), 2010, 59: 1657–1666
 - 30 Li F, Gu Y, Dong W, et al. Cell death-inducing DFF45-like effector, a lipid droplet-associated protein, might be involved in the differentiation of human adipocytes. [FEBS J](#), 2010, 277: 4173–4183
 - 31 Wang S X, Wei J G, Chen L L, et al. The role of expression imbalance between adipose synthesis and storage mediated by PPAR- γ /FSP27 in the formation of insulin resistance in catch up growth. [Lipids Health Dis](#), 2016, 15: 173
 - 32 Hotamisligil G S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. [Cell](#), 2010, 140: 900–917
 - 33 Riddle E S, Campbell M S, Lang B Y, et al. Intrauterine growth restriction increases TNF α and activates the unfolded protein response in male rat pups. [J Obesity](#), 2014, 2014: 1–9
 - 34 Lecoutre S, Breton C. The cellularity of offspring's adipose tissue is programmed by maternal nutritional manipulations. [Adipocyte](#), 2014, 3: 256–262
 - 35 Delahaye F, Breton C, Risold P Y, et al. Maternal perinatal undernutrition drastically reduces postnatal leptin surge and affects the development of arcuate nucleus proopiomelanocortin neurons in neonatal male rat pups. [Endocrinology](#), 2008, 149: 470–475
 - 36 Deng H Z, Deng H, Su Z, et al. Insulin resistance and adiponectin levels are associated with height catch-up growth in pre-pubertal Chinese individuals born small for gestational age. [Nutr Metab \(Lond\)](#), 2012, 9: 107
 - 37 Jheng H F, Tsai P J, Guo S M, et al. Mitochondrial fission contributes to mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal muscle. [Mol Cell Biol](#), 2012, 32: 309–319
 - 38 Crescenzo R, Lionetti L, Mollica M P, et al. Altered skeletal muscle subsarcolemmal mitochondrial compartment during catch-up fat after caloric restriction. [Diabetes](#), 2006, 55: 2286–2293

- 39 Zheng J, Chen L L, Zhang H H, et al. Resveratrol improves insulin resistance of catch-up growth by increasing mitochondrial complexes and antioxidant function in skeletal muscle. [Metabolism](#), 2012, 61: 954–965
- 40 Liu J, Chen D, Yao Y, et al. Intrauterine growth retardation increases the susceptibility of pigs to high-fat diet-induced mitochondrial dysfunction in skeletal muscle. [PLoS ONE](#), 2012, 7: e34835
- 41 Summermatter S, Baum O, Santos G, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) promotes skeletal muscle lipid refueling *in vivo* by activating *de novo* lipogenesis and the pentose phosphate pathway. [J Biol Chem](#), 2010, 285: 32793–32800
- 42 Mehrotra D, Wu J, Papangelis I, et al. Endothelium as a gatekeeper of fatty acid transport. [Trends Endocrinol Metab](#), 2014, 25: 99–106
- 43 Shulman G I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. [N Engl J Med](#), 2014, 371: 1131–1141
- 44 Hagberg C E, Mehlem A, Falkevall A, et al. Targeting VEGF-B as a novel treatment for insulin resistance and type 2 diabetes. [Nature](#), 2012, 490: 426–430
- 45 Hagberg C E, Falkevall A, Wang X, et al. Vascular endothelial growth factor B controls endothelial fatty acid uptake. [Nature](#), 2010, 464: 917–921
- 46 De Andrade P B M, Neff L A, Strosova M K, et al. Caloric restriction induces energy-sparing alterations in skeletal muscle contraction, fiber composition and local thyroid hormone metabolism that persist during catch-up fat upon refeeding. [Front Physiol](#), 2015, 6: 254
- 47 Faienza M F, Brunetti G, Ventura A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in prepubertal children born small for gestational age: influence of rapid weight catch-up growth. [Horm Res Paediatr](#), 2013, 79: 103–109
- 48 Kitade H, Chen G, Ni Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. [Nutrients](#), 2017, 9: 387
- 49 Zeng T, Zhou J, He L, et al. Blocking nuclear factor-kappa B protects against diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance in mice. [PLoS ONE](#), 2016, 11: e0149677
- 50 Zeng T, Liu F, Zhou J, et al. Depletion of Kupffer cells attenuates systemic insulin resistance, inflammation and improves liver autophagy in high-fat diet fed mice. [Endocr J](#), 2015, 62: 615–626
- 51 Fang S, Suh J M, Reilly S M, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. [Nat Med](#), 2015, 21: 159–165
- 52 Hu X, Zhang Q, Zheng J, et al. Alteration of FXR phosphorylation and sumoylation in liver in the development of adult catch-up growth. [Exp Biol Med \(Maywood\)](#), 2017, 242: 297–304
- 53 Chen L L, Yang W H, Zheng J, et al. Effect of catch-up growth after food restriction on the entero-insular axis in rats. [Nutr Metab \(Lond\)](#), 2010, 7: 45
- 54 Chen L L, Yang W H, Zheng J, et al. Influence of catch-up growth on islet function and possible mechanisms in rats. [Nutrition](#), 2011, 27: 456–462
- 55 Zheng J, Chen T, Zhu Y, et al. Liraglutide prevents fast weight gain and β -cell dysfunction in male catch-up growth rats. [Exp Biol Med \(Maywood\)](#), 2015, 240: 1165–1176
- 56 Chakravarthy M V, Zhu Y, Wice M B, et al. Decreased fetal size is associated with beta-cell hyperfunction in early life and failure with age. [Diabetes](#), 2008, 57: 2698–2707
- 57 Zheng J, Xiao K L, Chen L, et al. Insulin sensitizers improve the GLP-1 secretion and the amount of intestinal L cells on high-fat-diet-induced catch-up growth. [Nutrition](#), 2017, 39–40: 82–91

Rapid nutritional promotion causes abnormal glucose metabolism

CHEN LuLu

Department of Endocrinology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

According to the survey conducted by the Chinese Center for Disease Control and Prevention, the prevalence of type 2 diabetes in China reached 10.9% in 2013, 20-fold increase over the early 1980s. In the recent two decades, the incidence of diabetes in our country has risen up significantly, which is related to catch up growth caused by the rapid promotion of nutrition. It has been revealed that catch up growth can result in thermogenesis suppression, dysfunction of adipose tissue, lipid ectopic deposition in skeletal muscle, liver inflammation, impaired function of intestinal-pancreatic axis and islet β cell injury, leading to visceral fat accumulation and insulin resistance, thus increasing the risk of type 2 diabetes. Therefore, it is of great significance to deeply explore the mechanism of catch up growth and to find effective intervention strategies for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China.

catch up growth, nutritional promotion, insulin resistance, type 2 diabetes

doi: [10.1360/N052018-00027](https://doi.org/10.1360/N052018-00027)