

糖尿病不同发展阶段胰岛功能的变化趋势*

俞婷婷 胡云 王春 黄洪 童国玉 杨东辉 朱大龙[△]

(南京大学医学院附属鼓楼医院 江苏 南京 210008)

摘要 目的 研究糖尿病不同发展阶段胰岛素敏感性及胰岛素分泌功能的改变 指导 2 型糖尿病的早期诊断。方法 57 例行 OGTT 体检者,分为 NGT、IGT、IFG+IGT、新诊断 T2DM 四组,并行 IVGTT,采用 HOMA-IR 评估胰岛素敏感性,采用葡萄糖处置指数 $[DI1 = \text{HOMA-}\beta / \text{HOMA-IR}, DI2 = \Delta I_{30} / \Delta G_{30} / \text{HOMA-IR}, DI3 = \text{MBCI} \times \text{IAI}, DI4 = \text{AIR}_{0-10} / \text{HOMA-IR}]$ 及 $\text{AUC}_{\text{INS}} / \text{HOMA-IR}$ 评估胰岛素分泌功能。结果 IGT、IFG+IGT、新诊断 T2DM 组 HOMA-IR 无统计学差异 ($P > 0.05$),均显著高于 NGT 组 ($P < 0.05$)。IGT、IFG+IGT、新诊断 T2DM 组 DI1 逐步降低 ($P < 0.05$),NGT、IGT 组 DI1 无统计学差异 ($P > 0.05$)。NGT、IGT、IFG+IGT、新诊断 T2DM 组 DI2、DI3、DI4 逐步降低 ($P < 0.05$)。IFG+IGT、新诊断 T2DM 组 OGTTAUC_{INS}/HOMA-IR 逐步降低 ($P < 0.05$),且显著低于 NGT 组 ($P < 0.05$),NGT、IGT 组 OGTTAUC_{INS}/HOMA-IR 无统计学差异 ($P > 0.05$)。结论 (1)IGT 阶段胰岛素抵抗及胰岛素 1 相、早期相分泌功能的下降同时存在。IFG+IGT 阶段胰岛素 1 相、早期相分泌进一步下降,并出现基础相、2 相分泌的减少,胰岛素抵抗加重不明显。新诊断 T2DM 阶段胰岛素各相分泌进一步减少,胰岛素抵抗加重不明显。(2)在 T2DM 发生过程中,胰岛素分泌功能下降较胰岛素敏感性下降更为明显。(3)胰岛素抵抗及胰岛素 1 相、早期相分泌功能的下降是 T2DM 的预测因子。(4)IFG+IGT 阶段应积极干预。

关键词 2 型糖尿病 糖耐量受损 空腹血糖受损 胰岛素敏感性 胰岛素分泌

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)17-3312-05

The Variances of Islet β -cell Function at Different Stages of Glucose Metabolism*YU Ting-ting, HU Yun, WANG Chun, HUANG Hong, TONG Guo-yu, YANG Dong-hui, ZHU Da-long[△]

(Department of Geriatrics, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, China)

ABSTRACT Objective: To guide the early diagnosis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) by investigating the differences of insulin secretion and insulin sensitivity at different stages from normal glucose tolerance (NGT) to T2DM. **Methods:** A total of 57 Chinese adults were divided into NGT, isolated impaired glucose tolerance (IGT), combined impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance (IFG plus IGT), and newly-diagnosed T2DM according to oral glucose tolerance test (OGTT), then were given to an intravenous glucose tolerance test (IVGTT) and insulin release test. Insulin sensitivity was measured by homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR); The islet β -cell function was evaluated by disposition indices [$DI1 = \text{HOMA-}\beta / \text{HOMA-IR}, DI2 = \Delta I_{30} / \Delta G_{30} / \text{HOMA-IR}, DI3 = \text{MBCI} \times \text{IAI}, DI4 = \text{AIR}_{0-10} / \text{HOMA-IR}$] and insulin area under curve of OGTT ($\text{AUC}_{\text{INS}} / \text{HOMA-IR}$). **Results:** HOMA-IR in IGT, IFG plus IGT and newly-diagnosed T2DM groups were significantly higher than that of NGT ($P < 0.05$), but there was no significant difference among IGT, IFG plus IGT and newly-diagnosed T2DM ($P > 0.05$). DI1 was gradually decreased from IGT through IFG plus IGT to newly-diagnosed T2DM ($P < 0.05$), but there was no significant difference between NGT and IGT ($P > 0.05$). DI2, DI3, DI4 were gradually decreased from NGT through IGT, IFG plus IGT to newly-diagnosed T2DM ($P < 0.05$), but there was no significant difference between NGT and IGT ($P > 0.05$). OGTTAUC_{INS}/HOMA-IR was gradually decreased from IFG plus IGT to newly-diagnosed T2DM ($P < 0.05$), but there was no significant difference between NGT and IGT ($P > 0.05$). **Conclusions:** (1) Insulin resistance and the decline of first-phase, early-phase of insulin secretion existed in IGT at the same time. The decline of first-phase, early-phase of insulin secretion aggravated in IFG plus IGT, and impairment of basic-phase, second-phase of insulin secretion occurred, but the decrease of insulin sensitivity was not obvious. The dysfunction of all phase of insulin secretion existed in newly-diagnosed T2DM, but the decrease of insulin sensitivity was also not obvious. (2) β -cell function defection may play more important role during the development of T2DM. (3) Insulin sensitivity, first-phase and early-phase insulin secretion were predict factors of T2DM. (4) IFG plus IGT needed active intervention.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Impaired glucose tolerance; Impaired fasting glucose; Insulin sensitivity; Insulin secretion

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)17-3312-05

* 基金项目 南京市卫生局资助项目(YKK0447)

作者简介 俞婷婷(1982-),女,硕士,住院医师,主要研究方向 糖尿病不同发展阶段血糖谱及早期诊断

电话 025-83106666-30301 013390799892, E-mail xathyina_2000@sina.com

[△]通讯作者 朱大龙, E-mail zhudldr@gmail.com

(收稿日期 2012-03-06 接受日期 2012-04-16)

前言

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)是遗传和环境易感性共同作用导致的复杂代谢性疾病^[1]。胰岛素抵抗和 β 细胞功能下降是T2DM的主要发病机制^[2-4]。糖尿病前期是介于正常糖耐量及糖尿病之间的中间状态,包括空腹血糖受损(impaired fasting glucose,IFG)、糖耐量受损(impaired glucose tolerance,IGT)、IFG合并IGT。IFG、IGT发展为T2DM的风险明显升高,而IFG合并IGT者发展为T2DM的风险是孤立IFG、IGT的2倍^[5]。IGT及T2DM患者发生严重心脑血管疾病的风险明显增高^[6]。目前T2DM的早期诊断仍是难点。本研究旨在了解不同糖代谢水平胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞分泌功能的变化趋势,旨在探讨糖尿病早期诊断及干预时机的选择。

1 材料和方法

1.1 研究对象

57例南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科行OGTT体检者,按照1999年WHO诊断及分型标准,分为NGT(12例)、IGT(13例)、IFG+IGT(10例)、新诊断T2DM(22例)。所有受试者从未接受过口服降糖、降脂药或胰岛素治疗,肝肾功能正常,无其他严重器质性疾病。初发T2DM组谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体、胰岛细胞抗体(ICA)检测阴性,无糖尿病严重的急、慢性并发症,非妊娠。受试者均知情同意。

1.2 实验方法和步骤

1.2.1 标本采集 记录57例受试者身高、体重、腰围、臀围、血压,计算体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)。

1.2.2 口服葡萄糖耐量试验 规范饮食3天(保证每日150g碳水化合物)空腹10小时后于次日清晨行标准75g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)及同步胰岛素释放试验(IRT),取0、30、60、120min静脉血测定血糖、真胰岛素。测定空腹血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白A(ApoA)、载脂蛋白B(ApoB)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、谷丙转氨酶(GPT)、谷草转氨酶(GOT)、糖化血红蛋白A1C(A1C)。

1.2.3 静脉葡萄糖耐量试验 次日清晨空腹行25g静脉葡萄糖耐量试验(IVGTT)及IRT,3min内注射完毕,取0min及葡萄糖输注结束后1、2、4、6、10min静脉血测定血糖、真胰岛素。

1.2.4 标本检测方法 血浆葡萄糖采用葡萄糖氧化酶法测定,批内CV2.8%,批间CV3.4%。血清真胰岛素采用酶联免疫吸附法(Enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)测定,药盒由瑞典Mercodia公司提供,批内CV1.7%,批间CV3.5%。

1.3 统计学分析

1.3.1 胰岛素敏感性及 β 细胞功能的评估 HOMA-IR(稳态模型胰岛素抵抗指数)=空腹血浆葡萄糖(G_0) $\times$ 空腹胰岛素(I_0)/22.5。评估胰岛素敏感性。基础胰岛素分泌功能及胰岛素1相、2相、早期相分泌功能分别采用HOMA β (稳态模型胰岛素分泌指数)= $20 \times I_0 / (G_0 - 3.5)$,AIR₀₋₁₀(急性胰岛素反应)= $I_0 + I_1 + I_2 + I_4 + I_6 + I_{10}$ 、OGTT胰岛素曲线下面积(insulin area under curve, AUC)、早期相胰岛素分泌指数 $\Delta I_{30} / \Delta G_{30} = (I_{30} - I_0) / (G_{30} - G_0)$ 评估,其中OGTTAUCI采用近似梯形计算方法。采用李光伟等提出的

MBCI(修正胰岛 β 细胞功能指数)= $(G_0 \times I_0) / (G_{60} + G_{120} - 7.0)$ 评估基础及葡萄糖负荷后胰岛素分泌功能。根据Bergman等提出的葡萄糖处置指数(disposition index,DI),采用 $DI1 = \text{HOMA-}\beta / \text{HOMA-IR}$ 、 $DI2 = \Delta I_{30} / \Delta G_{30} / \text{HOMA-IR}$ 、 $DI3 = \text{MBCI} \times \text{IAI}$ 、 $DI4 = \text{AIR}_{0-10} / \text{HOMA-IR}$ 4个指数反映胰岛 β 细胞对IR的代偿并维持葡萄糖稳态的能力。

1.3.2 应用SPSS 13.0软件 对各组参数进行正态性检验、方差齐性检验。计量指标以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间临床指标比较使用one-way方差分析及校正年龄、性别比、BMI的协方差分析,两组间临床变量比较用SNK检验。非正态分布指标予自然对数转换后行one-way方差分析及校正年龄、性别比、BMI的协方差分析。 $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 NGT、IGT、IFG+IGT、新诊断T2DM各组的临床特征(见表1)

2.2 OGTT结果(见图1)

2.3 IVGTT结果(见图2)

2.4 NGT、IGT、IFG+IGT、新诊断T2DM各组胰岛功能比较(见图3)

IGT组与NGT组相比,HOMA-IR显著升高($P < 0.05$),DI2、DI3、DI4显著降低($P < 0.05$),OGTTAUC_{INS}/HOMA-IR下降但无统计学差异,提示IGT组已存在胰岛素抵抗,胰岛素1相、早期相及葡萄糖负荷后胰岛素分泌功能受损,2相分泌下降不明显。

IFG+IGT组与NGT组相比,HOMA-IR显著升高($P < 0.05$),DI1、DI2、DI3、DI4、OGTTAUC_{INS}/HOMA-IR显著降低($P < 0.05$),提示IFG+IGT组胰岛素抵抗明显,同时胰岛素基础相、1相、2相、早期相及葡萄糖负荷后胰岛素分泌功能下降。

IFG+IGT组与IGT组相比,DI1、DI2、DI3、DI4明显降低($P < 0.05$),提示IFG+IGT组基础相、1相、早期相胰岛素分泌功能及葡萄糖负荷后胰岛素分泌功能较IGT组进一步下降。

新诊断T2DM组与NGT、IGT、IFG+IGT组相比,DI1、DI2、DI3、DI4显著降低($P < 0.05$),提示新诊断T2DM组胰岛素基础相、1相、2相、早期相及葡萄糖负荷后胰岛素分泌功能明显下降。新诊断T2DM组较NGT组HOMA-IR显著升高($P < 0.05$),而与IGT、IFG+IGT组无统计学差异($P > 0.05$)。

以调整了年龄、性别和BMI后NGT组的各指数为100%计算,IGT组DI1、DI2、DI3、DI4、OGTTAUC_{INS}/HOMA-IR分别降至NGT组的78%、19%、35%、36%、79%,IFG+IGT组上述指标分别降至NGT组23%、7%、26%、15%、49%;新诊断T2DM组上述指标分别降至NGT组13%、4%、17%、7%、30%。

3 讨论

IR和胰岛 β 细胞功能的评估是研究糖尿病发病机制、预测糖尿病预后和制定合理治疗方案的基础。正糖钳夹技术是判断胰岛素敏感性的金标准,但操作复杂、费时,难以在大样本的研究中使用,HOMA-IR和IAI与钳夹测得的胰岛素敏感性相关性较好,在流行病学及临床研究中广泛应用^[7]。HOMA- β 是评价基础胰岛素分泌的良好指标, $\Delta I_{30} / \Delta G_{30}$ 能较好的判断早期

胰岛素分泌功能^[8]；而 MBI 能解释 OGTT120min 血糖和 OGTT 平均血糖的变化，反映基础及糖负荷后的胰岛素分泌状况^[9]；AIR₀₋₁₀ 反映胰岛素 1 相分泌功能^[10]，OGTT 胰岛素曲线下面积反映胰岛素 2 相分泌功能。因此，本研究选择上述指数评

估不同时相胰岛素分泌的变化。此外，胰岛 β 细胞分泌功能和胰岛素敏感性呈双曲线关系，其乘积是个常数称为处置指数 (DI)。该指数反映 β 细胞对 IR 抵抗的代偿并维持体内葡萄糖稳态的能力，是排除了 IR 影响后更有效的衡量 β 细胞功能的

表 1 各组患者临床特征比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of clinical characteristics among groups($\bar{x} \pm s$)

	NGT	IGT	IFG+IGT	T2DM	P values
Number	12	13	10	22	-
Gender(M/F)	7/5	7/6	5/5	12/10	-
Age(years)	39.5 $\pm$ 9.3bcd	50.4 $\pm$ 8.4a	53.9 $\pm$ 6.1a	53.7 $\pm$ 12.2a	0.001
BMI(kg/m ²)	22.7 $\pm$ 2.1bcd	25.3 $\pm$ 2.2a	24.8 $\pm$ 3.1a	25.7 $\pm$ 2.8a	0.018
WHR	0.84 $\pm$ 0.05bd	0.89 $\pm$ 0.04a	0.87 $\pm$ 0.06	0.91 $\pm$ 0.05a	0.001
SBP(mmHg)	116.3 $\pm$ 17.9	122.3 $\pm$ 13.2	125.8 $\pm$ 12.8	126.3 $\pm$ 16.0	0.435
DBP(mmHg)	77.5 $\pm$ 12.0	80.8 $\pm$ 8.4	86.9 $\pm$ 9.2	80.3 $\pm$ 9.8	0.270
TG(mmol/L)	1.3 $\pm$ 0.5	2.6 $\pm$ 2.3	1.9 $\pm$ 1.0	2.9 $\pm$ 2.4	0.118
TC(mmol/L)	4.4 $\pm$ 0.4	5.0 $\pm$ 1.0	5.3 $\pm$ 1.3	4.5 $\pm$ 1.4	0.154
HDL (mmol/L)	1.1 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.2	0.066
LDL (mmol/L)	2.3 $\pm$ 0.3	2.7 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 1.0	2.7 $\pm$ 0.9	0.428
Apo A(mmol/L)	1.1 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.3	0.322
Apo B(mmol/L)	0.8 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.3	0.056
BUN((mmol/L)	5.2 $\pm$ 1.2	5.5 $\pm$ 1.5	6.2 $\pm$ 1.1	6.2 $\pm$ 1.6	0.199
Cr(μ mol/L)	77.9 $\pm$ 11.6	69.6 $\pm$ 12.0	71.2 $\pm$ 11.7	77.6 $\pm$ 9.3	0.109
UA(mmol/L)	359.4 $\pm$ 92.1	323.9 $\pm$ 85.5	383.3 $\pm$ 123.7	333.2 $\pm$ 79.3	0.392
GPT(U/L)	33.2 $\pm$ 14.6	36.6 $\pm$ 20.3	28.0 $\pm$ 8.9	40.5 $\pm$ 24.5	0.405
GOT(U/L)	28.1 $\pm$ 11.4	28.0 $\pm$ 10.6	22.1 $\pm$ 6.3	30.5 $\pm$ 14.4	0.334
A1C(%)	5.1 $\pm$ 0.3d	5.8 $\pm$ 0.4d	6.2 $\pm$ 0.4d	8.3 $\pm$ 1.8abc	0.000

Note a P<0.05,vs NGT b P<0.05,vs IGT c P<0.05,vs IFG+IGT d P<0.05 vs T2DM.

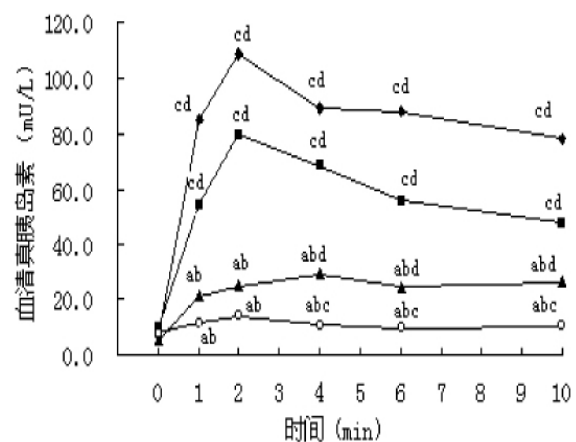
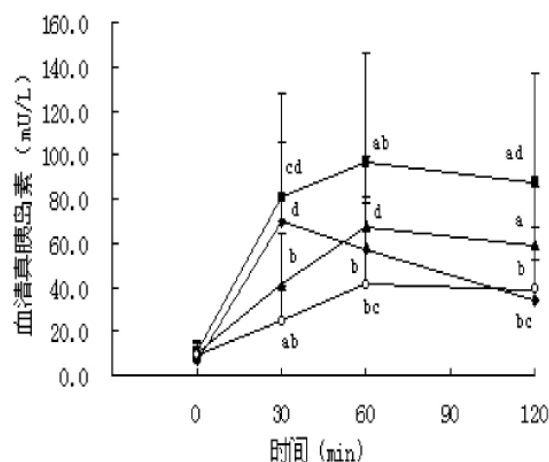


图 1 OGTT 各时点血糖值和真胰岛素值

Fig.1 Plasma glucose and serum specific insulin levels at different time points during OGTT

Note: a P<0.05, vs NGT; b P<0.05, vs IGT; c P<0.05, vs IFG+IGT; d P<0.05 vs T2DM. Diamonds, NGT; Squares, IGT; Triangles, IFG plus IGT; Circles, newly-diagnosed T2DM.

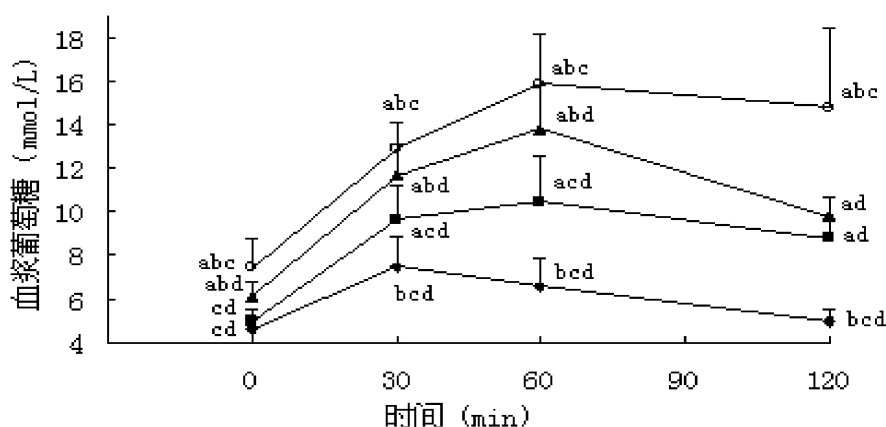


图2 IVGTT 各时间点真胰岛素值

Fig.2 Sserum specific insulin levels at different time points during IVGTT

Note: a $P < 0.05$, vs NGT; b $P < 0.05$, vs IGT; c $P < 0.05$, vs IFG+IGT; d $P < 0.05$ vs T2DM. Diamonds, NGT; Squares, IGT; Triangles, IFG plus IGT; Circles, newly-diagnosed T2DM.

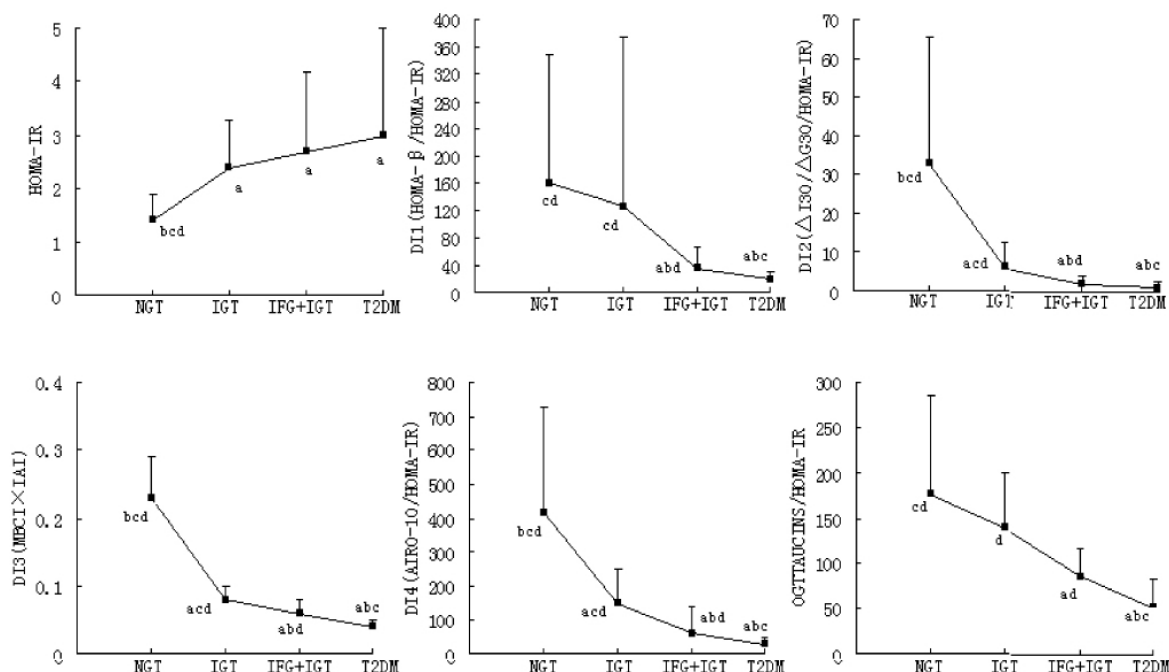


图3 各组胰岛功能比较

Fig.3 Comparison of islet β-cell function among groups

Note: a $P < 0.05$, vs NGT; b $P < 0.05$, vs IGT; c $P < 0.05$, vs IFG+IGT; d $P < 0.05$ vs T2DM.

指标^[11]。本研究应用 HOMA-IR 与 HOMA-β、HOMA-IR 与 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、IAI 与 MBCI、HOMA-IR 与 AIRO-10 组成的处置指数来进一步反映不同时相的胰岛 β 细胞功能。

对各组胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞功能进行比较,结果显示:从 NGT、IGT、IFG+IGT 到 T2DM,IR 逐渐增加(HOMA-IR 逐渐增加),胰岛 β 细胞功能也逐渐下降(DI1、DI2、DI3、DI4、OGTTAUC_{INS}/HOMA-IR 逐渐下降)。与国外文献^[12]报道的结果一致,提示 IR 和胰岛 β 细胞功能缺陷在 T2DM 的发生、发展过程中都起着重要作用。且一旦发展至 IGT 阶段,胰岛素敏感性并无明显下降,而以胰岛功能的下降为主。UKPDS 研究^[13]提示新诊断 T2DM 者 β 细胞功能约为正常人的 50%,而本研究

的新诊断 T2DM 者 β 细胞功能下降更多(T2DM 组 HOMA-β 为正常的 13%),可能与种族、遗传背景及 BMI 不同有关。

进一步分析血糖与胰岛素功能的关系。空腹血糖的稳定依赖于胰岛素抑制肝脏内源性葡萄糖生成,故基础相胰岛素分泌及肝脏对胰岛素敏感性下降均可引起空腹血糖的升高。餐后血糖恢复正常的机制主要依赖于(1)抑制内源性葡萄糖生成(2)促进肝脏对葡萄糖的摄取(3)促进外周组织(肌肉等)对葡萄糖的摄取。胰岛素 1 相及早期相分泌可抑制肝脏内源性葡萄糖生成,故其缺陷可使餐后血糖升高。胰岛素 2 相分泌随血糖升高而增加,因此 1 相分泌的不足使负荷后血糖持续升高,刺激 2 相胰岛素长时间过度分泌。由以上机制推断,胰岛素 1 相、2

相、早期相分泌异常及外周组织(如肌肉及脂肪)及肝脏对胰岛素的抵抗均可引起餐后血糖的升高。空腹血糖升高可能主要与肝脏胰岛素抵抗及基础胰岛素分泌缺陷有关。最近 Kanat M 等有关墨西哥人 IFG、IGT 发病机制的研究表明,IFG、IGT 均存在胰岛素抵抗及胰岛素 1 相分泌功能的下降,而 2 相分泌功能的下降仅见于 IGT^[14]。我院一项针对 5728 例受试者 OGTT 结果分析显示,中国人群 IFG、IGT 与胰岛素抵抗及胰岛素分泌功能的下降均有关,而 IFG 胰岛功能的下降较 IGT 更为明显^[15]。

本研究 OGTTAUC_{INS} 在 IGT、IFG+IGT 阶段高于 NGT 组,但无统计学差异,T2DM 阶段则明显下降。调整胰岛素敏感性后,OGTTAUC_{INS}/HOMA-IR 在 IFG+IGT、T2DM 阶段均明显下降。这也符合疾病的发展过程:在 IGT 及 IFG+IGT 阶段 1 相分泌的受损使葡萄糖负荷后血糖持续维持在较高水平,刺激胰岛 β 细胞,导致 2 相分泌代偿性增加,但这一代偿机制也有一定限度。T2DM 阶段,由于 β 细胞衰竭及高糖毒性,2 相分泌也明显下降,餐后血糖进一步升高。这也提示,OGTTAUC_{INS} 并不能很好的区分 NGT、IGT、IFG+IGT,因其受到 IR 及 β 细胞代偿分泌的影响。

既往对 IGT 的研究显示在 IGT 阶段已存在 IR,本研究 IGT 组 HOMA-IR 显著高于 NGT 组,进一步证实 IR 在 IGT 发生过程中起重要作用。本研究 IGT 组平均空腹血糖 5.0 ± 0.5 mmol/L,胰岛素 1 相分泌受损(DI4 较 NGT 组明显下降)。既往研究也表明,当空腹血糖在 5.0-5.4 mmol/L 时,胰岛 1 相分泌功能就已显著下降^[16]。本研究 IGT 组 DI2 显著低于 NGT 组,与目前研究结果一致^[17]。因此,胰岛素抵抗、胰岛素 1 相、早期相分泌功能的下降均是 2 型糖尿病的预测因素^[18-20]。

本研究发现,IFG+IGT 组 A1C>6.0%,胰岛素各相分泌功能下降显著(NGT 组的 7%-49%),因此我们认为对于 IFG+IGT 患者,为延缓其向 T2DM 的进展,应尽早干预。

参考文献(References)

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2008, 31(Suppl.1):S55-S60
- [2] Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2003, 46(1):3-19
- [3] Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, et al. A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes [J]. Am J Med, 1991, 90(2):229-235
- [4] Nathan DM. Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2002, 347(17):1342-1349
- [5] Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathophysiology of prediabetes. [J]. Curr Diab Rep, 2009, 9(3):193-199
- [6] Matsue Y, Suzuki M, Nakamura R, et al. Prevalence and prognostic implications of pre-diabetic state in patients with heart failure [J]. Circ J, 2011, 75(12):2833-2839
- [7] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [J]. Diabetologia, 1985, 28 (7):

412-419

- [8] Hanson R L, Pratley R E, Bogardus C, et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies[J]. Am J Epidemiol, 2000, 151(2): 190-198
- [9] 李光伟, Bennett PH. 糖尿病流行病学研究中的应用 OGTT 资料评估胰岛 β 细胞功能的可能性 - 468 例非糖尿病 Pima 印第安人葡萄糖钳研究分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(1): 8-12
- Li Guangwei, Bennett PH. Possibility of evaluating islet β-cell function by oral glucose tolerance test in epidemiological study on diabetes mellitus-analysis of euglycemic clamp study in 468 non 2diabetic Pima Indians[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2003, 19(1): 8-12
- [10] Cretti A, Lehtovirta M, Bonora E, et al. Assessment of beta-cell function during the oral glucose tolerance test by a minimal model of insulin secretion [J]. Eur J Clin Invest, 2001, 31(5):405-416
- [11] Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. [J]. J Clin Invest, 1981, 68(6):1456-1467
- [12] Jensen C C, Cnop M, Hull R L, et al. Beta-cell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high-risk relatives of four ethnic groups in the U. S[J]. Diabetes, 2002, 51(7): 2170-2178
- [13] UK Prospective Diabetes Study Group. U. K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease[J]. Diabetes, 1995, 44(11): 1249-1258
- [14] Kanat M, Mari A, Norton L, et al. Distinct β-Cell Defects in Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance[J]. Diabetes, 2012, 61(2):447-453
- [15] Bi Y, Zeng L, Zhu D, et al. Association of β-cell function and insulin sensitivity with fasting and 2-h plasma glucose in a large Chinese population [J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(2):174-180
- [16] Godsland IF, Jeffs JAR, Johnston DG. Loss of beta cell function as fasting glucose increase in the non-diabetic range [J]. Diabetologia, 2004, 47(7):1157-1166
- [17] Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. [J]. Diabetes Care, 2003, 26 (3):868-874
- [18] Zethelius B, Hales CN, Lithell HO, et al. Insulin resistance, impaired early insulin response and insulin propeptides as predictors of the development of type 2 diabetes: a population-based, 7 year follow-up study in 70-year-old men[J]. Diabetes care, 2004, 27(6):1433-1436
- [19] Zethelius B, Byberg L, Hales CN, et al. Proinsulin and acute insulin response independently predict type 2 diabetes mellitus in men-report from 27 years of follow-up study[J]. Diabetologia, 2003, 46(1):20-26
- [20] Weyer C, Tataranni A, Bogardus C, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development[J]. Diabetes Care, 2001, 24(1):89-94