



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.002

• 综述与讲座 •

胰岛 β 细胞功能的临床检测及解读

蒋和敏 付麒 钱珂 高蕊 杨涛

[摘要] 胰岛是控制血糖的核心器官,无论是 1 型还是 2 型糖尿病都存在绝对或相对的胰岛素缺乏,胰岛也出现一系列病理变化,胰岛功能障碍早在糖尿病确诊前即已发生,因此胰岛功能障碍是糖尿病发生发展的关键,精准评估胰岛 β 细胞功能尤为重要。在评估 β 细胞功能时,需要考虑血糖水平和靶器官胰岛素敏感性等多种因素。本文对评估胰岛功能的重要性及临床上常用的评估 β 细胞功能方法进行解读和总结。

[关键词] 糖尿病; 胰岛 β 细胞; 胰岛功能; 葡萄糖耐量测验; 高糖钳夹

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

胰岛是血糖控制的关键器官,无论是 1 型糖尿病 (T1DM) 还是 2 型糖尿病 (T2DM),在临床发病阶段均存在 β 细胞功能和数量下降及血糖升高。T1DM 病因主要为自身反应性 T 细胞对胰岛 β 细胞的免疫攻击造成急性的大量的 β 细胞数量下降^[1],而 T2DM 的发病机制更为复杂,通常认为与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍相关,但只要胰岛 β 细胞功能得以充分代偿,即使存在胰岛素抵抗,T2DM 也不会发生,这表明

相对的胰岛素缺乏是 T2DM 发病的必要条件^[2],胰岛功能障碍是糖尿病的核心。在临床上,患者往往因发现血糖升高或出现明显症状才来就诊,而忽视了对胰岛 β 细胞功能的评估,其实在此之前胰岛 β 细胞功能已经损失了很大部分。因此,如何在临床上精准评估胰岛 β 细胞功能对于糖尿病的防治十分关键。

一、胰岛功能障碍是糖尿病核心

1. 糖尿病胰岛病理改变

糖尿病是一种能量物质代谢紊乱疾病,其特征是身体不能产生足够的胰岛素或对胰岛素作出适当的反

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一附属医院内分泌科

通讯作者:杨涛,E-mail:yangt@njmu.edu.cn

- [15] Gonzalez-Duque S, Azoury ME, Colli ML, et al. Conventional and Neo-antigenic Peptides Presented by beta Cells Are Targeted by Circulating Naive CD8⁺ T Cells in Type 1 Diabetic and Healthy Donors [J]. Cell Metab, 2018, 28(6):946-960. e6.
- [16] Verhagen J, Yusuf N, Smith EL, et al. Proinsulin peptide promotes autoimmune diabetes in a novel HLA-DR3-DQ2-transgenic murine model of spontaneous disease [J]. Diabetologia, 2019, 62(12):2252-2261.
- [17] Sims EK, Chaudhry Z, Watkins R, et al. Elevations in the Fasting Serum Proinsulin-to-C-Peptide Ratio Precede the Onset of Type 1 Diabetes [J]. Diabetes Care, 2016, 39(9):1519-1526.
- [18] Vasiljević J, Torkko JM, Knoch KP, et al. The making of insulin in health and disease [J]. Diabetologia, 2020, 63(10):1981-1989.
- [19] Bluestone JA, Tang Q. Treg cells: the next frontier of cell therapy [J]. Science, 2018, 362(6411):154-155.
- [20] Spanier JA, Frederick DR, Taylor JJ, et al. Efficient generation of monoclonal antibodies against peptide in the context of MHCII using magnetic enrichment [J]. Nat Commun, 2016, 7:11804.
- [21] Aref A, Zayan T, Pararajasingam R, et al. Pancreatic transplantation: Brief review of the current evidence [J]. World J Transplant, 2019, 9(4):81-93.
- [22] Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(10):654-672.
- [23] Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes [J]. Lancet, 2017, 389(10085):2239-2251.
- [24] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants [J]. Lancet, 2016, 387(10027):1513-1530.
- [25] Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes [J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(9):81.
- [26] Yamamoto WR, Bone RN, Sohn P, et al. Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murine pancreatic beta cell [J]. J Biol Chem, 2019, 294(1):168-181.
- [27] Vela-Guajardo JE, Garza-González S, García N. Glucolipotoxicity-induced Oxidative Stress is Related to Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis of Pancreatic beta-cell [J]. Curr Diabetes Rev, 2021, 17(5):e031120187541.
- [28] Ezraty B, Gennaris A, Barras F, et al. Oxidative stress, protein damage and repair in bacteria [J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(7):385-396.
- [29] Graciano MF, Valle MM, Kowluru A, et al. Regulation of insulin secretion and reactive oxygen species production by free fatty acids in pancreatic islets [J]. Islets, 2011, 3(5):213-223.
- [30] American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1):S29-S33.
- [31] Marchetti P, Suleiman M, De Luca C, et al. A direct look at the dysfunction and pathology of the beta cells in human type 2 diabetes [J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 103:83-93.

(收稿日期:2021-07-17)

(本文编辑:张一冰)

应。而胰岛 β 细胞的重要性在于分泌胰岛素,在调节能量代谢中起中心作用^[3]。在 T1DM 中,胰岛 β 细胞因自身免疫攻击大量丢失,尸检报告显示 50% ~ 90% 的 T1DM 患者胰岛中未观察到 β 细胞(取决于疾病持续时间),且胰岛自身抗体阳性的非糖尿病器官供体中也观察到胰岛 β 细胞丢失的现象。在 T1DM 疾病早期会观察到单个核细胞浸润胰岛,其中 CD8⁺T 淋巴细胞明显被激活,而在 T1DM 持续 10 年后很少观察到炎性胰岛,与胰岛 β 细胞的丢失相吻合。与正常对照相比较,T1DM 患者的胰岛血管较小且胰腺体积也明显缩小^[4]。

多项尸检研究发现,T2DM 患者的胰腺 β 细胞质量约为正常 β 细胞质量的 60%,并伴随着胰腺脂肪含量的增加^[5],虽然胰岛淀粉样蛋白存在于大多数 T2DM 患者的部分胰岛中^[5-6],但其在糖尿病发病机制中的因果作用尚未确定。胰岛的种种病理性变化均造成胰岛 β 功能下降,但临床上无法通过病理手段获得,因此,通过评估胰岛 β 功能反映胰岛病理情况,从而指导诊断与治疗糖尿病,具有重要临床意义。

2. 胰岛功能障碍贯穿糖尿病病程

芬兰一项基于 6 414 例 45 ~ 70 岁男性代谢评估横断面调查研究结果显示,在血糖尚处于正常范围内时,胰岛 β 细胞功能已表现出随血糖升高而下降^[7],说明胰岛 β 细胞衰退在 T2DM 的发生发展过程中起重要作用。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)发现,胰岛 β 细胞功能在 T2DM 发病后进一步衰减,T2DM 发病时胰岛 β 细胞功能已下降至正常人的 50% 左右,并以约每年 5% 的速度进一步下降。胰岛功能的降低也导致血糖波动增加,糖尿病并发症加重^[8]。Nakayama 等^[9]对 382 例 T2DM 患者行胰高血糖素刺激试验,测量空腹和注射 6 min 时 C 肽,用 6 min C 肽变化(Δ CPR)评估胰岛 β 细胞功能,发现 Δ CPR 以每年 0.056 ng/ml 的速度下降。以上研究结果均提示胰岛 β 细胞功能在糖尿病发病中的病因学作用,因此临床医生应该根据胰岛功能对糖尿病病情发展进行预判。

二、胰岛 β 功能评估临床常用方法及解读

1. 基础指标

(1) 稳态评估模型(HOMA)

①HOMA- β : HOMA- β 最初由 Matthews 等^[10]提出,通过葡萄糖和胰岛素的基础值来评估胰岛 β 细胞功能,是一种简便且常用的模型。它通过绘制血糖水平和胰岛素水平与不同程度胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍的关系图,研究血糖和胰岛素之间复杂的体内动态相互作用。正常受试者的血糖与胰岛素反应呈截距为

3.5 mmol/L 葡萄糖浓度的线性相关,因此二者间关系表示为:胰岛素浓度(mIU/L) = $5 \times [\text{血糖}(\text{mmol/L}) - 3.5]$ 。而当患者的 β 细胞功能偏离正常剂量反应曲线时,HOMA- β = $20 \times \text{空腹胰岛素}(\mu\text{U/ml}) / [\text{空腹血糖}(\text{mmol/L}) - 3.5]$ 。

②HOMA-IR: HOMA-IR 反映了胰岛素抵抗水平,可通过血清胰岛素和葡萄糖浓度计算,公式为 HOMA-IR = 空腹胰岛素($\mu\text{U/ml}$) \times 空腹血糖(mmol/L) / 22.5。无论是对正常人群还是 T2DM 患者,该指标与正糖钳夹评估的胰岛素抵抗水平均有较好相关性^[10]。

HOMA 因简便易行被广泛应用于流行病学研究,但该方法的可信性完全依赖于胰岛素测定的准确性;此外,单一时间点的空腹血糖和胰岛素浓度不能完全反映葡萄糖-胰岛素反馈系统中变量之间的复杂关系。因此,HOMA 无法反映血糖波动情况,且无法准确预测几种常见的降糖药物[如胰岛素和磺脲类药物(SFUs)]对胰岛 β 细胞功能或组织胰岛素敏感性的影响。当血糖 < 3.5 mmol/L 或空腹胰岛素 < 5 $\mu\text{U/ml}$ (大多数晚期 T2DM 患者)且空腹血糖 < 4.5 mmol/L 时无法计算 HOMA- β 。因此这种简单方法本身的理论缺陷及胰岛素测定难以标准化的特点,限制了其应用。

(2) 胰岛素原/胰岛素血浆浓度比值: 胰岛素原/胰岛素比值升高提示胰岛素原在内质网加工成为胰岛素过程中出现障碍,反映了胰岛 β 细胞功能障碍,其计算方法较为简便,仅需从常规临床血浆或空腹血清样本中获得数据^[10]。然而,该试验仅限于稳态(禁食)条件,与临床其他条件下 β 细胞功能试验的相关性不足,应用范围局限。

2. 负荷后指标

(1) 静脉葡萄糖耐量试验(IVGTT): IVGTT 是在大剂量静脉推注葡萄糖后,按照方案规定的时间点采血检查血糖、胰岛素等指标。整个 IVGTT 期间的胰岛素曲线下面积是评估胰岛素分泌功能的一项简单指标,IVGTT 可以观察到胰岛素释放的两个阶段:第一阶段或急性胰岛素反应(AIR)表现为葡萄糖注射后的前 10 min 胰岛素的释放,反映了先前在胰岛 β 细胞中“锚定”的胰岛素颗粒释放胰岛素的情况;第二阶段胰岛素释放是指新合成的胰岛素分泌颗粒对后续产生的胰岛素分泌^[11]。因此也衍生出了很多评估指标,包括胰岛素第一阶段释放的指标,如葡萄糖注射前 10 min 胰岛素浓度曲线下面积或葡萄糖注射后 3 min、4 min、5 min 胰岛素值减去基础值的平均值^[12]。同样,糖刺激后 10 ~ 60 min 的胰岛素曲线下面积也可作为评估二相分泌的指标^[13]。

IVGTT 的优势在于避免了肠道葡萄糖吸收速率的

不确定性和变异性,适用于常规临床环境,能准确测量第一阶段(急性)胰岛素分泌对营养刺激的反应。相较于口服给药的营养途径,静脉注射为建立胰岛素动力学模型提供了更简单的基础,因为注射的葡萄糖量是已知的。不足之处在于这是一个非生理性的过程,它绕过了通过口服刺激肠促激素的作用,且高糖状态下胰岛 β 细胞敏感性会发生改变,且该试验操作难度大,不适用于大规模流行病学研究。

(2)口服葡萄糖耐量试验(OGTT)和混餐耐受性试验(MTT):OGTT 和 MTT 是评估比 IVGTT 更接近生理条件下的胰岛素分泌模式。

OGTT 具体操作方法:受试者空腹过夜后,快速摄入口服葡萄糖负荷(通常为 75 g),在葡萄糖摄入前、中、后期采集血液样本用于检测葡萄糖、胰岛素、C 肽浓度和其他指标^[14]。胰岛素分泌功能通常采用各时间点的血浆胰岛素浓度或胰岛素曲线下面积来表示,一般认为第一时相的反应在口服葡萄糖后的前 30 min 内,而第二时相分泌为服糖后 30 ~ 120(或 180) min。相较于 IVGTT,OGTT 增加了肠道吸收的过程,因此建模效果不如 IVGTT 清晰。基于 OGTT 也衍生出了一系列胰岛功能评估指标。Stumvoll 等^[15]运用回归分析推出了胰岛功能模型,第一时相胰岛素分泌(1st PH) = $1\,283 + 1.829 \times 30 \text{ min 胰岛素} - 138.7 \times 30 \text{ min 血糖} + 3.772 \times 0 \text{ min 胰岛素}$;第二时相胰岛素分泌(2nd PH) = $287 + 0.4164 \times 30 \text{ min 胰岛素} - 26.07 \times 30 \text{ min 血糖} + 0.9226 \times 0 \text{ min 胰岛素}$ (公式中血糖单位为 mmol/L,胰岛素单位为 pmol/L)。较为常用的还有糖负荷后胰岛素(C 肽)增值(ΔI 或 ΔC)/血糖(ΔG)增值比值,其中 $30 \text{ min } \Delta I (\Delta I_{30}) / 30 \text{ min } \Delta G (\Delta G_{30})$ (IGI)作为 AIR 的替代指标,可以评价早期胰岛功能受损情况^[16]。此外,其他指标还包括糖负荷后胰岛素曲线下面积(AUC_i)/血糖曲线下面积(AUC_g)比值^[17]、Matsuda 指数^[18]、口服葡萄糖胰岛敏感性指标(OGIS)^[19]等。在临床实践中,OGTT 十分简便,且比 IVGTT 具有更大的生理意义,然而也存在缺点,因为葡萄糖粉本质上是纯碳水化合物,而日常摄入为碳水化合物、蛋白质、脂质的混合物,故也不能很好地反映生理状态。

MTT 具体操作方法:受试者空腹过夜后,在规定的时间内以固体/液体混合餐的形式摄入预先确定的卡路里负荷,在营养摄入之前、期间和 2 ~ 8 h 后,采集血液样本测量葡萄糖、C 肽、胰高血糖素和(或)胰岛素浓度,以及其他相关参数^[20]。MTT 最能够真实体现日常生活中人体的生理反应,虽然相较于 OGTT,MTT 很难标准化和进行管理,但它具有更重要的生理意义。

(3)使用微小模型的处置指数:基于计算机算法的微小模型一直被用于评估胰岛素抵抗和 β 细胞功能。当采用微小模型评估 β 细胞功能时,假设胰岛素敏感性和胰岛素分泌之间存在一个双曲线函数, β 细胞能够上调胰岛素的分泌,以应对胰岛素抵抗的增加,因此对于健康人群,胰岛素敏感性(IS)和胰岛素分泌的乘积是恒定的,被定义为处置指数(DI)^[21]。若以 AIR 代表胰岛素分泌,当 β 细胞衰竭时, β 细胞将失去为应对胰岛素抵抗增加胰岛素分泌的能力,导致 DI 降低,因此 DI 也可代表 β 细胞功能,结合微小模型,不同的 DI 如一相分泌 DI1 和二相分泌 DI2 可分别用 $\Phi 1$ 和 $\Phi 2$ 计算。^[22]由于 DI 仅在糖尿病阶段受损,因此主要用于评估糖尿病患者的 β 细胞功能。不足之处在于微小模型过度简化了 β 细胞的生理学,并没有考虑到整个机体的葡萄糖调节系统;且需要操作者的人工干预,可能会导致结果偏差^[23-24]。

3. 钳夹实验

(1)高葡萄糖钳夹实验:高葡萄糖钳夹实验是通过反馈控制系统注入葡萄糖,使葡萄糖浓度保持在足够刺激胰岛素分泌的高目标水平,然后在整个钳夹期间测量胰岛素和血糖水平,观察 β 细胞对葡萄糖的反应,从而评价胰岛 β 细胞功能^[25]。高葡萄糖钳夹实验通过将葡萄糖“钳夹”在高水平状态,去除了葡萄糖和胰岛素水平之间的相互作用,可以评估在持续高糖刺激下胰岛素的双向分泌。一般操作方法为:将计算好的葡萄糖初始剂量注入 15 min,以在短时间内将葡萄糖浓度提高至高水平,然后以可变速率注入 20% 的葡萄糖 120 min,以维持高糖水平。钳夹前 15 min 每 2 min 检测 1 次血糖和胰岛素,钳夹后每 5 ~ 10 min 检测 1 次血糖和胰岛素。早期胰岛素反应在钳夹开始后前 10 min,晚期胰岛素反应在 10 ~ 120 min^[25]。评估指标包括葡萄糖代谢率(M)、胰岛素敏感指数(ISI)、最大胰岛素分泌量、第一、二时相胰岛素分泌等。

由于血浆高浓度葡萄糖的刺激,高葡萄糖钳夹技术可高度重复、可靠地评估 β 细胞对葡萄糖的反应能力,且维持相同的葡萄糖水平能够可靠地比较不同受试者之间的 β 细胞反应。此外,高葡萄糖钳夹实验可以清楚区分 β 细胞反应的第一时相和第二时相,而第一阶段胰岛素分泌的缺失被认为是预测糖尿病发展的最早表型,可达到早期诊断的目的^[26-27]。因此在不受葡萄糖-胰岛素反馈系统干扰的情况下,高葡萄糖钳夹实验是评估 β 细胞对高血糖反应最可靠的方法。

(2)Botnia 钳夹实验:Botnia 钳夹是高胰岛素-正葡萄糖钳夹的改良版本,弥补了正糖钳夹无法评估胰岛素分泌的缺陷。Botnia 钳夹实验首先进行 IVGTT 测

定第一时相胰岛素分泌以评估 β 细胞功能,随后进行正糖钳夹术测定胰岛素敏感性。钳夹过程持续 180 min,分为第一阶段 IVGTT(0 ~ 60 min)和第二阶段正糖钳夹术(60 ~ 180 min)^[28]。正糖钳夹通过同时输注胰岛素和葡萄糖将血糖稳定在基础水平,测定胰岛素介导的葡萄糖代谢率[M 值($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)]来反映胰岛素敏感性^[25]。当血浆胰岛素处于高浓度时,抑制了肝脏内源性葡萄糖的产生,此时外源性葡萄糖的输注率即等于外周组织的葡萄糖利用率,可用于评估外周组织(主要是肌肉组织)对胰岛素的敏感性。

钳夹实验被认为是评价胰岛素分泌和敏感性的金标准,但因为有许多不便之处,如成本高、耗时长、技术复杂需专人操作等,使得它其临床应用较为困难。

三、小结

胰岛是调控血糖的核心器官,胰岛功能障碍早在糖尿病发生前就已经出现,因此临床上不能简单地根据血糖判断病情的发展程度,血糖水平高低无法直接推断 β 细胞功能,需要更精准的方法和指标。在我国,餐后高血糖现象十分普遍,因此评估胰岛功能不能仅依据空腹指标,更应考虑营养负荷后 β 细胞的反应,而临床上同一个检查方法可以通过不同指标反映不同意义(如胰岛素敏感性或 β 细胞功能等),需要多角度综合评估。当然,精准往往伴随着复杂和繁琐,因此要根据性价比和患者接受度综合考虑选择合适的评估手段。虽然有创技术如高葡萄糖钳夹技术仍是分析 β 细胞功能的金标准,但进一步阐述各种理论模型和对复杂糖稳态系统的细致分析可能有助于开发更优秀的评估 β 细胞功能的无创手段,这将有助于全面了解糖尿病的发病机制和抗糖尿病新药物的研发。

参 考 文 献

- [1] Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus[J]. Diabetes, 1965, 14(10): 619-633.
- [2] Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in children[J]. Pediatr Diabetes, 2007, 8 Suppl 9: 16-27.
- [3] Atkinson MA, Campbell-Thompson M, Kusmartseva I, et al. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes[J]. Diabetologia, 2020, 63(10): 1966-1973.
- [4] Campbell-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, et al. Insulinitis and β -Cell Mass in the Natural History of Type 1 Diabetes[J]. Diabetes, 2016, 65(3): 719-731.
- [5] Westermark P, Wilander E, Westermark GT, et al. Islet amyloid polypeptide-like immunoreactivity in the islet B cells of type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic individuals [J]. Diabetologia, 1987, 30(11): 887-892.
- [6] Clark A, Saad MF, Nezzar T, et al. Islet amyloid polypeptide in diabetic and non-diabetic Pima Indians[J]. Diabetologia, 1990, 33(5): 285-289.
- [7] Stancáková A, Javorský M, Kuulasmaa T, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6,414 Finnish men[J]. Diabetes, 2009, 58(5): 1212-1221.
- [8] U. K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of

- type II diabetes; a progressive disease. U. K. Prospective Diabetes Study Group[J]. Diabetes, 1995, 44(11): 1249-1258.
- [9] Nakayama H, Kato T, Nakayama S, et al. Cross-sectional and Longitudinal Analyses of Factors Contributing to the Progressive Loss of the β -cell Function in Type 2 Diabetes[J]. Intern Med, 2015, 54(16): 1971-1976.
- [10] 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.
- [11] Lang J. Molecular mechanisms and regulation of insulin exocytosis as a paradigm of endocrine secretion[J]. Eur J Biochem, 1999, 259(1-2): 3-17.
- [12] Pfeifer MA, Graf RJ, Halter JB, et al. The regulation of glucose-induced insulin secretion by pre-stimulus glucose level and tolbutamide in normal man[J]. Diabetologia, 1981, 21(3): 198-205.
- [13] Pfeifer MA, Halter JB, Beard JC, et al. Differential effects of tolbutamide on first and second phase insulin secretion in noninsulin-dependent diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1981, 53(6): 1256-1262.
- [14] Cobelli C, Toffolo GM, Dalla Man C, et al. Assessment of beta-cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293(1): E1-E15.
- [15] Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity[J]. Diabetes Care, 2000, 23(3): 295-301.
- [16] Seltzer HS, Allen EW, Herron AL Jr, et al. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus[J]. J Clin Invest, 1967, 46(3): 323-335.
- [17] Heding LG. Determination of total serum insulin (IRI) in insulin-treated diabetic patients[J]. Diabetologia, 1972, 8(4): 260-266.
- [18] Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp [J]. Diabetes Care, 1999, 22(9): 1462-1470.
- [19] Mari A, Pacini G, Murphy E, et al. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test[J]. Diabetes Care, 2001, 24(3): 539-548.
- [20] Hovorka R, Chassin L, Luzio SD, et al. Pancreatic beta-cell responsiveness during meal tolerance test: model assessment in normal subjects and subjects with newly diagnosed noninsulin-dependent diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(3): 744-750.
- [21] Bergman RN. Minimal model: perspective from 2005[J]. Horm Res, 2005, 64 Suppl 3: 8-15.
- [22] Utzschneider KM, Prigeon RL, Faulenbach MV, et al. Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels[J]. Diabetes Care, 2009, 32(2): 335-341.
- [23] Mari A, Tura A, Pacini G, et al. Relationships between insulin secretion after intravenous and oral glucose administration in subjects with glucose tolerance ranging from normal to overt diabetes[J]. Diabet Med, 2008, 25(6): 671-677.
- [24] Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(1): 493-500.
- [25] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance [J]. Am J Physiol, 1979, 237(3): E214-E223.
- [26] Davies MJ, Rayman G, Grenfell A, et al. Loss of the first phase insulin response to intravenous glucose in subjects with persistent impaired glucose tolerance[J]. Diabet Med, 1994, 11(5): 432-436.
- [27] Gerich JE. Is reduced first-phase insulin release the earliest detectable abnormality in individuals destined to develop type 2 diabetes? [J]. Diabetes, 2002, 51 Suppl 1: S117-S121.
- [28] Dorkhan M, Tripathy D, Malm G, et al. Independent measures of insulin secretion and insulin sensitivity during the same test: the glucagon-insulin tolerance test[J]. J Intern Med, 2008, 264(1): 62-71.

(收稿日期: 2021-07-23)

(本文编辑: 张一冰)