

胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见



中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组(筹)

一、胰岛素抵抗

1. 胰岛素抵抗的概念:胰岛素对血糖的调控主要包括两个方面:(1)促进骨骼肌、心肌及脂肪组织摄取葡萄糖;(2)抑制肝脏的糖原分解及糖异生。当以上作用减弱,即胰岛素不能有效地促进周围组织摄取葡萄糖及抑制肝脏葡萄糖输出,则称为胰岛素抵抗或胰岛素敏感性下降。如果胰岛能够产生足够的胰岛素代偿胰岛素抵抗,血糖可以维持正常水平;反之,如果胰岛功能不足以弥补胰岛素抵抗的缺陷,血糖就会增高并逐渐发展为糖尿病。

胰岛素抵抗某种意义上是机体对能量过剩的一种代偿反应机制。胰岛素的主要作用是刺激合成代谢,抑制分解代谢。当机体储存过多能量而超重或肥胖时,胰岛素就不能发挥正常的效应,脂肪合成受限,尿糖出现以排池多余的能量,使机体在过度摄入食物与体重增长之间达到一个平衡。

胰岛素抵抗并非完全的病理概念,正常人特定的生理条件下也会存在,比如青春期和妊娠中后期。儿童随着青春期启动,出现胰岛素敏感性下降,至青春期结束可恢复正常。青春期胰岛素抵抗的原因至今未明,可能与生长激素及胰岛素样生长因子-1大量分泌相关^[1]。妊娠期胰岛素抵抗则是因为孕期皮质醇、孕酮与肿瘤坏死因子- α 等激素或因子大量分泌,拮抗胰岛素的作用,母体组织因此减少对血糖的摄取而保持稳定的血糖水平,以供胎儿的生长需要。

另外,胰岛素抵抗亦见于老年人,然而胰岛素抵抗究竟是老年本身的生理现象,还是继发于生活方式的改变至今尚无定论。老年人活动减少并常见中心性肥胖,很多老年人还长期服用包括噻嗪类利尿剂在内的各种药物,这些因素都会导致胰岛素

本文要点

- 胰岛素敏感性或胰岛素抵抗是可以定量检测与判断的
- 由于国内使用的胰岛素检测试剂盒尚未统一,建议每个实验室建立自己的正常参考值范围,以用于临床胰岛素抵抗个体的判断。简单来说,血糖正常胰岛素增高提示胰岛素抵抗,而血糖增高,胰岛素降低时反映胰岛素分泌缺陷
- 应根据科学研究或临床诊断等不同的目的,选择不同的胰岛素敏感性评估方法:(1)各种代谢性疾病的发病机制研究及新药评价,宜选用直接的胰岛素敏感性测定方法,如高胰岛素正葡萄糖钳夹技术;(2)大样本人群的研究及流行病学调查,宜采用空腹状态下间接检测胰岛素敏感性的方法,如稳态模型评估胰岛素抵抗指数、定量胰岛素敏感性检测指数和李光伟指数等

抵抗,并促进2型糖尿病的发生^[2]。

20世纪70年代以来,许多人群研究揭示,胰岛素抵抗普遍存在于肥胖、2型糖尿病、血脂异常、高血压及非酒精性脂肪性肝病等疾病中,而这些代谢异常又可在一个个体中聚集出现。1988年,Reaven^[3]指出胰岛素抵抗是这些代谢异常的共同致病基础,随后的诸多研究证实了胰岛素抵抗作为代谢性疾病共通的病理生理机制,并参与了动脉粥样硬化性疾病的发生,因此检测机体胰岛素敏感性,并动态观察其在代谢性疾病中的变化及作用,对于揭示疾病的发病机制及了解疾病的发生发展及转归极为重要,甚至可作为某些罕见疾病的特定诊断标准,这些都是在临床工作及研究中值得关注的问题。

2. 胰岛素敏感性的检测:胰岛素敏感性的检测方法众多,既有复杂昂贵的,也有简便廉价的,因此该选择何种方法对患者的胰岛素抵抗作出评估常常使临床医师感到困惑。然而迄今为止,由于胰岛素检测方法无法标准化,难以建立通用的正常值,胰岛素敏感性的检测应用于临床实践尚需进一步的摸索。按照WHO及中华医学会糖尿病学分会对

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.06.001

通信作者:李红, Email: srshnfm@zju.edu.cn; 贾伟平, Email: wpjia@sju.edu.cn

胰岛素抵抗的工作定义,无论何种检测方法,均可用所研究特定人群的胰岛素抵抗的上四分位数(或胰岛素敏感性的下四分位数)作为胰岛素抵抗的分割点。因此临床医师如果要评估患者胰岛素抵抗的程度,理论上就需要用自己的检测方法先在正常人群中取得胰岛素抵抗的诊断阈值,再用于疾病的研究^[4-5]。

本指导意见详细介绍了各种临床常用胰岛素敏感性检测的方法及原理(动物实验涉及的胰岛素敏感性检测不在本文的介绍范围之内)。希望临床研究者能从本指导意见中选择合适的检测技术,评估患者的胰岛素抵抗,也希望广大医师能够了解现有检测技术的适用范围和局限性,加深对胰岛素抵抗的认识,并能在适当时候尝试使用。

二、直接检测胰岛素敏感性的方法

(一)高胰岛素正葡萄糖钳夹(hyperinsulinemic euglycemic clamp, HEC)技术

HEC 最早由 Anders (1966 年)创立,后由 DeFronzo 等(1979 年)^[6]对该技术进行详细研究,进一步完善和推广临床应用,目前是国际上认可的评价胰岛素抵抗的金标准。

1. HEC 基本原理:空腹状态下葡萄糖的产生率与利用率相等,当外源性给予大剂量胰岛素使内源性肝脏葡萄糖输出完全抑制,再同时输注葡萄糖和胰岛素,通过调整输液速度使血糖稳定在 4.4~5.0 mmol/L,此时外源性葡萄糖的输注速率等于外周组织的葡萄糖利用率,通过测定胰岛素介导的葡萄糖代谢率(M 值, $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)来评估胰岛素抵抗的程度,葡萄糖输注量越大则表明机体的敏感性越好。

2. 评价 HEC 成功建立的指标:(1)形成稳定的高胰岛素状态,达到完全抑制肝脏葡萄糖输出的目的;(2)血糖钳夹在稳定状态,变异系数 $<5\%$,血糖稳定表明内源性胰岛素及葡萄糖被抑制,是钳夹建立成功与否最直观的评判指标;(3)内源性胰岛素分泌完全被抑制,未见明显升糖激素如皮质醇、生长激素等释放,可以通过 C 肽水平粗略判断内源性胰岛素分泌的抑制程度。

3. 基本操作方法^[7]:隔夜空腹 12 h,测量身高、体重,排空小便后清醒静卧于检查床 30 min 后开始试验。分别于受试者双侧前臂或正中静脉穿刺并留置导管建立输液通道,一侧用于输入胰岛素和葡萄糖溶液,另一侧用于试验中采血(将此侧前臂置于 50 °C 恒温箱仪中,以保证静脉血动脉化),以生理盐水维持通道。测定受试者基础血糖值,设为钳

夹目标(4.4~5.0 mmol/L),钳夹试验开始前 10 min 内给予受试者 1 个胰岛素负荷剂量($45 \text{ mU}/\text{m}^2$),快速升高血浆胰岛素水平以抑制体内肝脏葡萄糖输出和内源性胰岛素的分泌(一般是 100 mU/L),随后以 $40 \text{ mU}\cdot(\text{m}^2)^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 速率持续输注,获得稳定的高浓度血浆胰岛素水平。在此期间,每隔 5 分钟测定 1 次血糖值,根据血糖水平输注并调节 20% 葡萄糖的输注率,维持血糖于目标水平,血糖趋于稳定状态时即钳夹形成;每 10~30 分钟取血测血浆葡萄糖、胰岛素、C 肽、皮质醇、生长激素、胰高血糖素和游离脂肪酸等,所有血样均经离心分离血浆或血清, - 70 °C 保存至测定。整个试验过程持续 2.0~2.5 h。

4. 结果判读:研究发现在正常糖代谢人群中,当血浆胰岛素浓度达到 50 mU/L 以上时,机体的肝脏葡萄糖输出几乎被全部抑制。陈蕾等^[8]于 2001 年在国内首次建立了扩展 HEC,通过对 22 例上海市正常体重-正常糖耐量(normal glucose tolerance, NGT)个体进行试验,认为葡萄糖利用率低于 $4.93 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 即可判断为胰岛素抵抗。

5. 适用人群:本试验被国际上认为是评价胰岛素抵抗的金标准,可适用于各研究人群。

6. 优点:HEC 通过同时输注外源性胰岛素和葡萄糖避免了内源性胰岛素缺乏和低血糖对胰岛素敏感性的影响,借助于精确输液泵和计算机技术直接对机体胰岛素敏感性行定量检测,其试验结果稳定、可重复性好,目前其他任何评价胰岛素敏感性的技术无法与之比拟,是糖尿病新药临床试验的必备技术。

7. 局限性:实施该试验需要特殊设备和熟练的技术人员,昂贵、费时,试验过程中需要多次取血,难于被患者接受,目前只用于科研,不能大规模应用于临床,且本试验方法系测定机体对外源性胰岛素的敏感性,存在生物效价的问题。此外,正常生理条件下并无如此稳定的高胰岛素血症,在空腹状态下肝脏葡萄糖输出和非胰岛素依赖性葡萄糖利用在葡萄糖稳态中占支配地位,因此,以 HEC 评价空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)敏感性存在一定的差异。HEC 联合同位素示踪技术和间接测热技术可以更好地评价胰岛素敏感性及葡萄糖代谢。

(二)胰岛素抑制试验(insulin suppression test, IST)

IST 系 1970 年由 Shen 等^[9]设计提出,该结果与

HEC具有良好的相关性,在正常人和2型糖尿病患者中相关系数分别达到0.93和0.91^[10],且对心血管疾病事件及2型糖尿病的发生具有一定的预测价值。

1. 基本原理:用药物如肾上腺素加普萘洛尔或生长抑素、生长激素释放抑制因子等抑制内源性胰岛素分泌和肝脏葡萄糖输出,即使胰岛 β 细胞致盲,然后给受试者同时输注葡萄糖和胰岛素,调整输液速度,达到稳态血糖(steady-state plasma glucose, SSPG)和稳态血浆胰岛素(steady-state plasma insulin, SSPI),此时血糖浓度与血胰岛素浓度的比值可用来评价胰岛素敏感性。

2. 基本操作方法:隔夜空腹12 h,晨间休息30 min后开始试验:两侧肘静脉分别建立静脉通道,一侧连接微量输液泵,首先快速静脉注射5 mg普萘洛尔,5 min后开始输注由葡萄糖($6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)、肾上腺素($6\text{ }\mu\text{g}/\text{min}$)、普萘洛尔($0.08\text{ mg}/\text{min}$)和胰岛素($50\text{ mU}/\text{min}$)组成的混合液,一般90 min后达到稳态,此后继续维持60 min,总共持续约150 min;另一侧于稳态情况下每10分钟抽血测定血糖、胰岛素、C肽及生长激素等指标,整个试验过程使受试者保持平静状态,并注意密切监测其脉搏、血压、心电图等生命指标。也可用生长抑素或生长激素释放抑制因子($250\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$)代替肾上腺素和普萘洛尔,可以减轻心血管的副作用。

3. 结果判读:在无胰岛素抵抗的正常人SSPG在100 mg/dl左右时,SSPI浓度约为100 $\mu\text{U}/\text{ml}$;当SSPG明显升高, $>100\text{ mg}/\text{dl}$ 时,则说明机体存在胰岛素抵抗。

4. 适用人群:本试验可适用于各研究人群。

5. 优点:本方法作为一种实用定量检测胰岛素敏感性的试验手段,相较于HEC具有简单易行的特点,可用于检测不同糖代谢状态下动物及人体的胰岛素敏感性。

6. 局限性:本方法同样存在一定的局限性:(1)同HEC一样,本方法系测定机体对外源性胰岛素的敏感性,而非内源性胰岛素,故存在生物效价的问题;(2)SSPG与SSPI的关系:人体试验及大鼠实验均证明SSPG与SSPI存在正相关但非直线关系,当SSPI $>100\text{ }\mu\text{U}/\text{ml}$ 时,其降低SSPG的效应逐渐减弱,因此不同生理及病理状态下的胰岛素敏感性结果可能不同;(3)肝脏葡萄糖输出是否被完全抑制,通过 ^3H 葡萄糖示踪实验显示,当SSPI在100 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 时,正常人的肝脏葡萄糖输出能抑制80%,肥胖者为69%,糖尿病患者则更低,因此,当肝脏葡萄糖输

出不能被完全抑制时,必然会高估胰岛素的抵抗程度;(4)IST在胰岛素抵抗很严重或高胰岛素敏感状态时,因SSPG受尿糖及其他激素等多种因素影响而使其可靠性差,具有一定的局限性,不如HEC精确,目前国内此项技术应用较少。

(三)示踪剂检测

同位素示踪技术是从外面加入与生物体内的元素或物质运行完全相同的示踪物,用以追踪生物体内某物质的运行或变化的一种方法。这些同位素标记示踪剂的化学结构和生理活性与拟研究的代谢物是完全相同的,因而可以追踪相应代谢物的运行,并可准确测定相应代谢物在体内的代谢反应速率。

标记有机体代谢物的同位素既可以是稳定同位素也可以是放射性同位素。如氢可以用氕(^1H 或D)或氘(^2H 或T)取代,相应的碳可以用 ^{13}C 或 ^{14}C 取代,其中 ^3H 和 ^{14}C 是放射性同位素,而相应的 ^1H 和 ^{13}C 是稳定同位素。通过检测同位素的放射性(放射性同位素)或富集(稳定同位素)来进行计算。稳定同位素示踪剂与相应代谢物之间由于分子量不同,故可采用气相色谱/质谱联用(gas chromatography/mass spectrometer, GC/MS)或液相色谱(liquid chromatograph, LC)/MS/MS联用等仪器,分别准确地测定不同代谢物及其同位素标记代谢物的浓度和富集,然后根据测定的富集结果,计算出相应代谢物在不同器官中的产生速率或周转率。

1. 基本原理:肝脏葡萄糖产生增加是引起糖尿病患者血糖升高的重要原因。由于胰岛素抑制肝脏葡萄糖产生,测定肝脏葡萄糖产生速率(hepatic glucose production, HGP)是目前国际上评价肝脏胰岛素抵抗的最常用的方法。在稳态条件下,体系中葡萄糖的生成速率(R_a)就等于相应葡萄糖的消耗速率(R_d),所以血浆中同位素标记的葡萄糖(示踪剂)与未标记葡萄糖浓度的比值(C^*/C),就等于相应标记葡萄糖的富集(ϵ)值。

2. 基本操作方法:受试者隔夜空腹12 h后,示踪剂既可以经静脉输注,也可以口服,只要达到稳态后即可采血。常用静脉输注法,先用微量泵快速静脉推注一定量稳定同位素标记的示踪剂,然后改为持续稳定的静脉输注60 min以上以达到稳态。达到稳态后,如检测葡萄糖的富集,静脉抽血经适当处理后生成具有挥发性的衍生物后,用GC/MS方法测定同位素标记葡萄糖的富集。如检测其他物

质,需根据代谢物的不同化学性质,可分别用 GC/MS 或 LC/MS/MS 技术测定相应同位素标记示踪剂的富集。

3. 计算公式: ε 值也等于同位素标记的葡萄糖输入的速率与体内葡萄糖产生的速率之比(Ra^*/Ra),即 $\varepsilon=Ra^*/Ra$ 或 $Ra=Ra^*/\varepsilon$ 。Ra 就是稳态状态下的 HGP, $HGP=Ra^*/\varepsilon$ 。基础 HGP 相当于肝对生理血浆胰岛素的反应^[11]。临床上,国内的学者也成熟应用此方法进行糖尿病前期人群的 HGP 检测^[12]。

4. 结果判读:正常人体 HGP 的生成速率约为 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

5. 适用人群:可以应用在基础状态和钳夹技术中,稳定同位素示踪适合各类研究人群。

6. 优点:同位素示踪技术应用于基础状态和钳夹技术中,可以计算肝脏葡萄糖生成速率,更准确、灵敏地评价胰岛素抵抗的程度。目前,HGP 法是临床上评价肝脏胰岛素抵抗最经典的方法,具有不可替代的地位。稳定同位素便于操作,而且无放射性,对人体没有损害(而放射性同位素不建议应用于人体研究)。质谱分析方法是根据分子量差别来识别不同代谢物,因此具有高度选择性,在同一实验中可同时使用多种稳定同位素标记的示踪剂,同时研究不同代谢物的代谢动力学。

7. 局限性:稳定同位素价格不菲,并且稳定同位素示踪的样品检测需要 GC/MS、LC/MS/MS 或核磁共振光谱测定等仪器测定,其应用受到一定的限制。目前多为临床科研应用。

近来,采用 $3\text{-C}^{13}\text{-lactate}$ (乳酸)、 $3\text{-C}^{13}\text{-alanine}$ (丙氨酸)或 $1\text{-C}^{13}\text{-acetate}$ (乙酸)作为示踪剂,其相应的代谢物再经核磁共振光谱测定可进一步测定丙酮酸羧化酶速率和肝线粒体的氧化速率等,血液中的某些指标(如上述指标)与肝脏中的指标有很好的相关性,不久的将来我们就可以用血液的检测指标代替肝脏的检测。

三、空腹状态下间接检测胰岛素敏感性的方法

空腹状态指数主要包括稳态模型(HOMA)评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和 β 细胞功能指数(HOMA- β)、定量胰岛素敏感性检测指数(quantitative insulin sensitivity check index, QUICKI)、李光伟指数和 Bennett 胰岛素敏感性指数(insulin sensitivity index, ISI),只需过夜空腹后测定 FINS 和空腹血糖(FPG)水平,根据相关公式计算出相应指数。这些指数有共性,而在某些特殊情况下又各有优势。由于胰岛素测定尚未标准化,目前尚

无法提出上述指数的最佳切点值。

提出空腹状态指数的初衷是为流行病学研究提供一个简单、实用而又较为可靠评估机体胰岛素敏感性的公式,这主要是针对当时在世界范围内公认的评估胰岛素敏感性的金标准——葡萄糖钳夹技术及另一个公认的微小模型技术(minimal model technique, MMT)均因取血次数太多,不可能在规模较大的流行病学研究中使用。综合了 FPG 和 FINS 水平信息的 HOMA、QUICKI、李光伟指数和 Bennett ISI 等对糖尿病和非糖尿病患者均适用,与 HEC 有较好的相关性(表 1),在一定程度上满足了大规模临床研究的需求。

表 1 简易胰岛素敏感性参数与高胰岛素正葡萄糖钳夹技术在中国人中的相关性^[8]

指标	r 值	P 值
HOMA-IR	-0.768 4	0.000 1
李光伟指数	0.767 8	0.000 1

注:HOMA-IR:稳态模型评估胰岛素抵抗指数

(一)胰岛素抵抗指数

1. HOMA:HOMA 最早由 Matthews 等^[13]于 1985 年提出,是反映葡萄糖和胰岛素在不同器官(包括胰腺、肝脏和周围组织)的相互影响而建立的数学模型。该模型仅用 FPG 和 FINS 值就能评估机体的胰岛素抵抗(HOMA-IR)和胰岛 β 细胞功能(HOMA- β)。

2. 计算方法: $HOMA-IR=FPG \times FINS / 22.5$; $HOMA-\beta=20 \times FINS / (FPG - 3.5)$ 。其中 FPG 单位为 mmol/L, FINS 为 $\mu\text{U}/\text{ml}$, 系数 22.5 为校正因子,是指在正常/理想个体中 $5\text{ }\mu\text{U}/\text{ml}$ 血浆胰岛素对应 $4.5\text{ mmol}/\text{L}$ 的血糖水平。HOMA-IR 为偏态分布,取其对数后可使偏态分布转化为正态分布数据。对数化的 HOMA-IR 与 HEC 估计的胰岛素敏感性线性相关性更好($r=-0.734, P<0.001$)^[14],且可重复性高。

3. 结果判读:根据 WHO 建议,胰岛素抵抗可定义为低于非糖尿病受试者胰岛素钳夹评估的葡萄糖利用率的最低四分位数,或高于非糖尿病受试者 HOMA-IR 指数的最高四分位数(75th)^[15]。然而,由于种族、性别、研究对象等不同,且胰岛素测定尚未标准化,目前无公认的切点。文献报道的 HOMA-IR 的切点值差别很大。针对高加索非糖尿病人群的研究显示其 75th HOMA-IR 值为 2.29^[16]。一项包含 3 203 例 6~18 岁中国儿童和青少年的研

究中提出中国健康儿童中 95th HOMA-IR 值为 3.0^[17]。贾伟平等^[18]的研究证实中国人群 HOMA-IR 与 HEC 技术评估的葡萄糖利用率有较高的相关性,并提出上海 40 岁以上自然人群中 75th HOMA-IR 值男性为 4.31,女性为 4.51。邢小燕等^[19]发现在 10 147 例 25~74 岁 NGT 中国人群中 75th HOMA-IR 值为 2.69。因此,测定结果的判读需要根据研究对象、胰岛素的测定方法等综合判断,准确测定胰岛素水平是前提条件,各实验室应建立自己的正常范围。

4. 适用人群:(1)大规模流行病学调查研究,大样本前瞻性临床研究,临床基础研究;(2)纵向观察个体或者某个群体胰岛素抵抗的变化情况,以了解糖尿病的自然病程以及药物对胰岛素抵抗的作用和影响;(3)不同种族和不同糖耐量减低(IGT)、轻至中度糖尿病、其他情况引起的胰岛素抵抗以及不同体质指数(BMI)人群间胰岛素抵抗的比较;(4)亦可在糖尿病治疗的有效性研究中使用这一方法评价胰岛素抵抗。

5. 优点:HOMA-IR 的优点是操作简单,价格便宜,对患者几乎无损伤,适用范围很广,包括流行病学调查、大型临床试验、临床调查研究以及临床实践等。针对不同人群的众多研究均显示,HOMA-IR 与 HEC、MMT 的胰岛素敏感性/抵抗具有良好的相关性。HOMA-IR 对数转换值与葡萄糖钳夹技术评估的胰岛素敏感性/抵抗相关性更好;调整 HOMA-IR 的影响后,HOMA- β 也可用于临床研究。扩大样本能使 HOMA-IR/Log HOMA-IR 与 HEC 的结果有很好的相关性,这种良好的相关性在糖尿病人群中同样存在。

6. 局限性:需要注意的是 HOMA-IR 从空腹稳态数据推算动态胰岛 β 细胞功能(如葡萄糖刺激的胰岛素分泌)。在缺少动态数据时,它很难真正反映胰岛 β 细胞分泌胰岛素的动态过程,也不能准确地区分肝脏和外周组织的胰岛素作用下降。且在胰岛 β 细胞显著受损时,HOMA-IR 与 HEC 的相关性明显降低。对于 NGT 人群 HOMA-IR 可以较准确地描述其胰岛素抵抗的情况,而对于糖调节异常者包括糖尿病患者,尤其是在血糖控制不佳,“糖毒性”明显抑制胰岛 β 细胞分泌的糖尿病患者中应用则应十分谨慎,特别是样本数较小时。同时应考虑如胰岛素增敏剂、胰岛素促泌剂的使用对 HOMA-IR 的干扰以及对患者胰岛素抵抗的真实结果可能的影响。由于胰岛素可能干扰 HOMA-IR 所

要求的稳定状态,因此对于使用胰岛素的糖尿病患者能否使用 HOMA-IR 来评估胰岛素抵抗状态尚需要进一步的研究。

(二)ISI

1. QUICKI:由美国国立卫生研究院肺、心脏血压研究所的 Quon 提出^[20]。

(1)计算方法:QUICKI=1/(Log FPG + Log FINS)。FPG 单位:mg/dl, FINS 单位: μ U/ml。

(2)结果判读:由于种族、性别、研究对象等不同,且胰岛素测定尚未标准化,不同实验室的 QUICKI 切点变化是不可避免的,各实验室应建立自己的正常范围。一项来自中国 406 例 NGT 的超重及肥胖者(年龄 20~67 岁)的研究提示,当 QUICKI \leq 0.339 被认为是胰岛素抵抗^[21]。而另一项来自沙特针对 357 名健康成人(年龄 18~50 岁)的横断面研究提出 QUICKI $<$ 0.357 为胰岛素抵抗^[22]。

(3)适用人群:同 HOMA-IR。

(4)优点:QUICKI 优点和使用价值与 HOMA-IR 无异。QUICKI 与 HEC 技术有良好的相关性($r=0.78$),其与 HEC 技术的相关性较 HOMA-IR 更好,而与对数转换的 HOMA-IR 相近。一项临床 Meta 分析提示,QUICKI 在预测胰岛素抵抗者发展为糖尿病方面优于其他指数^[23]。

(5)局限性:同 HOMA-IR。

2. 李光伟指数:李光伟指数是 1993 年我国中日友好医院李光伟等^[24]与美国 Peter H. Bennett 共同提出的。

(1)计算方法:李光伟指数=1/(FPG \times FINS)。FPG 单位:mmol/L, FINS 单位: μ U/ml。

(2)结果判读:因我国各地实验室胰岛素测定未标准化,目前尚无公认的切点值。一项大庆市 508 例患者(其中 NGT 201 例,IGT 307 例,年龄范围 25~74 岁)的研究发现,NGT 者李光伟指数范围在 0.005 2~0.027 1 之间,IGT 者李光伟指数范围在 0.004 1~0.015 6 之间^[25]。

(3)适用人群:同 HOMA-IR 和 QUICKI。

(4)优点:李光伟指数是同 HOMA-IR 和 QUICKI 等效的指数。以美国两种族 320 例 HEC 的资料证实,以上述公式评估的胰岛素敏感性与 HEC 测定的胰岛素介导的葡萄糖代谢率高度相关($r>0.7, P=0.000 1$)。以这个公式分析 874 例中国人群,结果与 HEC 测定的美国人群的胰岛素敏感性极为相似。假定正常胰岛素敏感性为 1.00,则中国人群和美国人群 IGT 组分别为 0.61 和 0.62,而糖尿

病组则分别为 0.57 和 0.53, 表明该指标也适用于测定中国不同糖代谢状态人群的胰岛素敏感性^[24]。在以大样本的人群调查为基础的研究中, 这一简单公式有明显的优势。

(5) 局限性: 与 HOMA 和 QUICKI 局限性基本一致。由于 FINS 值的范围相对较窄, 若测定值低于 $5 \mu\text{U/ml}$ (例如在病情严重糖尿病患者中), 测定误差会对结果产生较大干扰, 因此在 $\text{FINS} < 5 \mu\text{U/ml}$ (即胰岛 β 细胞功能衰竭) 的人群不宜选用李光伟指数。胰岛素测定曲线低值区敏感性很差的实验室也不宜选用李光伟指数, 为避免误差, 胰岛素应重复测定取均值。

3. Bennett ISI: Bennett ISI 虽是第一个基于 FINS 来评价机体胰岛素敏感性的公式计算指数, 但其使用上远不如 HOMA-IR 和 QUICKI 普遍。

(1) 计算公式: $\text{Bennett ISI} = 1/(\text{Log FPG} \times \text{Log FINS})$ 。FPG 单位: mmol/L , FINS 单位: $\mu\text{U/ml}$ 。

(2) 结果判读: 目前尚无针对中国人群的有关 Bennett ISI “切点” 的研究数据。一项基于中年不伴糖尿病的罗马尼亚人研究数据显示, Bennett ISI 低于 1.34 表示存在胰岛素抵抗^[26]。

(3) 适用人群: 和 HOMA-IR、QUICKI 及李光伟指数等相同。

(4) 优点: 和 HOMA-IR、QUICKI 及李光伟指数等相同。

(5) 局限性: 同 HOMA-IR、QUICKI 等指数。尤其指出, 当使用如 Bennett ISI 等评价中年非糖尿病人群的胰岛素敏感性时, 其可靠性及可验证性高, 而当用于老年或糖尿病患者中时, 则受到一定的限制。

四、动态试验间接检测胰岛素敏感性的方法

HEC 为评估胰岛素敏感性的金标准, 但难以广泛开展。为满足临床需求, 一些间接评估胰岛素敏感性的方法相继问世: 比如 MMT、恒定速率输注葡萄糖模型法及口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 血糖曲线下面积/胰岛素曲线下面积比值等。上述间接评估方法各有优缺点, 但究其本质均与血糖和胰岛素动态变化有关。

(一) MMT

MMT 由 Bergman 等^[27-28]建立, 是另一种较为公认的胰岛素敏感性测定方法。

1. 基本原理: 正常人 ISI 与胰岛素对葡萄糖急性应答之间存在双曲线的相关关系, 即当胰岛素敏感性下降时, 为了维持血糖浓度的正常, 胰岛素分

泌必须有较大幅度的增长。但是当 β 细胞不再能继续高水平分泌胰岛素时, 伴随着有代偿性高胰岛素血症的胰岛素抵抗将转变为 IGT。MMT 是利用计算机模拟机体血糖与胰岛素动力代谢的关系, 而同步计算出表示胰岛素抵抗程度的 ISI 和不依赖胰岛素作用的葡萄糖自身代谢效能 (glucose effectiveness, SG), 也被称为多次取样的静脉葡萄糖耐量试验 (frequently sampled intravenous glucose tolerance test, FSIGT)^[27]。

2. 基本操作方法^[29]: 受试者在试验前一晚 20 时起禁食, 次晨 7~8 时于双侧肘前静脉置留静脉套管针 (一侧采样, 另一侧推注葡萄糖与胰岛素)。埋管后, 静卧 15~30 min 以上, 于 0、2、4、8、19、22、30、40、50、70、90、180 min 各时相抽血 2 ml, 分别置于测葡萄糖用的抗凝管 (氯化钠: 草酸钾=3:1) 及测胰岛素用的普通试管, 并于 0 时相采血后在 2 min 内快速推注 50% 葡萄糖液 (300 mg/kg); 第 20 分钟于 1 min 内缓慢推注人胰岛素 0.03 U/kg, 推注后用 3 ml 生理盐水冲洗。所有标本于 FSIGT 结束后统一迅速离心, 血清 -20°C 保存, 血糖于离心后立即测定, 胰岛素则于 1 周内测定。将血糖值输入计算机数学模型中进行计算。

3. 计算公式: $dG(t)/dt = -[P_1 + X(t)]G(t) + P_1 G_b$; $dX(t)/dt = -P_2 X(t) + P_3 [I(t) - I_b]$ 。G(t)、I(t) 分别代表各个 t 时相葡萄糖、胰岛素的浓度; X(t) 为组织间液胰岛素浓度; G_b 、 I_b 分别为注射葡萄糖前, 即基础状态下葡萄糖、胰岛素浓度。 P_1 (/min) 表示在基础胰岛素水平下, 葡萄糖自身代谢调节血糖和抑制基础肝糖输出的效能, 即 SG; P_2 (/min) 为胰岛素自身降解系数; P_3 ($\text{min}^{-2} \cdot \text{mU}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$) 表示组织中胰岛素代谢调控作用的系数; P_3/P_2 即为 SI。如果受试者 β 细胞功能过低, 则需在注射葡萄糖后注射一次胰岛素^[29], 否则胰岛素曲线太低, 计算将出现误差。

4. 适用人群: 主要用于非糖尿病人群。常规用于糖尿病人群前需进一步研究。

5. 优点: 不需要特殊设备, 只需要 MiniModel 软件; 多点采样, 较单点采样的 HOMA 模型准确; 相对 HEC 费用低, NGT 人群中 MMT 计算的 ISI 与 HEC 有非常好的相关性 ($r=0.88, P<0.001$)^[30]; 在生理的葡萄糖-胰岛素反馈调节状态下评估胰岛素抵抗; 不依赖血糖浓度, 不需要设定基础正常的血糖值。

6. 局限性: 闭环模型, 受机体胰岛素分泌功能的影响, 需要有足够的内源性胰岛素分泌才能准确评估胰岛素的敏感性, 病理状态下易导致高估或低

估胰岛素的敏感性;经典的方法需要采血 33 次,取样频率与 HEC 试验相同,但准确性不及后者;改良的方法采血 12 次,但结果的准确性受到一定影响,在群体人群中较难应用。

(二)口服葡萄糖胰岛素敏感指数(oral glucose insulin sensitivity index, OGSi)

OGSi 是利用口服葡萄糖对胰岛 β 细胞进行糖负荷刺激,检测血糖及胰岛素释放水平,用于临床评价个体胰岛素敏感性及 β 细胞分泌功能的方法^[31]。

基本操作方法:OGTT 是完成 OGSi 的基础。从试验前 3 d 起,受试者应保持非应激状态,不应绝对卧床,也不宜剧烈运动,每日饮食中碳水化合物摄入量不低于 150 g。试验前隔夜空腹 8~12 h,试验当日需在上午进行。受试者排尿后空腹取血,随后在 5 min 内摄入溶有 75 g 无水葡萄糖(一水葡萄糖为 82.5 g)的 300 ml 温水,分别于糖负荷后 30、60、120、180 min 取静脉血浆,测定血糖、胰岛素及 C 肽水平。试验前及试验中均需排除药物影响(如避孕药、利尿剂、苯妥英钠等)。

1. 胰岛素释放试验

(1)结果判读:正常人葡萄糖刺激后胰岛素分泌增多,其高峰与血糖高峰一致,一般在服糖后 30~60 min,为基础值的 5~10 倍,180 min 后恢复到基础水平。超重、肥胖与 2 型糖尿病患者依据 β 细胞代偿程度不同而呈现不同反应。超重、肥胖者 β 细胞已经处于过度分泌胰岛素的代偿期,胰岛素释放试验可见胰岛素水平在空腹与服糖后均偏高,说明存在胰岛素抵抗,但血糖尚可维持正常。2 型糖尿病患者早期可呈胰岛素分泌高峰延迟,胰岛素分泌高峰与血糖高峰不平行,其高峰时间可延至 120~180 min。1 型糖尿病则表现为空腹及服糖后曲线低平,说明 β 细胞功能衰竭,体内胰岛素绝对缺乏。

C 肽释放试验方法同 OGTT。在 OGTT 中,C 肽的分泌反应同胰岛素,其临床意义也同胰岛素释放试验。尤其适用于使用外源性胰岛素的患者评估胰岛 β 细胞的储备功能。

(2)优点:胰岛素释放试验因简便易行,在临床工作中应用广泛。

(3)局限性:一些消化道疾病患者并不适用。而且应该指出,从 NGT、IGT 到糖尿病的发展进程中,反映 β 细胞功能的胰岛素分泌模式的变化往往比较复杂(包括分泌时相和分泌量),导致无法仅用胰岛素分泌水平准确描述 β 细胞功能和胰岛素抵抗。此外,目前临床测定胰岛素的方法差异较大,

且测定时存在胰岛素原干扰,从而增加了分析胰岛素释放试验结果的难度。

2. OGTT 曲线下葡萄糖和胰岛素面积比值: OGTT 曲线下葡萄糖和胰岛素面积比值也曾被认为是比较可靠的胰岛素敏感性指标。因为其纳入了 4~5 点的葡萄糖和胰岛素数值,且与胰岛素介导的葡萄糖代谢率相关性较好。但李光伟等^[32]指出这一指数存在缺陷:(1)放大了胰岛素分泌缺陷患者对胰岛素的敏感性,因为这一部分患者 OGTT 曲线下胰岛素面积可能接近 NGT 者,但其曲线下血糖面积较大,因而据此计算的 ISI 会被放大。(2)对于非糖尿病人群,血糖升高会导致胰岛素相应升高。这种血糖和胰岛素的同时增加可能会高估血糖和胰岛素水平较高组的胰岛素敏感性。因而,OGTT 曲线下葡萄糖和胰岛素面积比值并非评估胰岛素敏感性的最佳选择。

3. 根据 OGTT 衍生出的计算公式

(1) Matsuda 指数:该指数由 Matsuda 和 DeFronzo^[33]于 1999 年提出,是目前应用较多的用于评价胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性的动态指标。其计算公式为 $ISI_{\text{matsuda}}=10000/[(G_0 \times I_0)^{1/2} (G_{\text{mean}} \times I_{\text{mean}})^{1/2}]$ 。其中 G_0 、 I_0 分别为 FPG (mmol/L) 和 FINS ($\mu\text{U/ml}$)。 G_{mean} 、 I_{mean} 分别为 OGTT 平均血糖和平均胰岛素。尽管目前该公式尚无公认的判断切点,但研究证实该公式可用于评估肝脏和外周组织对胰岛素的敏感性,且与 HEC 测定的胰岛素敏感性高度相关^[33]。

(2) Stumvoll 指数:Stumvoll 等^[34-35]认为基于 OGTT 不同时间点的血浆血糖和胰岛素水平联合年龄、性别和基础代谢率(BMI)可以预测胰岛素敏感性和 β 细胞功能。计算公式为: $ISI_{\text{stumvoll}}=0.222-0.00333 \times \text{BMI}-0.0000779 \times \text{Ins}_{120}-0.000422 \times \text{年龄}$; $ISI_{\text{stumvoll}}=0.156-0.0000459 \times \text{Ins}_{120}-0.000321 \times \text{Ins}_0-0.00541 \times \text{Gluc}_{120}$; Stumvoll 1 相指数 $=2.032+4.681 \times \text{Ins}_0-135 \times \text{Gluc}_{120}+0.995 \times \text{Ins}_{120}+27.99 \times \text{BMI}-269.1 \times \text{Gluc}_0$; Stumvoll 2 相指数 $=277+0.8 \times \text{Ins}_0-42.79 \times \text{Gluc}_{120}+0.321 \times \text{Ins}_{120}+5.338 \times \text{BMI}$ 。其中 Ins_0 和 Ins_{120} 分别为 OGTT 空腹和 120 min 时的胰岛素 (pmol/L), Gluc_0 和 Gluc_{120} 分别为 OGTT 空腹和 120 min 时的血糖 (mmol/L)。同 Matsuda 指数一样,该指数目前尚无公认的判断切点,但研究证实 Stumvoll 指数能够用于多种临床环境中,且敏感性较好^[36]。

(3) Gutt 指数 ($ISI_{0,120}$):该指数也是一种基于 OGTT 结果的评估胰岛素敏感性的方法,并且引入

了体重作为校正。其计算公式为： $ISI_{0,120}=75\ 000+(G_0-G_{120})\times 0.19\times BW/120\times G_{mean(0,120)}\times \text{Log}[I_{mean(0,120)}]$ 。其中， G_0 和 G_{120} 分别为 OGTT 空腹和 120 min 时的血糖(mg/dl)，BW 为体重， $G_{mean(0,120)}$ 和 $I_{mean(0,120)}$ 为平均血糖(mmol/L)和平均胰岛素($\mu\text{U/ml}$)。研究者认为该公式与 HEC 的结果相关性好($r=0.63$, $P<0.001$)，且优于诸如 HOMA-IR 之类的 ISI。它显示出在不同糖调节异常和肥胖人群范围内的广泛适用性，并可应用于临床和流行病学研究^[37-38]。

(4)局限性：由于上述公式计算均由 OGTT 衍生而出，故不适用于胃肠功能紊乱的患者，且计算相对繁琐。此外，当患者血糖水平明显升高时胰岛细胞功能受到抑制，OGSI 也不能真实反映胰岛细胞功能。

五、总结和展望

胰岛素敏感性的检测方法繁多，每种方法各有利弊。比如 HEC 技术一向被视作检测胰岛素敏感性的金标准，然而该方法昂贵费时，不仅需要配套设备和专业技术人员，还需总计抽取近 300 ml 的血液，因此仅限于小样本人群的科研应用，不可能在临床实践和规模较大的临床研究中开展。另外该法是在非生理性的高胰岛素条件下检测，结果也并非想象得那么稳定。与之相对，其他检测方法虽然不如钳夹试验那么精确，但简便易行，因此在临床科研中选择何种方法取决于医学工作者的实际需求。

空腹状态指数如 FINS、HOMA-IR、QUICKI 和李光伟指数等都是简单高效的评估肝脏胰岛素敏感性的方法，相比 FINS、HOMA-IR、QUICKI 和李光伟指数等因为用血糖校正了胰岛素水平，对胰岛素抵抗的判断更为精确。空腹状态指数适用于从糖代谢正常到血糖不太高的 2 型糖尿病人群，不适用于血糖较高或已用胰岛素治疗的患者。OGTT 衍生的动态指数既能够评估肝脏也能够评估外周的胰岛素敏感性，相比空腹状态指数能提供给研究者更多更全面的信息，但适用范围稍窄于空腹状态指数，对于血糖正常和轻度异常的人群，OGTT 指数能够较好地评估胰岛素敏感性，但对于胰岛功能较差血糖明显增高的患者，评估的准确性就会有所降低。因此对于包括 1 型糖尿病在内的复杂人群或者胰岛功能较差的患者，HEC 技术几乎是仅有的能够评估胰岛素敏感性的方法。

胰岛素敏感性检测在临床应用上面临的最大困境就是如何标准化。目前，血糖甚至糖化血红蛋白都已逐渐解决了检测标准化的问题，同一样本在全球各地检测的结果一致或基本相同，这样才可以

用统一标准进行诊断。而用钳夹等功能试验检测胰岛素敏感性，受到检测条件、方式和工作人员等多因素的影响，结果只能在同一检测点内部比较，难以将不同中心的数据进行横向分析。而基于血糖和血浆胰岛素水平的 ISI，血糖检测虽然已经标准化，但胰岛素水平基于免疫反应的检测原理却无法或难以标准化，以致不同实验室的结果没有可比性，同样使结果局限于内部分析，无法跨实验室横向比较。因此胰岛素敏感性检测虽然从 20 世纪 30 年代至今已发展了近一个世纪，严格意义上却依然是一类科研上的技术，并未渗透入一线的临床实践当中。如何使现有的检测技术标准化或发展新的易于标准化的方法是这一领域未来研究的重心。

编撰委员会成员名单(按姓氏汉语拼音排序)：陈诗鸿(山东大学第二医院)，华飞[苏州大学附属第三医院(常州市第一人民医院)]，华燕吟(浙江省人民医院)，黄昭瑄(解放军第一七四医院)，贾伟平(上海交通大学附属第六人民医院)，李红(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)，李学军(厦门大学附属第一医院)，刘海霞(大连医科大学附属第二医院)，邱阳(中国医科大学附属盛京医院)，施毕旻(苏州大学附属第一医院)，石勇铨(海军军医大学附属上海长征医院)，吴伟华(哈尔滨医科大学附属第一医院)，徐向进(南京军区福州总医院)，叶建平(上海交通大学附属第六人民医院东院中心实验室)，殷峻(上海交通大学附属第六人民医院)，袁莉(华中科技大学同济医学院附属协和医院)，袁振芳(北京大学第一医院)，郑冬梅(山东省立医院)，郑芬萍(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)，郑旭琴(南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院))，周洁(空军军医大学附属第一医院)，周新丽(山东省立医院)，朱惠娟(北京协和医院)，朱筠(新疆医科大学第一附属医院)

参 考 文 献

- [1] Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin resistance of puberty[J]. Curr Diab Rep, 2016, 16(7):64. DOI: 10.1007/s11892-016-0751-5.
- [2] Viljoen A, Sinclair AJ. Diabetes and insulin resistance in older people[J]. Med Clin North Am, 2011, 95(3): 615-629, xi-ii. DOI: 10.1016/j.mcna.2011.02.003.
- [3] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease[J]. Diabetes, 1988, 37(12):1595-1607.
- [4] Jia W, Wu H, Bao Y, et al. Association of serum retinol-binding protein 4 and visceral adiposity in Chinese subjects with and without type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(8):3224-3229. DOI: 10.1210/jc.2007-0209.
- [5] Li H, Bao Y, Xu A, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is associated with adverse lipid profiles and gamma-glutamyltransferase but not insulin sensitivity in Chinese subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(6):2151-2156. DOI: 10.1210/jc.2008-2331.
- [6] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance[J]. Am J Physiol, 1979, 237(3):E214-223. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214.
- [7] 贾伟平, 陈蕾, 项坤三, 等. 扩展高胰岛素-正葡萄糖钳夹技

- 术的建立[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(5):268-271. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2001.05.003.
- [8] 陈蕾, 贾伟平, 项坤三, 等. 应用扩展葡萄糖钳夹技术检测机体胰岛素敏感性[J]. 中国糖尿病杂志, 2001, 9(增刊): 35-36.
- [9] Shen SW, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes[J]. J Clin Invest, 1970, 49(12):2151-2160. DOI: 10.1172/JCI106433.
- [10] Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, et al. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp[J]. Diabetes, 1981, 30(5):387-392.
- [11] Choukem SP, Gautier JF. How to measure hepatic insulin resistance? [J]. Diabetes Metab, 2008, 34(6 Pt 2): 664-673. DOI: 10.1016/S1262-3636(08)74602-0.
- [12] Du S, Xia F, Xu X, et al. Trace glucose fluxes in individuals with prediabetes using stable isotopes[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(9):1726-1731.
- [13] 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.
- [14] Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2001, 24(2):362-365.
- [15] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15: 7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- [16] Radikova Z, Koska J, Huckova M, et al. Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2006, 114(5):249-256. DOI: 10.1055/s-2006-924233.
- [17] Yin J, Li M, Xu L, et al. Insulin resistance determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers[J]. Diabetol Metab Syndr, 2013, 5(1): 71. DOI: 10.1186/1758-5996-5-71.
- [18] 贾伟平, 项坤三, 陈蕾, 等. 上海地区 40 岁以上自然人群中胰岛素抵抗现状及特征分析[J]. 上海医学, 2001, 24(4): 199-202. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9934.2001.04.003.
- [19] 邢小燕, 杨文英, 杨兆军. 胰岛素抵抗指数在不同糖耐量人群中诊断代谢综合征的作用[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3):182-186. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2004.03.007.
- [20] Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(7):2402-2410. DOI: 10.1210/jcem.85.7.6661.
- [21] 尉耘翠, 祝葭, 夏丽莉, 等. 超重及肥胖人群中不同胰岛素抵抗计算指数准确性评价[J]. 山东医药, 2015, 55(46): 14-16. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.46.005.
- [22] Bahijri SM, Alissa EM, Akbar DH, et al. Estimation of insulin resistance in non-diabetic normotensive Saudi adults by QUICKI, HOMA-IR and modified QUICKI: a comparative study[J]. Ann Saudi Med, 2010, 30(4):257-264. DOI: 10.4103/0256-4947.65252.
- [23] Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, et al. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study[J]. Diabetes, 2003, 52(2):463-469.
- [24] 李光伟, 潘孝仁, Lillioja S, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指标[J]. 中华内科杂志, 1993, 32(10):656-660.
- [25] Bennett PH, 李光伟, 潘孝仁. 血浆葡萄糖、胰岛素比值是可靠的胰岛素敏感性指数吗? [J]. 中华心血管病杂志, 1996, 24(1):57-62.
- [26] Katalin C. Surrogate measures of insulin resistance in middle-aged non-diabetic subjects[J]. Acta Medica Marisensis, 2013, 59(6):279-284. DOI: 10.2478/amma-2013-0064.
- [27] Bergman RN, Prager R, Volund A, et al. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp[J]. J Clin Invest, 1987, 79(3):790-800. DOI: 10.1172/JCI112886.
- [28] Steil GM, Volund A, Kahn SE, et al. Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. Suitability for use in population studies[J]. Diabetes, 1993, 42(2):250-256.
- [29] Welch S, Gebhart SS, Bergman RN, et al. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71(6):1508-1518. DOI: 10.1210/jcem-71-6-1508.
- [30] Korytkowski MT, Berga SL, Horwitz MJ. Comparison of the minimal model and the hyperglycemic clamp for measuring insulin sensitivity and acute insulin response to glucose[J]. Metabolism, 1995, 44(9):1121-1125.
- [31] Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A, et al. Novel insulin sensitivity index derived from oral glucose tolerance test[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(3):1019-1023. DOI: 10.1210/jc.2002-021127.
- [32] 李光伟, 潘长玉, 李晖. 口服葡萄糖耐量试验葡萄糖、胰岛素曲线下面积比作为胰岛素敏感性指数的缺陷[J]. 中华内科杂志, 1997, 42(3):10-12.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Stumvoll M, Van Haefen T, Fritsche A, et al. Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times[J]. Diabetes Care, 2001, 24(4):796-797.
- [36] Wang J, Yan DD, Hou XH, et al. Association of bone turnover markers with glucose metabolism in Chinese population[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(12):1611-1617. DOI: 10.1038/aps.2017.23.
- [37] Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2000, 47(3):177-184.
- [38] Hulman A, Simmons RK, Brunner EJ, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity and insulin secretion in South Asian and white individuals before diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal analysis from the Whitehall II cohort study[J]. Diabetologia, 2017, 60(7):1252-1260. DOI: 10.1007/s00125-017-4275-6.

(收稿日期:2018-05-07)

(本文编辑:张志巍)