

军医进修学院解放军总医院

硕士学位论文

非糖尿病人群糖代谢自然转归危险因素探讨

姓名：陈芳

申请学位级别：硕士

专业：内科学（内分泌与代谢病学）

指导教师：窦京涛

2012-05-30

非糖尿病人群糖代谢自然转归危险因素探讨

中文摘要

目的

分析北京市某社区非糖尿病人群糖代谢自然转归特点,探讨不同糖代谢转归中危险因素的变化情况以及不同代谢危险因素变化与糖代谢转归的关系。

方法

选取2007年9月--12月份随机调查的北京市石景山苹果园社区自然人群为研究对象,对未明确诊断为T2DM者行75gOGTT试验,非T2DM共1092人(平均年龄 49.0 ± 14.6 岁,男性占40%,女性60%)。分别于2010年、2012年对上次随访时非糖尿病人群进行再次调查研究:1.比较基线不同糖代谢状态组临床特征及转归情况;2. Cox回归法分析影响转归的危险因素;3.描述肥胖、血压、血脂等危险因素变化与不同糖代谢转归的关系。

结果

1. 糖尿病前期人群分布比例 $IGT > IFG > IFG/IGT$,分别为8.47%、5.23%、3.85%。与NGT组比较,IGR组腰围、腰臀比、SBP、DBP、UA、TC、LDL-C等代谢危险因素出现具有统计学意义的改变;IFG/IGT组基线BMI、腰围、WHR、血压、UA、血脂等水平与新诊断T2DM组患者并无差别($P > 0.05$)。IGR组肥胖、高血压、大血管病变的患病率显著高于NGT组。与NGT组相比,IGR组已经出现明显的胰岛素抵抗及胰岛素释放指数的降低;IFG组与IGT组的IR与胰岛细胞功能存在差别,HOMA-IR比较, $IFG > IGT$;HBCI/IR比较, $IFG < IGT$; $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 比较, $IFG > IGT$ ($P < 0.05$)。

2. 非糖尿病人群各组DM年转归率, IFG/IGT (10.37%) $> IGT$ (4.94%) $> IFG$ (4.68%) $> NGT$ (1.27%)。Cox回归分析显示NGT转归为IGR或T2DM的危险因素主要是FPG($OR=2.105$, 95%CI 1.326 ~ 3.343, $P=0.002$)、2hPG($OR=1.342$, 95%CI 1.150 ~ 1.565, $P=0.000$)、BMI($OR=1.289$, 95%CI 1.040 ~ 1.597, $P=0.020$); IGR转归为T2DM与ALT($OR=2.535$, 95%CI 1.152 ~ 5.579, $P=0.021$)成正相关,与HBCI/IR ($OR=2.941$, 95%CI 1.285 ~ 6.711, $P=0.011$)、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ ($OR=1.462$, 95%CI 1.075 ~ 1.988, $P=0.015$)成负相关。基线NGT组,肥胖人群相对于超重人群、超重人群相对于正常体重人群,IGR或DM发生风险比为1.289;肝功 $\geq 40U/L$ 的IGR人群发生DM风险比为2.762。

3. 基线NGT人群,腰围 $< 82cm$,BMI $< 25 kg/m^2$,SBP $< 130mmHg$ 对于长期NGT的保持

至关重要，如随访中出现糖代谢恶化，血压控制在120/70mmHg，HDL-C $\geq$ 1.5mmol/L，同时伴有TC的降低，常预示着较好的转归；基线IGR人群，保持BMI $<25\text{ kg/m}^2$ ，腰围 $<80\text{cm}$ 以下，WHR ≤ 0.9 ，血压 $<130/70\text{ mmHg}$ ，HDL-C $>1.4\text{mmol/L}$ ，TC $<5\text{mmol/L}$ ，LDL-C $<3\text{mmol/L}$ ，TG $<1.8\text{mmol/L}$ ，转归为NGT几率较大，而腰围 $>90\text{cm}$ ，血压 $\geq 140/80\text{mmHg}$ ，TC $>5\text{mmol/L}$ ，LDL-C $>3\text{mmol/L}$ ，TG $>2\text{mmol/L}$ HDL-C $<1.2\text{mmol/L}$ ，提示DM的发生。

结论

1. IGR人群各种代谢危险因素已经明显增加，肥胖、高血压、血脂异常、大血管病变患病率升高，胰岛素抵抗增加、胰岛素释放指数降低。

2. 胰岛素抵抗和胰岛细胞功能损在糖代谢恶化过程中起重要的预测作用，肥胖、血压、血脂等较易调节的危险因素的控制对于维持正常糖代谢或糖代谢状态的改善效果肯定。

关键词 糖调节异常 患病率 糖尿病 转归 危险因素

Natural outcome and associated predictors of glucose metabolism among non-diabetic population

Abstract

Objective

To analyze characters and associated risk factors of natural outcome of glucose metabolism among non-diabetic population of Shijingshan community in Beijing . To explore the relationship between changes of metabolism abnormalities and the conversion of glucose tolerance.

Methods

A total number of 1092 non-diabetics (mean age 49.0 ± 14.6 years, 40% males) were selected through glucose tolerance test in Shijingshan community of Beijing in 2007. Follow-up study was carried out at two consecutive phases in 2010 and 2012 .The glucose tolerance status were defined according to the ADA 2003 criteria. Clinical characters and conversion outcomes were compared for different glucose metabolism status at baseline.Cox regression was used to determine the independent variables associated with incident IGR or diabetes and their odds ratios (OR). Changes of risk factors such as BMI、WHR、SBP、DBP and dyslipidemia were described in different conversion groups.

Results

1. According to the baseline census data, among IGR group, the prevalence were 8.47% for IGT group, 5.23% for IFG group, 3.85% for IFG/IGT group. Multivariate analysis of variance models adjusted for age and sex confirmed that waist circumference ,WHR, SBP, DBP, UA, TC, LDL-C ($P < 0.05$) were higher in IGR group than those in NGT group; BMI, waist circumference, WHR, blood pressure, UA, TC, TG, LDL-C, HDL-C had no differences between IFG/IGT group and newly diagnosed T2DM group. Compared with NGT group, IGR group displayed higher prevalence of obesity, hypertension and cardiovascular diseases. IGR group was characterized with more serious insulin resistance and deteriorated insulin secretion than NGT group; there were differences between IFG and IGT group in insulin secretion and sensitivity, HOMA-IR was higher in IFG group, HbA1c/IR was lower in IFG group, $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ was higher in IFG group ($P < 0.05$).

2. The annual incidence rates of diabetes were 10.37 % in IFG/IGT group, 4.94 % in IGT group, 4.68% in IFG group and 1.27% in NGT group respectively. Cox regression analysis showed elevated FPG(OR=2.105, 95%CI 1.326~3.343, P=0.002)、2hPG (OR=1.342, 95%CI 1.150~1.565, P=0.000)and BMI(OR=1.289, 95%CI 1.040~1.597, P=0.020) were significantly associated with conversion from NGT to diabetes or IGR; ALT(OR=2.535, 95%CI 1.152~ 5.579, P=0.021)、HBCI/IR (OR=2.941, 95%CI 1.285~6.711, P=0.011) and $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ (OR=1.462, 95%CI 1.075~1.988, P=0.015) were significantly associated with conversion from IGR to diabetes. For baseline NGT group, IGR or diabetes OR was 1.289 for obesity people compared with overweight ones, which was same for overweight people compared to normal weight ones. For baseline IGR group, compared with people with normal range of ALT value, diabetes OR for those with ALT above 40 U/L was 2.535.

3. For baseline NGT group, controlling the risk factors such as waist circumference below 82cm, BMI below 25 kg/m², SBP below 130 mmHg is key to maintain normal glucose state for a long time; once stepping into IGR stage during the follow-up, more strict controlling to keep blood pressure around 120/70 mmHg, HDL-C above 1.5mmol/L, with obviously decreased TC level often predicted better conversion. For baseline IGR group, controlling the risk factors such as waist circumference below 80cm, BMI below 25 kg/m², WHR below 0.9, blood pressure below 130/70 mmHg, HDL-C above 1.4mmol/L, TC below 5mmol/L, LDL-C below 3mmol/L and TG below 1.8mmol/L made great chance for conversion to NGT; Conversely, clustering of metabolism abnormalities such as mean waist circumference above 90 cm, blood pressure above 140/80mmHg, TC above 5mmol/L, LDL-C above 3mmol/L, TG above 2mmol/L and HDL-C below 1.2mmol/L resulted DM onset inevitably.

Conclusion

Metabolism disorders are common in the IGR group. Prediabetes state are associated with increased obesity, hypertension, dyslipidemia and macrovascular diseases. Insulin resistance and β -cell dysfunction play a key role during deterioration in glucose levels. Better controlling of modifiable metabolism abnormalities such as obesity, hypertension, dyslipidemia make effect for NGT maintaining or increasing the conversion ratio to NGT.

Key words: Impaired glucose regulation; Diabetes; Conversion; Risk facots.

中英文缩略词表

英文缩写	英文全名	中文全名
ADA	American Diabetes Association	美国糖尿病协会
BMI	body mass index	体重指数
CVD	cardiovascular disease	心血管疾病
SBP	systolic blood pressure	收缩压
DBP	diastolic blood pressure	舒张压
DM	diabetes mellitus	糖尿病
DN	diabetic nephropathy	糖尿病肾病
FPG	fasting plasma glucose	空腹血糖
PPG	Postprandial plasma glucose	餐后血糖
HOMA	homeostasis model assessment	自身稳定模型评价法
HOMA-IR	HOMA-insulin resistance index	胰岛素抵抗指数
HBCI	HOMA- β cell function index	HOMA β 细胞功能指数
ISI	Insulin sensitivity index	胰岛素敏感性指数
HDL - C	high density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
LDL - C	low density lipoprotein cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
TC	total cholesterol	总胆固醇
TG	triglyceride	甘油三酯
IFG	impaired fasting glucose	空腹血糖受损
IGR	impaired glucose regulation	糖调节受损
IGT	impaired glucose tolerance	糖耐量减低
CGI	combined glucose impaired(IFG/IGT)	混合糖调节受损
INS	Insulin	胰岛素
IR	insulin resistance	胰岛素抵抗
NGT	normal glucose tolerance	正常糖耐量
OGTT	oral glucose tolerance test	口服葡萄糖耐量试验
WHO	World Healthy Organization	世界卫生组织

UA	uric acid	尿酸
MAU	microalbuminuria	微量白蛋白尿

前 言

糖尿病是目前全球最常见的非传染性疾病之一。不管是在发达国家还是发展中国家,糖尿病都在以较快的发展速度广泛流行,发展中国家增长速度尤为显著。据 IDF 报告,2010 年全世界 20-79 岁人口为 43 亿,其中 6.6%为糖尿病患者,总人数达 2.85 亿,较 2007 年相比,人数增加了 3900 万。预计到 2030 年,糖尿病患病人数将达到 4.38 亿,发展中国家和发达国家糖尿病患者将分别增长 69%和 20%^[1]。我国糖尿病患病率最新调查结果显示,20 岁以上成人糖尿病患病率已接近发达国家水平,为 9.7%,总患病人数达 9 千 2 百万以上^[2]。大血管病变和微血管病变是 2 型糖尿病主要并发症,也是糖尿病致残率和死亡率显著升高的主要原因。2007 年,对我国北京、上海、成都、广州 4 大城市非住院糖尿病患者并发症调查结果显示,52%的 DM 患者至少存在 1 种慢性并发症,大血管病变和微血管病变患病率分别占到 33.4%和 34.7%^[3]。2010 年全球由于糖尿病导致的死亡人数达 390 万,占总死亡人数的 6.8%^[1]。心脑血管疾病、感染、肿瘤以及糖尿病肾病(DN)均是导致糖尿病患者死亡常见的原因,其中心血管疾病多占首位^[4-5]。2 型糖尿病的高发病率与患病率不但对人类健康构成巨大威胁,而且给社会造成了巨大的经济负担。2010 年,全球用于预防和治疗糖尿病及其相关并发症的费用,占到了总体医疗费用支出的 11.6%^[1]。对我国主要大城市调查研究显示,存在糖尿病并发症的患者年直接医疗费用为 6056 元,大约是无并发症患者的 2 倍^[6]。

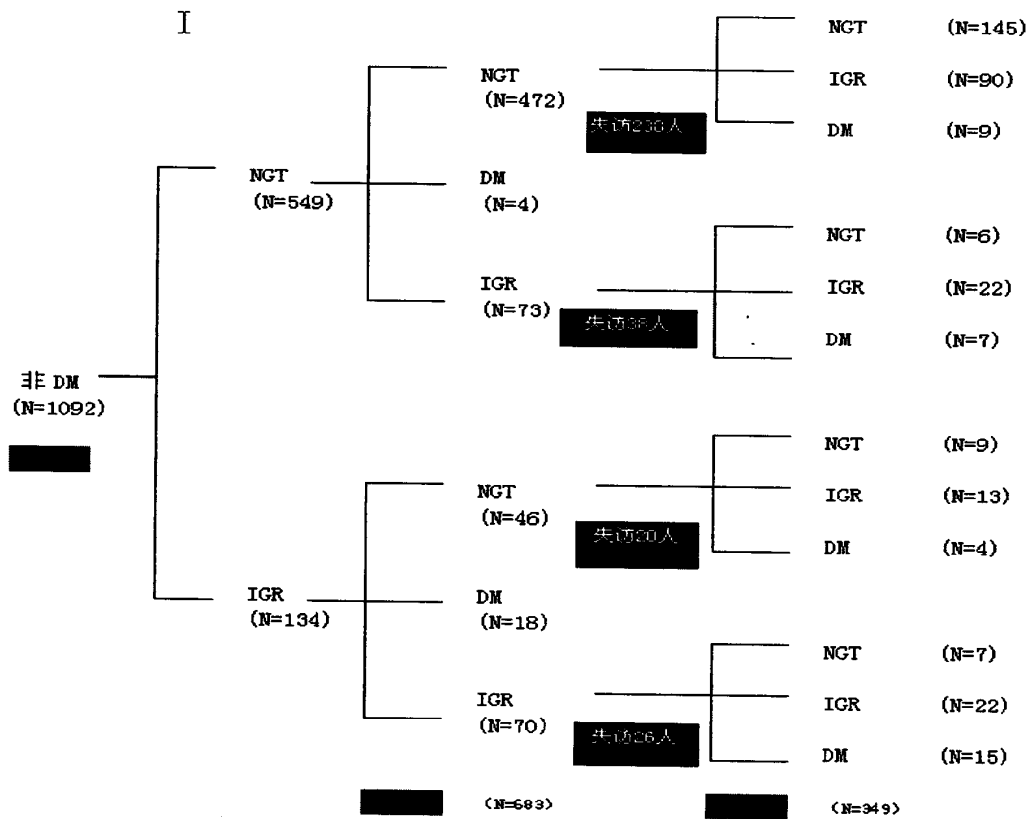
早期预防、发现糖尿病,降低糖尿病并发症的发生风险是全世界共同面临的挑战。糖尿病前期状态(IGR)包括空腹血糖受损(IFG)、糖耐量受损(IGT)和两种状态的混合。2010 年,全球 20-79 岁人群中 7.9%为 IGT 患者,总人数达 3.44 亿,预计 2030 年,IGT 人数将达到 4.72 亿^[1]。我国 IGT 人群在成人中所占比例为 15.5%,总人数约 1.482 亿^[2]。IGR 是糖尿病发生的高危因素,该阶段合并代谢异常的比例、糖尿病大小血管病变的风险及患病率已经开始增加,但是该阶段糖代谢状态具有可逆性,研究该组人群的糖代谢转归特点及影响其转归的危险因素不但有助于我们了解糖尿病未来的发展趋向,更为我们制定行之有效的措施预防并治疗糖尿病提供了依据。国内外近来有关糖代谢自然转归方面的报道较多^[7-13],比较公认的如血糖、腰围、BMI、胰岛素抵抗或胰岛素释放受损、血脂异常、高血压、蛋白尿等均是糖耐量异常或糖尿病发生的危险因素,但是这些研究多是从基线状态出发,通过点的水平来预测糖尿病发生风险,有一定的局限性,这些危险因素在不同糖代谢转归中具体衍变情况尚不清楚。而了解不

同糖代谢转归中不同随访时间点主要代谢指标的水平及变化情况，有助于我们制定出具体的量化的控制指标，使得干预更具针对性。本研究选取北京某社区自然人群为研究对象，该人群知识水平、经济能力及卫生保健条件能代表城市各阶层人群特点。我们对该人群中非糖尿病者进行为期约 4.5 年的随访，比较基线不同糖代谢状态人群特点，分析糖代谢自然转归情况及影响转归的危险因素，并进一步对随访中这些危险因素的变化与糖代谢不同转归结局的关系做一阐述。

对象和方法

一、研究对象

以2007年9月-12月份随机选取的北京市石景山苹果园社区自然人群作为流行病学调查研究对象，共1299人参加本次调查，其中非糖尿病者1092人，包括男性435例，女性657例，平均年龄为49.0±14.6岁（20-91岁），对既往无糖尿病史者行口服75g葡萄糖耐量试验(OGTT)。分别于2010年6月、2012年2月对该人群进行随访，期间未明确诊断T2DM患者再次行75gOGTT试验,最终变为DM或随访资料完整共371人，男女比例分别为39.9%和60.1%，平均年龄为50.7±11.3岁（20-86岁）。(图1)



二、研究方法

1. 签署知情同意书

2. 问卷调查

使用统一设计的流行病学调查表,由培训合格的调查人员填写,内容包括一般情况(姓名、年龄、出生日期、职业、文化水平、婚姻状况和经济收入)、行为饮食习惯(吸烟、饮酒、通过询问获得近3月内各种食物的食用频率)、家族史(糖尿病家族史、肾脏病家族史)、巨大胎儿分娩史(限女性)、体力锻炼情况及强度、疾病史及用药史等。

3. 体格检查

3.1 身高、体重、腰围、臀围的测量

由专人测量身高、腰围、臀围和体重(分别精确到0.5cm及0.5kg),在测量时,受试者应当空腹、脱鞋、只穿轻薄的衣服。测量身高的量尺与地面垂直固定,受检者直立、两脚后跟并拢靠近量尺,并将两肩及臀部贴近量尺。腰围的测量方法是让受试者直立,两脚分开30-40厘米,用软尺放在右侧腋中线胯骨上缘与第十二肋骨下缘连线的中点(通常是腰部的天然最窄部位),沿水平方向围绕腹部一周,紧贴而不压迫皮肤,在正常呼气末测量腰围的长度。臀围是测量臀部的最大周径。计算体重指数(BMI)作为全身肥胖指标,以腰围、腰臀比(WHR)作为腹型肥胖指标。

3.2 血压的测量

所有研究对象坐位休息3-5分钟后用汞柱血压计测量右臂肱动脉血压,记录收缩压(SBP)与舒张压(DBP),连测3次取平均值。

4. 检测标本的收集及实验室检测

4.1 标本收集及检测项目

受检者留取过夜晨尿,由专人收集尿液标本,分别测定尿白蛋白及尿肌酐,计算尿白蛋白/肌酐。清晨空腹状态下采静脉血,测定空腹血糖(FPG)、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)及肝肾功能等生化指标。

4.2 OGTT试验标准

既往无糖尿病史者行75g OGTT试验,OGTT试验前3天每天进食碳水化合物量不少于200g,试验前禁食10h以上,试验前8h禁止吸烟饮酒及咖啡,可以少量饮水,试验过程中避免精神紧张、剧烈活动等应激情况。口服75g葡萄糖前空腹、糖负荷后120min抽取

静脉血，测定相应时点血糖及胰岛素水平。

4.3 实验室检测方法

方法：血糖测定采用己糖激酶法进行，批内变异系数<2.5%，批间变异系数 <3.5%；FINS和2hINS采用化学免疫发光法测定，批内变异系数<2.0%，批间变异系数 <7.9%；血脂、尿酸、肝肾功能测定采用氧化酶联比色法，批内变异系数<1.5%，批间变异系数 <3%；尿白蛋白(Alb)/ 尿肌酐(Cr)采用免疫比浊分析法测定，测定结果用mg/g表示，批内变异系数1.8%-4.7%，批间变异系数为3.6%-6.2%。

主要器材：日立7600自动生化检测仪，西门子Centaur 全自动化学发光免疫分析仪，西门子DCA2000 Alb/Cr分析仪，国产深圳迈瑞公司GS—300全自动生化分析仪。

三、 研究对象分组

按照2003年美国糖尿病学会(ADA)指南确定糖代谢异常，将研究人群分为NGT组、IGR组、DM组，IGR组再分为3个亚组：空腹血糖受损(IFG)组、糖耐量异常(IGT)组和CGI(IFG/IGT)组，具体界值定义如下：

NGT FBG<5.6mmol/L, 2hPBG<7.8mmol/L

IGR

IFG FBG 5.6mmol/L-7.0mmol/L, 2hPBG<7.8mmol/L

IGT FBG <5.6mmol/L, 2hPBG 7.8mmol/L-11.1mmol/L

IFG/IGT FBG 5.6mmol/L-7.0mmol/L, 2hPBG 7.8mmol/L-11.1mmol/L

DM FBG≥7.0mmol/L和(或)2hPBG≥11.1mmol/L

四、胰岛β细胞功能及胰岛素抵抗评估方法

1.胰岛细胞功能

胰岛素分泌指数 [HBCI=HOMA-IS =20× FINS / (FPG -3.5)]

HBCI/IR=HBCI/HOMA-IR^[14]

$\Delta I_{120}/\Delta G_{120}=(I_{120}-I_0)/(G_{120}-G_0)$ ^[15] (文中用 Δ 表示)

$\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR=(I_{120}-I_0)/(G_{120}-G_0)/HOMA-IR$ ^[15] (文中用 Δ/IR 表示)

2.胰岛素敏感指数、胰岛素抵抗指数

胰岛素抵抗指数^[14] HOMA-IR = (FINS× FPG) /22.5

李光伟教授^[16]推荐的胰岛素敏感性指数计算公式 $ISI=1/(FPG \times FINS)$

五、代谢异常评估标准

1. 高血压的诊断

参照我国 2010 年新版《中国高血压防治指南》^[17]：收缩压(systolic blood pressure, SBP)≥140mmHg 和/或舒张压(diastolic blood pressure, DBP)≥90mmHg、以及以往被医疗卫生机构诊断为高血压或已接受降压药物治疗者均诊断为高血压。

2. 血脂紊乱的标准

以 2007 年中国成人血脂异常指南^[18]确定血脂紊乱，其中包括高胆固醇血症、单纯高甘油三酯血症、高甘油三酯伴低高密度脂蛋白血症以及混合型，具体界定为总胆固醇≥5.72mmol/L，甘油三酯≥1.70mmol/L，低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)≥3.64mmol/L，高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)<0.91mmol/L。

3. 肥胖的标准

BMI 是常用的测量全身性肥胖的指标，目的在于消除不同身高对体重的影响，以便于人群或个体间比较。WC 和 WHR 均是衡量脂肪在腹部蓄积(即向心性肥胖)程度的指标，反映体脂分布的情况。肥胖的诊断参照 2003 年卫生部疾病控制司^[19]发布的“中国成人超重和肥胖症预防控制指南(试行)”中的标准，见下表：

表 1 我国成人超重和肥胖的分类标准

分类	BMI (kg/m ²)	相关疾病危险度 WC(cm)			
		男性<85	女性<80	男性≥85	女性≥80
体重过轻	<18.5	—	—	—	—
体重正常	18.5-23.9	—	—	增加	增加
超重	24.0-27.9	增加	增加	高	高
肥胖	≥28	高	高	极高	极高

4. 高尿酸血症的诊断标准

关于高尿酸血症目前尚无统一标准，我们定义男性尿酸水平≥420umol/L，女性≥360umol/L 诊断为高尿酸血症。

5. 微量白蛋白尿的标准

以晨尿白蛋白与尿肌酐比值 (ACR)评价尿白蛋白排泄率，ACR 在 30-300mg/g 诊断为微量白蛋白尿(microalbuminuria, MAU)。

6. 大血管病变的标准

心血管疾病是指既往曾经有心肌梗塞病史、曾行冠状动脉支架置入手术或冠状动脉搭桥手术、冠状动脉造影发现狭窄病变、平时经常出现心绞痛症

状或者经心电图检查由专科医生明确诊断存在心肌供血不足。脑血管病变是指曾经有脑卒中病史或者经彩色多普勒检查存在椎基底动脉供血不足。周围血管病变的诊断依据四肢(以下肢多见)缺血性临床表现(间歇性跛行、缺血性疼痛、坏疽),彩色多普勒超声检查示动脉血管腔狭窄,血管壁动脉粥样硬化斑块或血栓形成。

五、统计学方法

数据由专人负责录入Epidata软件,并进行逻辑差错和一致性检查。采用SPSS13.0统计软件分析,检验各组变量正态分布情况,正态分布的资料以均数士标准差表示,非正态分布的资料采用非参数秩和检验方法或取自然对数正态化后进行统计分析。两组间差异用t检验,多组间差异分析采用方差分析,率的比较采用X²卡方检验,以P<0.05为统计学显著水平。采用生存分析中Cox回归过程,以NGT转化为IGR或DM、IGR转换为DM为终点事件,分析基线为NGT或IGR人群最终糖代谢恶化的危险因素,统计时,HbCI、HOMA-IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 、ISI及其变化值均取自然对数进行计算。

结 果

1.基线人群分析:

1.1 基线人群分布特征

1.1.1 基线人群糖代谢状态构成比

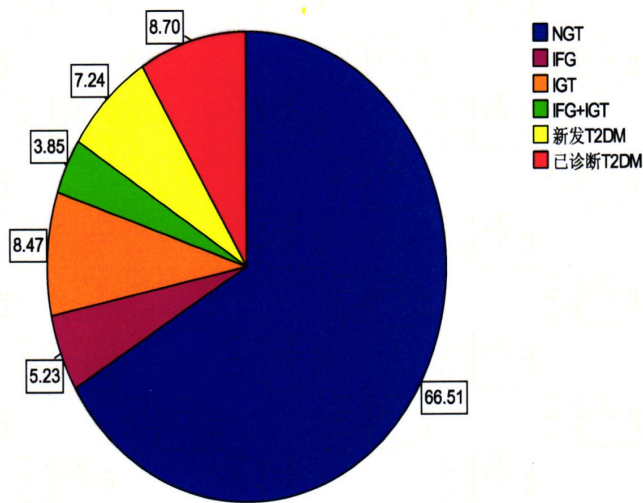


图 2 基线人群不同糖代谢状态构成比情况 (%)

以 2003 年 ADA 诊断标准,该社区 IGR 人群患病比例 IGT>IFG>CGI,分别为

8.47%、5.23%、3.85%。新发和已经诊断的 T2DM 患病率分别为 7.24%和 8.70%(图 1)。

1.1.2 不同糖代谢状态在不同性别不同年龄段的分布情况

研究人群按年龄分为小于 40 岁组，40-50 岁组，50-60 岁组，60-70 岁组，70 岁以上组，不同糖代谢组间在不同性别不同年龄段的分布特点如表 2，图 3。随年龄增加，DM、IGR 患病率均有增高趋势。

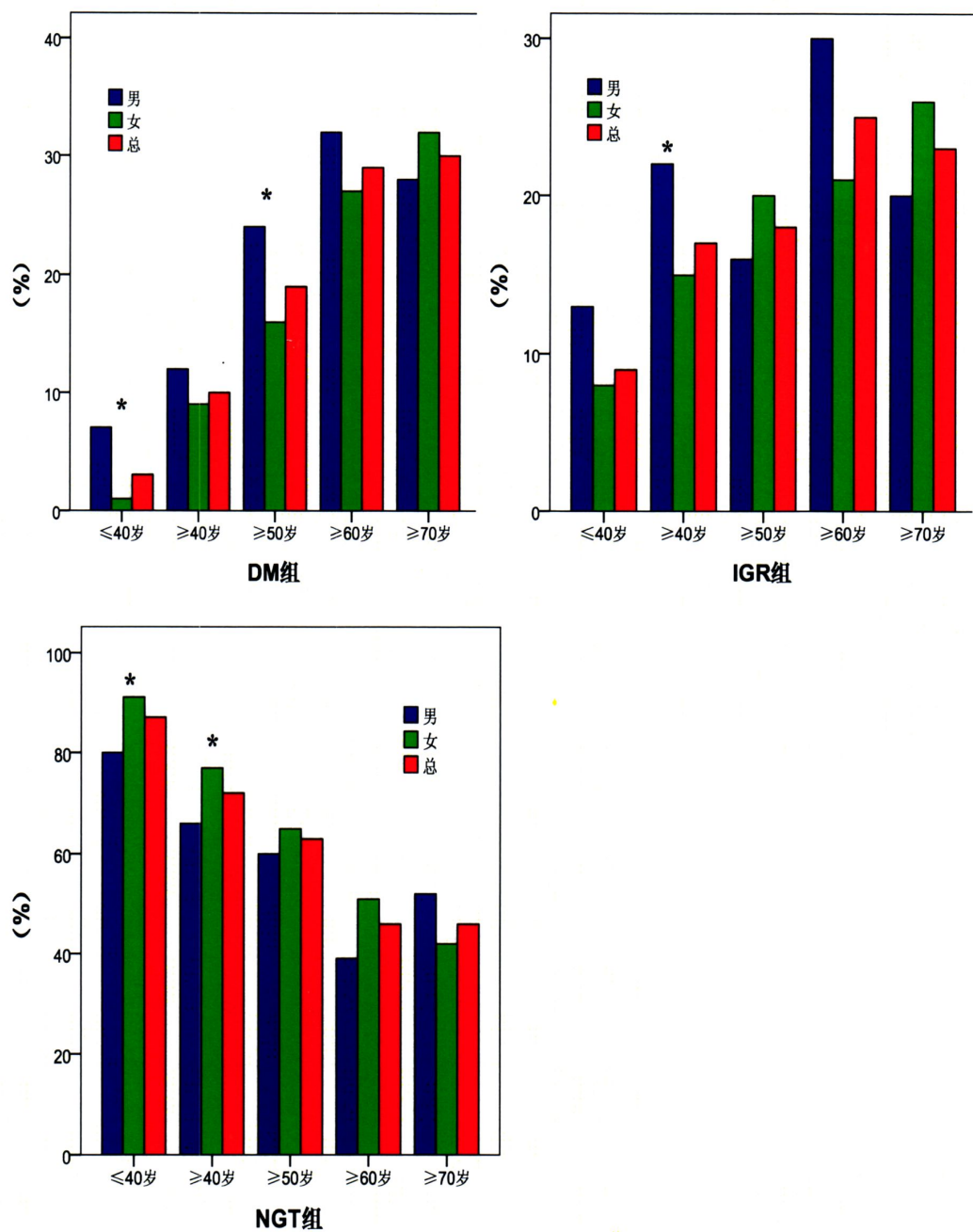


图 3 NGT、IGR、DM 人群在不同性别不同年龄段分布情况 (*表示 P<0.05)

表 2 不同性别不同年龄段 NGT、IGR、DM 患病率情况

年龄 (y)	DM 患病率(%)			IGR 患病率(%)			NGT 患病率(%)		
	总	男	女	总	男	女	总	男	女
≤40	3	7	1*	9	13	8	87	80	91*
≥40	10	12	9	17	22	15*	72	66	77*
≥50	19	24	16*	18	16	20	63	60	65
≥60	29	32	27	25	30	21	46	39	51
≥70	30	28	32	23	20	26	46	52	42

注：*表示与男性患病率相比，P<0.05

1.1.3 不同年龄不同性别组超重与肥胖情况比较

本组人群显示，女性 30 岁以上超重比例开始明显增高，40 岁以上肥胖比例开始明显增高，以每增加 10 岁为一阶段，超重比例分别为 44%（30-39 岁）、37%（40-49 岁）、45%（50-59 岁）、57%（60-69 岁）、34%（70-79 岁）、33%（80-89 岁），肥胖比例分别为 22%（40-49 岁）、28%（50-59 岁）、26%（60-69 岁）、34%（70-79 岁）、25%（80-89 岁）；男性超重比例在 30-70 岁之间，均超过 40%，肥胖比例在 30 岁以下青年组最高，达 40%，并随年龄增加而有降低趋势。在 18-29 岁，30-39 岁、40-49 岁、50-59 岁各年龄组，男性超重比例高于女性；同样，在 18-29 岁，30-39 岁、40-49 岁各年龄组，男性肥胖比例高于女性（图 2）。

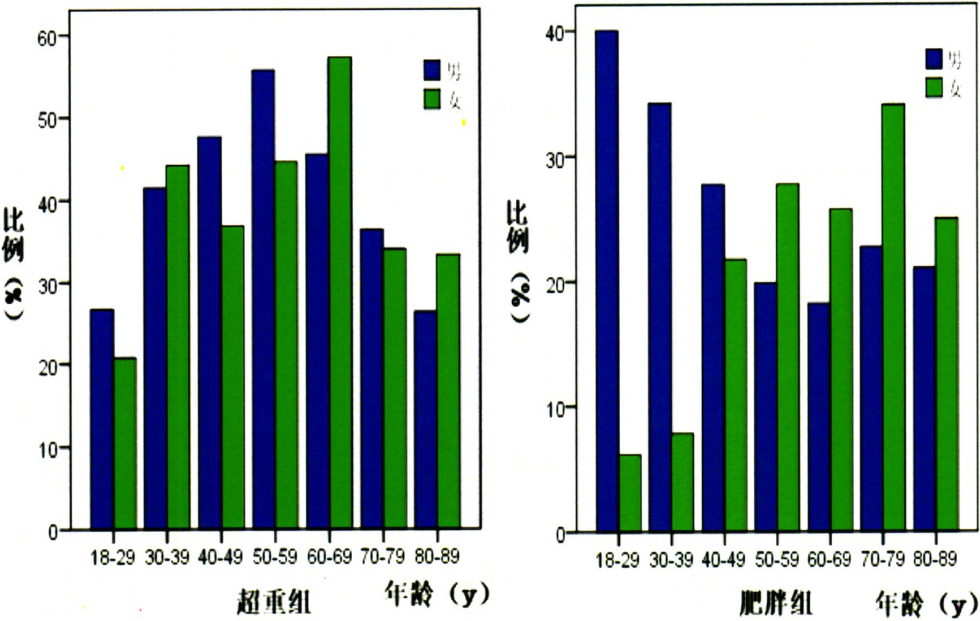


图 4 不同年龄不同性别人群超重与肥胖分布比例

1.2 基线不同糖代谢状态人群胰岛细胞功能、一般特征、代谢指标比较

表 3 基线人群不同糖代谢状态一般特征及代谢指标比较

	NGT	IFG	IGT	CGI	新发 T2DM
例数 (n)	863	68	110	51	94
Age (year)	50.72±0.67	55.04±2.78	58.98±1.50a	57.16±2.59a	62.67±1.76ab
FPG (mmol/L)	4.80±0.04	5.82±0.18 a	5.03±0.10 ab	6.12±0.16 ac	7.52±0.11 abcd
2hPG (mmol/L)	6.04±0.08	6.77±0.34a	8.76±0.18ab	9.21±0.31ab	15.45±0.21abcd
FINS (mU/L)	7.01±0.21	9.04±0.87a	8.07±0.47a	8.66±0.81a	10.18±0.55ac
2hINS (mU/L)	48.28±2.24	52.93±9.42	90.85±5.08ab	75.71±8.79a	70.95±5.98ac
HBCI/IR	4.33±0.02	3.51±0.09a	4.11±0.05ab	3.35±0.09ac	2.89±0.06abcd
HOMA-IR	0.29±0.02	0.72±0.10a	0.46±0.05ab	0.74±0.09ac	0.99±0.06abcd
ISI	-3.36±0.48	-3.88±0.52a	-3.55±0.54ab	-3.90±0.51ac	-4.16±0.73abcd
△/IR	3.17±0.05	3.03±0.22	2.37±0.12ab	2.10±0.21ab	0.55±0.14abcd
尿 A/C 比	30.56±3.28	37.71±13.82	39.10±7.45	47.74±12.90	56.37±8.78a
BMI (kg/m ²)	25.49±0.17	26.11±0.71	26.19±0.38	26.66±0.66	26.91±0.45a
腰围 (cm)	82.77±0.46	87.96±1.94a	85.82±1.05a	90.36±1.81ac	89.84±1.23ac
WHR	0.85±0.00	0.89±0.01a	0.88±0.01a	0.90±0.01ac	0.91±0.01ac
SBP (mmHg)	121.9±0.88	130.5±3.70a	131.2±2.00a	135.7±3.45a	137.0±2.35a
DBP (mmHg)	75.14±0.51	80.33±2.15a	77.44±1.16	79.94±2.01a	78.31±1.37a
HR (/min)	76.75±0.45	77.70±1.87	77.83±1.01	81.36±1.75a	79.10±1.19
UA (μmol/L)	271.5±3.47	307.2±14.63a	304.4±7.89a	277.9±13.66	297.2±9.29a
TC (mmol/L)	4.94±0.04	5.08±0.17	5.35±0.09a	5.17±0.16	5.05±0.11a
TG (mmol/L)	1.63±0.07	2.11±0.29	2.32±0.16	2.03±0.27	2.59±0.18
HDL-C (mmol/L)	1.42±0.02	1.40±0.06	1.38±0.03	1.29±0.06a	1.26±0.04ac
LDL-C (mmol/L)	2.92±0.03	2.99±0.14	3.23±0.08a	3.24±0.13a	2.96±0.09c
ALT (U/L)	20.71±0.79	21.02±3.32	21.82±1.79	23.31±3.10	30.32±2.11abc
BUN (mmol/L)	5.10±0.06	5.48±0.26	5.30±0.14	5.43±0.25	5.43±0.17
Cr (μmol/L)	63.83±0.65	68.56±2.73	68.10±1.47a	64.77±2.54	64.66±1.73

注：调整性别、年龄后，a-与 NGT 组相比，P<0.05;b-与 IFG 组相比，P<0.05;c-与 IGT 组相比，P<0.05; d-与 CGI 组相比，P<0.05;e-与新诊断 T2DM 相比，P<0.05.

如表 3，IFG 组、IGT 组、IFG 合并 IGT 组、新诊断 T2DM 组较 NGT 组有较高的 FINS 和 2hINS，差异具有统计学意义 (P<0.05)。2hINS 从 NGT 到 IFG 到 IGT 组逐渐升高，但在 CGI 和新诊断为 T2DM 患者，则显著降低。反应胰岛素释放功能的 HBCI/IR，在 IFG、IGT、CGI、T2DM 各组较 NGT 组显著下降 (P<0.05)；且 IGT 组>IFG 组>CGI

组>T2DM (P<0.05)。HOMA-IR 在 IFG、IGT、CGI、T2DM 各组较 NGT 组均显著升高 (P<0.05); IFG、CGI、T2DM 组较 IGT 组具有统计学意义的升高 (P<0.05)。反应胰岛细胞敏感性的 ISI 在 IFG、IGT、CGI、T2DM 各组较 NGT 组均显著降低 (P<0.05); IFG、CGI、T2DM 组胰岛细胞敏感性较 IGT 组差 (P<0.05)。反应胰岛细胞功能的 Δ /IR, 在 IFG、IGT、CGI、T2DM 各组较 NGT 组显著下降 (P<0.05); IGT 组<IFG 组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。腰围、WHR、HBP、SBP、UA、TC、TG、LDL-C、ALT、BUN 在 NGT、IFG、IGT、CGI、新发和已诊断 T2DM 各组呈升高趋势, HDL-C 呈下降趋势。IFG、IGT、CGI、新发和已诊断 T2DM 各组与 NGT 组相比, 腰围、WHR、SBP 有统计学差异 (P<0.05)。

1.3 基线各糖代谢状态不同 BMI 组胰岛细胞功能比较 (表 3-5)

表 4 NGT 人群不同 BMI 组胰岛细胞功能情况

BMI(kg/m ²)	NGT			P
	<24	24-28	>28	
N	343	337	179	
AGE(y)	48.68±16.28	50.69±12.28	52.91±13.40a	0.041
BMI(kg/m ²)	22.16±1.37	26.09±1.19a	30.59±2.59ab	0.000
FPG (mmol/L)	4.73±0.41	4.82±0.35a	4.87±0.41a	0.008
2hPG (mmol/L)	5.81±0.88	6.04±0.84a	6.35±0.94ab	0.000
FINS * (mU/L)	5.09 (4.03-6.79)	4.97 (4.12-6.93)	7.93 (5.71-10.84)	0.000
2hINS * (mU/L)	27.29 (16.65-44.32)	29.55 (19.74-44.72)	42.64 (24.13-70.41)	0.000
HBCI/IR	4.42±0.51	4.31±0.40a	4.27±0.46a	0.000
HOMA-IR	0.15±0.43	0.27±0.43a	0.53±0.50ab	0.000
ISI	-3.26±0.43	-3.38±0.43a	-3.65±0.50ab	0.000

注: 调整性别、年龄后, a-与 BMI<24 组相比, P<0.05;b-与 BMI 在 24-28 组相比, P<0.05; * 为四分位数表示法

表 5 IGR 人群不同 BMI 组胰岛细胞功能情况

BMI(kg/m ²)	IGR			P
	<24	24-28	>28	
N	40	88	52	
AGE(y)	59.88±17.87	56.58±13.12	56.94±14.66	0.353
BMI(kg/m ²)	21.72±1.89	25.98±1.11a	30.77±2.65ab	0.000
FPG (mmol/L)	5.37±0.61	5.46±0.60	5.50±0.62	0.923
2hPG (mmol/L)	8.31±1.13	8.16±1.56	8.09±1.71	0.653
FINS * (mU/L)	4.93 (4.15-8.52)	7.22(5.40-9.37)	7.92(6.66-11.78)	0.000
2hINS * (mU/L)	44.21 (25.19-63.08)	68.76(45.07-94.01)	83.40(43.73-115.22)	0.000
HBCI/IR	3.80±0.37	3.80±0.44	3.77±0.47	0.901
HOMA-IR	0.28±0.52	0.57±0.52a	0.85±0.51ab	0.000
ISI	-3.39±0.52	-3.68±0.52a	-3.97±0.51ab	0.000

注: 调整性别、年龄后, a-与 BMI<24 组相比, P<0.05;b-与 BMI 在 24-28 组相比, P<0.05; * 为四分位数表示法

表 6 新诊断 T2DM 人群不同 BMI 组胰岛细胞功能情况

BMI(kg/m ²)	新诊断 T2DM			P
	<24	24-28	>28	
N	18	40	35	
AGE(y)	68.17±16.55	62.26±14.77	61.22±14.68	0.399
BMI(kg/m ²)	22.03±1.34	26.15±1.16a	30.20±2.14ab	0.000
FPG (mmol/L)	7.44±2.71	7.63±2.54	7.37±2.22	0.919
2hPG (mmol/L)	16.56±4.79	15.52±4.55	14.72±3.91	0.470
FINS * (mU/L)	5.23(3.98-6.44)	7.84(5.83-12.43)	10.48(7.27-17.29)	0.000
2hINS * (mU/L)	29.14(18.67-54.14)	50.01(23.06-90.30)	60.39(38.57-99.86)	0.049
HBCI/IR	3.01±1.05	2.85±0.81	2.90±0.67	0.841
HOMA-IR	0.44±0.50	0.98±0.66a	1.26±0.63a	0.002
ISI	0.30±1.79	0.59±1.45	0.71±1.15	0.002

注：调整性别、年龄后，a-与 BMI<24 组相比，P<0.05;b-与 BMI 在 24-28 组相比，P<0.05；* 为四分位数表示法

NGT 组、IGR 组、新诊断 T2DM 组随 BMI 增加，均表现为空腹及餐后 2 小时胰岛素水平增加、胰岛素抵抗指数增加（P<0.05）。在 NGT 组，随着 BMI 增加，空腹、餐后 2 小时血糖已经明显升高(P<0.05)，同时胰岛素释放指数降低（P<0.05）。（表 4-6）

1.4 基线人群合并代谢异常及疾病情况比较

1.4.1 不同糖代谢状态组合并代谢异常及疾病情况比较（表 7）

表 7 基线不同糖代谢状态组合并代谢异常及疾病情况比较

	NGT	IFG	IGT	CGI	新诊断 T2DM	P 值
例数	863	68	110	50	94	
肥胖	418(48.4)	53(77.9)a	67(60.9)	40(80.0)a	74 (78.7) a	0.000
高血压	209(24.2)	33(48.5)a	61(55.5)a	32(64.0)a	69(73.4)a	0.000
血脂异常						
TC	282(32.7)	31(45.6)	58(52.7)a	25(50.0)	18(17.0)bcd	0.000
TG	250(29.0)	33(48.5)	54(49.1)a	32(64.0)a	55(58.5)	0.000
HDL-C	86(10.0)	10(14.7)	15(13.6)	8(16.0)	10(10.6)	
LDL-C	177(20.5)	22(32.4)	46(41.8)a	19(38.0)	15(16.0)c	0.000
高尿酸血症	54(6.3)	6(8.8)	11(10.0)	3(6.0)	11(11.7)	
MAU	152(17.6)	12(17.7)	34(30.9)	16(32.0)	34(36.2)a	0.000
肝功异常	76(8.81)	9(13.24)	8(7.27)	16(32.00)ac	21(22.34)	0.000
大血管病变	15(1.7)	2(2.9)	10(9.1)a	5(10.0)a	9(9.6)a	0.000
家族史	170(19.7)	12(17.7)	24(21.8)	9(18.0)	17(18.1)	

注：a-与NGT组相比，P<0.05;b-与IFG组相比,P<0.05;c-与IGT组相比，P<0.05;d-与CGI组相比，P<0.05;

糖耐量异常组、新诊断T2DM组较NGT组，肥胖、高血压、微量白蛋白尿、大血管患病率均显著增加（ $P<0.01$ ）。而合并糖尿病家族史情况在各组间并无统计学差异。本组新诊断T2DM患者TC及LDL-C水平较IGR人群出现统计学意义的下降。CGI组合并肥胖、高血压、血脂异常、微量白蛋白尿、肝功异常、大血管病变比例均高于单纯IFG或IGT人群，其中肝功异常比例升高具有统计学意义（ $P<0.01$ ）。

1.4.2 不同BMI指数合并代谢异常及疾病情况比较（表8）

表 8 基线不同 BMI 指数合并代谢异常情况比较				
BMI (kg/m ²)	<24 (%)	24-28 (%)	>28 (%)	P 值
n	444	541	304	
IGR	54 (12.2)	112 (20.7) a	64 (21.1) a	0.001
DM	49 (11.0)	92 (17.0) a	61 (20.1) a	0.002
血脂异常				
TC	75 (16.9)	177 (32.7) a	65 (21.4) b	0.000
TG	91 (20.5)	222 (41.0) a	162 (53.3) ab	0.000
LDL-C	48 (10.8)	91 (16.8) a	54 (17.8) a	0.009
HDL-C	8 (1.8)	26 (4.8) a	20 (6.6) a	0.004
高血压	90 (20.3)	182 (33.6) a	170 (55.9) ab	0.000
高尿酸血症	20 (4.5)	37 (6.8)	32 (10.5) a	0.006

注：a-与 BMI<24 组比较， $P<0.05$ ；b-与 BMI 在 24-28 组比较， $P<0.05$ 。

超重组IGR与DM的患病率分别为20.7%和17.0%，肥胖组分别为21.1和20.1%，显著高于正常体重人群（ $P<0.01$ ）。另外，超重或肥胖组人群高血压、血脂异常、高尿酸血症的患病率也明显高于正常体重组人群，差异具有明显统计学意义。

二、基线不同糖代谢状态组自然转归及其危险因素分析

1. 基线不同糖代谢状态人群自然转归情况比较

2010 年，683 例基线非糖尿病人群随访时共 22 例发展为 DM，DM 年转化率为 1.07%。NGT 人群进展到 IGR 的年转化率为 4.43%，进展到 DM 的年转化率为 0.24%；IGR 人群 DM 年转化率为 4.48%，其中 IFG/IGT 年转归率 10%，IGT 人群年转归率为 2.53%，IFG 人群年转归率为 3.51%。2012 年，349 例基线非糖尿病人群随访时共 35 例发展为 DM，DM 年转化率为 2.23%。NGT 人群进展到 IGR 的年转化率为 8.92%，进展到 DM 的年转化率为 1.27%；IGR 人群 DM 年转化率为 6.03%，其中 IFG/IGT 年转归率 10.37%，IGT 人群年转归率为 4.94%，IFG 人群年转归率为 4.68%。各组间进展到 DM 的年转化率比较，IFG/IGT 组>IGT 组或 IFG 组>NGT 组。（表 9）

表 9 不同糖代谢状态组不同随访时间转归情况比较

年份	2010 (683,%)					2012 (349,%)				
	NGT	IFG	IGT	CGI	DM	NGT	IFG	IGT	CGI	DM
基线	NGT	IFG	IGT	CGI	DM	NGT	IFG	IGT	CGI	DM
NGT	472 (85.97)	20 (3.64)	40 (7.29)	13 (2.37)	4 (0.73)	151 (54.12)	52 (18.64)	27 (9.68)	33 (11.83)	16 (5.73)
IFG	14 (36.84)	11 (28.95)	1 (2.63)	8 (21.05)	4 (10.53)	4 (21.05)	4 (21.05)	1 (5.26)	6 (31.58)	4 (21.06)
IGT	29 (43.94)	1 (1.52)	22 (33.33)	9 (13.64)	5 (7.58)	11 (30.56)	3 (8.33)	10 (27.78)	4 (11.11)	8 (22.22)
CGI	3 (10.00)	4 (13.33)	4 (13.33)	10 (33.33)	9 (30.00)	1 (6.67)	1 (6.67)	1 (6.67)	5 (33.33)	7 (46.67)

2.影响糖代谢转归危险因素分析

我们把随访中NGT转归为IGR或DM、IGR转归为DM作为终点事件，采用生存分析中Cox回归过程，分析基线为NGT或IGR人群最终糖代谢恶化的危险因素，这些危险因素包括性别、年龄、空腹及餐后2小时血糖、胰岛素水平、HbC1、HOMA-IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 、ISI、BMI（肥胖=2，超重=1，正常=0）、腰围、WHR、SBP（ $\geq 140\text{mmHg}=1$ ， $<140\text{mmHg}=0$ ）、DBP（ $\geq 90\text{mmHg}=1$ ， $<90\text{mmHg}=0$ ）、UA（异常=1，正常=0）、TC（异常=1，正常=0）、TG（异常=1，正常=0）、LDL-C（异常=1，正常=0）、HDL-C（异常=1，正常=0）、ALT（ $\geq 40\text{U/L}=1$ ， $<40\text{U/L}=0$ ）、BUN、Cr。统计时，HbC1、HOMA-IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 、ISI均取自然对数进行计算。

结果NGT转归为IGR或T2DM的危险因素主要是 FPG(OR=2.105，95%CI 1.326~3.343，P=0.002)、2hPG(OR=1.342，95%CI 1.150~1.565，P=0.000)、BMI(OR=1.289，95%CI 1.040~1.597，P=0.020)。由此，NGT组，肥胖人群相对于超重人群、超重人群相对于正常体重人群，IGR或DM发生风险比为1.289。IGR转归为T2DM与ALT(OR=2.535，95%CI 1.152~5.579，P=0.021)成正相关，与HbC1/IR（OR=2.941，95%CI 1.285~6.711，P=0.011）、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ （OR=1.462，95%CI 1.075~1.988，P=0.015）成负相关。肝功异常的IGR人群发生DM风险比为2.762。

三、随访期间不同糖代谢转归组胰岛细胞功能及各代谢指标变化情况

我们根据基线及随访中糖代谢状态的不同变化将随访人群分为4种转归类型进行研究：1、NGT-NGT-NGT组、NGT-NGT-IGR组、NGT-NGT-DM组；2、NGT-IGR-NGT

组、NGT-IGR -IGR 组、NGT-IGR -DM 组；3、IGR- NGT-NGT 组、IGR- NGT-IGR 组、IGR- NGT-DM 组；4、IGR- IGR-NGT 组、IGR- IGR -IGR 组、IGR- IGR -DM 组。分别比较各组胰岛细胞功能及各代谢指标变化情况（表 10-13 及图 3-6）。

在第 1 类转归中，即 NGT-NGT-NGT 组、NGT-NGT-IGR 组、NGT-NGT-DM 组，最终转归为 IGR 或 DM 组，较始终保持 NGT 组，HOMA-IR 与 HbC1/IR 在转归前约 1.5 年，就已经具有较为显著的统计学差异；但在其它转归类型中，最终糖代谢恶化人群基线或随访中并未出现明显具有统计学意义的差别。

基线 NGT 人群，随访中始终保持 NGT 的人群，平均腰围保持在 82cm 左右或以下，BMI 在 25kg/m^2 左右或以下，SBP 在 120-130mmHg 之间，而 NGT-NGT-DM 或 IGR 组腰围均超过 84cm，BMI 最终超过 27kg/m^2 ，另外，NGT-NGT-DM 组 SBP 显著升高，达到了 160mmHg。

基线 NGT 人群，在随访中曾出现过 IGR 阶段，最终糖代谢状态正常的人群，BMI 维持在 $24-25\text{kg/m}^2$ ，SBP 控制在 120mmHg 以下，DBP 控制在 70mmHg 以下，HDL-C 在 1.5mmol/L 或以上，且 TC 与 LDL-C 显著降低。最终仍保持 IGR 或变为 DM 人群，BMI 波动在 $26-28\text{kg/m}^2$ ，腰围曾发生过明显增加，达 88-90cm，SBP $\geq 125\text{mmHg}$ ， $\text{HDL-C} \leq 1.4\text{mmol/L}$ 。

基线 IGR 人群，在随访中曾转归为 NGT，最终仍保持 NGT 人群，BMI 维持在 25kg/m^2 及以下，腰围约在 80cm 或以下，WHR 在 0.9 或以下，SBP 常稳定在 127-128mmHg，DBP 维持在 80mmHg 以下，TG 保持在 1.8mmol/L 以下，HDL-C 在 $1.4-1.7\text{mmol/L}$ 。随访结束时为 IGR 或 DM 组人群，BMI 在 25kg/m^2 以上，DM 组呈直线上升，可达 30kg/m^2 ；腰围两组均值约在 85cm 或以上，且 DM 组可达 95cm；WHR 两组均可达 0.9-1.0 之间；SBP 可达 135mmHg 以上；DBP 在 DM 组直线升高，均值约在 80-90mmHg；TG 在 DM 组明显升高，超过 2mmol/L ；HDL-C 在 DM 组直线下降到 1.2mmol/L 以下。

基线 IGR 人群，最终为 NGT 或 IGR 人群，腰围均降到 85cm 以下，SBP 在 130mmHg 以下，DBP 在 72mmHg 左右，LDL-C 在 3mmol/L 以下，NGT 组 TC 直线下降，可达 4.8mmol/L 左右，IGR 组则呈升高趋势，达 5.5mmol/L 左右。最终转归为 DM 组腰围接近 90cm，SBP 可达 140mmHg，DBP 在 80 mmHg，TC 波动在 $5-5.4\text{mmol/L}$ ，LDL-C 在 3mmol/L 以上。

表10 NGT-NGT-NGT组、NGT-NGT-IGR组、NGT-NGT-DM组不同随访时间胰岛细胞功能及各代谢指标变化情况比较

	2012 年			2010 年			2007 年		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
N	145	90	9	145	90	9	145	90	9
AGE(year)	-	-	-	-	-	-	52.00±1.2	51.3±1.5	54.3±4.9
FPG (mmol/L)	5.1±0.3	5.7±0.3a	5.9±1.0a *	4.7±0.3	5.0±0.4a	5.1±0.5a *	4.7±0.0	4.9±0.1a	4.7±0.2 *
2hPG (mmol/L)	6.5±0.7	8.2±1.4a	12.2±1.5ab *	5.9±0.9	6.3±0.8a	6.8±0.9a *	5.2±0.1	5.9±0.1a	5.8±0.5 *
FINS▲(mU/L)	8 (6-12)	11 (8-17)	9 (8-11)	7 (6-12)	8 (5-12) a	8 (5-10) #	6 (4-7)	7 (5-9) a	5 (4.6-5.3) #
2hINS▲(mU/L)	51 (29-88)	77 (39-144) a	113 (47-208) *	44 (29-64)	43 (34-89) a	90 (29-116) #	26 (14-45)	34 (19-53)	24 (21-55)
HbC1	4.8±0.6	4.6±0.7	4.5±0.5	4.8±0.6	4.8±0.5	4.6±0.3	4.6±0.1	4.6±0.1	4.7±0.2
HOMA-IR	0.7±0.6	1.0±0.6a	1.0±0.7 #	0.5±0.4	0.7±0.5a	0.7±0.4a #	0.4±0.0	0.5±0.0	0.2±0.1
HbC1/IR	4.0±0.3	3.6±0.2a	3.5±0.7a *	4.4±0.4	4.1±0.3a	4.1±0.4a *	4.5±0.1	4.3±0.1a	4.5±0.2 #
ISI	- 3.9±0.6	- 4.1±0.6a	- 4.1±0.7 #	- 3.5±0.5	- 3.8±0.6a	- 3.6±0.6 *	- 3.3±0.1	- 3.5±0.1a	- 3.3±0.2 #
△	3.8±1.0	3.6±0.9	2.8±1.0a	3.7±0.8	4.0±1.0	3.8±1.3	3.3±0.1	3.4±0.2	4.0±0.6
△/IR	3.1±1.0	2.7±1.0a	1.8±0.6a *	3.4±0.8	3.3±0.9	3.3±0.8	3.2±0.1	3.0±0.2	3.8±0.6
BMI(kg/m ²)	25.3±3.5	27.2±4.2a	27.6±2.3 #	24.2±3.1	25.8±4.0a	24.2±4.8 #	24.7±0.3	26.2±0.4a	25.4±1.4 #
腰围(cm)	79.6±8.0	84.1±8.7a	85.5±5.3 *	82.8±9.9	86.7±11.0a	84.0±14.4 #	81.0±1.0	85.2±1.2a	79.5±4.0 #
WHR	0.90±0.1	0.92±0.0a	0.94±0.1 *	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.8±0.0	0.9±0.0	0.9±0.0
SBP(mmHg)	126.8±15	128.1±13	164.0±28ab *	120.0±15	123.4±16	132.0±45	122.1±2	125.8±2	114.0±7
DBP(mmHg)	74.4±8.7	73.3±9.2	78.5±16.8	78.1±11.0	80.4±11.0	75.0±12.8	75.7±1.1	76.8±1.3	65.8±4.4ab #
TC (mmol/L)	5.4±1.0	5.4±1.2	5.1±1.4	4.8±0.8	4.8±0.9	5.0±0.9	4.9±0.1	5.0±0.1	4.8±0.4
TG (mmol/L)	1.4±0.8	1.7±0.9	1.4±0.7	1.6±1.3	1.7±1.2	1.3±0.7	1.6±0.1	1.8±0.2	1.2±0.5
HDL-C (mmol/L)	1.5±0.3	1.3±0.3a	1.7±0.3 #	1.3±0.2	1.3±0.3	1.5±0.4b	1.5±0.0	1.4±0.0	1.7±0.1b #
LDL-C (mmol/L)	3.3±0.9	3.4±0.9	2.9±1.3	2.8±0.8	2.8±0.9	2.9±0.8	2.8±0.1	2.9±0.1	2.7±0.3
ALT(U/L)	23.9±25.2	25.1±12.6	21.8±10.6	18.5±8.7	25.6±28.1a	28.5±26.3 #	22.6±1.8	21.8±2.2	20.7±7.4
Cr (umol/L)	63.6±14.1	66.7±14.7	74.2±18.9	61.9±13.9	63.6±13.5	60.0±13.6	64.0±1.4	63.4±1.8	68.3±5.8

注: 1-NGT-NGT-NGT 组, 2-NGT-NGT-IGR 组, 3-NGT-NGT-DM 组; a-与 1 组相比, P<0.05;b-与 2 组相比, P<0.05. # -P<0.05; * -P<0.01. ▲为四分位距表示法

表11 NGT-IGR-NGT组、NGT-IGR-IGR组、NGT-IGR-DM组不同随访时间胰岛细胞功能及各代谢指标变化情况比较

	2012 年			2010 年			2007 年		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
N	6	22	7	6	22	7	6	22	7
AGE(year)	-	-	-	-	-	-	52.8±7.3	59.1±19.2	49.6±17.5
FPG (mmol/L)	5.1±0.1	5.7±0.5a	6.5±0.6ab *	5.1±0.6	5.3±0.6	5.6±0.3	5.0±0.4	4.9±0.4	4.9±0.3
2hPG (mmol/L)	6.9±0.9	8.6±1.5a	13.3±1.1ab *	8.0±1.2	8.7±1.4	9.32±0.5	6.1±0.7	6.6±1.1	5.7±1.3
FINS▲(mU/L)	6(5.7-6.9)	10(7-15)	14(12.4-14.4)	10(8-13)	9(8-14)	13(8-18)	5(4-7)	6(4-7)	7(6-12)
2hINS▲(mU/L)	33(25-46)	74(43-97)	123(107-134)ab *	66(39-96)	83(58-160)	128(91-171)	25(18-30)	38(18-51)	43(32-94)
HbC1	4.4±0.3	4.6±0.6	4.4±0.5	5.0±0.6	4.8±0.6	4.7±0.4	4.4±0.4	4.5±0.6	4.6±0.6
HOMA-IR	0.4±0.3	1.0±0.6	1.3±0.8a	0.9±0.1	1.0±0.5	1.1±0.6	0.4±0.4	0.4±0.3	0.6±0.4
HbC1/IR	4.0±0.1	3.6±0.4a	3.2±0.3ab *	4.1±0.5	3.9±0.5	3.7±0.2	4.2±0.4	4.2±0.4	4.2±0.3
ISI	- 3.6±0.3	- 4.1±0.6	- 4.4±0.8a *	- 4.0±0.1	- 4.0±0.7	- 4.2±0.6	- 3.3±0.5	- 3.38±0.5	- 3.6±0.5
△	3.1±1.0	2.9±1.3	2.8±0.3	3.3±0.4	3.4±0.7	3.4±0.5	2.6±0.9	3.0±0.9	4.1±0.9ab #
△/IR	2.6±1.0	1.9±1.3	1.5±0.7	2.4±0.5	2.6±0.4	2.3±0.9	2.3±1.3	2.8±0.7	3.6±0.8a #
BMI(kg/m ²)	24.4±2.1	26.6±3.9	26.7±5.4	24.3±4.1	27.1±3.9	28.6±7.8	25.0±4.0	26.5±3.6	27.8±6.7
腰围(cm)	80.0±5.0	83.1±7.6	81.4±10.6	83.0±3.6	89.4±12.0	90.25±18.3	86.4±14.1	84.8±11.4	88.6±15.5
WHR	0.91±0.0	0.92±0.1	0.90±0.1	0.8±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1
SBP(mmHg)	116.2±6	126.6±14	125.8±11	124.7±45	128.2±18	123.8±15	111.6±12	124.4±19	130.6±23
DBP(mmHg)	65.4±15.5	73.9±8.4	72.4±13.0	82.0±24.3	82.0±10.4	81.8±14.8	73.2±5.8	76.3±8.1	75.6±13.7
TC (mmol/L)	5.4±0.5	5.3±0.9	5.2±0.8	5.8±1.0	5.0±1.0	5.4±1.2	5.8±1.0	5.1±1.1	4.6±1.2
TG (mmol/L)	1.4±0.89	1.61±0.76	1.52±0.71	1.68±0.79	1.86±0.93	1.75±0.86	2.14±0.95	2.07±0.93	1.24±0.47
HDL-C (mmol/L)	1.8±0.4	1.4±0.5	1.3±0.3	1.5±0.2	1.2±0.2	1.2±0.2	1.7±0.4	1.3±0.3a	1.4±0.3 #
LDL-C (mmol/L)	3.0±0.8	3.3±0.7	3.3±0.9	3.6±0.8	3.0±0.8	3.4±1.1	3.1±0.7	3.1±0.9	2.8±1.0
ALT(U/L)	19.0±6.4	28.4±18.1	33.0±25.5	15.3±4.7	30.3±20.3	44.0±37.7	19.6±19.1	24.1±19.2	25.7±6.8
Cr (umol/L)	66.08±7.5	62.4±11.5	71.1±17.7	76.7±28.1	57.2±9.9a	63.8±9.0 #	72.9±9.4	61.4±8.5a	73.3±13.8a #

注: 1-NGT-IGR-NGT 组, 2-NGT-IGR-IGR 组, 3-NGT-IGR-DM 组; a-与 1 组相比, P<0.05; b-与 2 组相比, P<0.05. # -P<0.05; * -P<0.01.

▲为四分位距表示法

表12 IGR-NGT-NGT组、IGR-NGT-IGR组、IGR-NGT-DM组不同随访时间胰岛细胞功能及各代谢指标变化情况比较

	2012 年			2010 年			2007 年		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
N	9	13	4	9	13	4	9	13	4
AGE(year)	-	-	-	-	-	-	57.9±9.0	59.7±11.3	44.3±11.2b
FPG (mmol/L)	5.2±0.2	5.8±0.6	7.0±1.5ab *	4.8±0.5	5.2±0.3	5.0±0.3	5.3±0.5	5.3±0.5	5.4±0.5
2hPG (mmol/L)	6.5±0.6	9.1±1.2a	13.2±1.7ab *	6.6±1.0	6.0±0.7	5.9±1.2	7.8±1.1	8.3±1.1	7.2±2.0
FINS▲(mU/L)	7(5-9)	13(7-16)a	13(11-17)	7(5-8)	9(7-9)	13(10-14)	6(4-9)	6(5-8)	11(8-12)
2hINS▲(mU/L)	51(35-62)	98(78-116)a	102(70-103) #	72(32-98)	57(40-69)	34(27-53)	48(40-72)	68(57-93)	115(81-116)
HbC1	4.4±0.3	4.6±0.4	4.4±0.1	4.7±0.5	4.6±0.3	4.8±0.6	4.4±0.4	4.3±0.5	4.6±0.7
HOMA-IR	0.5±0.3	1.0±0.4a	1.4±0.5a #	0.6±0.5	0.7±0.3	0.8±0.5	0.6±0.4	0.4±0.3	0.8±0.4
HbC1/IR	4.0±0.2	3.6±0.3a	3.0±0.6ab *	4.3±0.5	4.0±0.3	4.1±0.2	3.9±0.4	3.9±0.5	3.8±0.3
ISI	- 3.6±0.3	- 4.1±0.4a	- 4.5±0.5a #	- 3.5±0.7	- 3.7±0.4	- 3.9±0.5	- 3.5±0.5	- 3.5±0.3	- 3.9±0.4
△	3.5±0.7	3.4±0.5	2.0±1.1ab #	3.5±0.9	4.6±1.5	4.0±0.3	3.7±2.0	3.2±1.0	3.8±0.5
△/IR	3.1±0.6	2.4±0.5	0.6±1.6ab *	3.1±0.8	4.0±1.5	3.3±0.7	3.3±2.0	2.9±0.9	3.0±0.8
BMI(kg/m ²)	23.1±2.7	26.2±2.5	30.3±4.1a #	23.8±2.7	25.7±2.3	27.4±4.4	24.8±4.4	26.6±2.7	25.7±1.3
腰围(cm)	77.7±4.3	84.1±4.3	96.0±19.8a #	81.4±9.3	88.5±7.5	99.3±15.0a #	80.6±10.5	90.2±7.6a	82.7±3.5
WHR	0.90±0.0	0.94±0.0	1.02±0.1a #	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.0
SBP(mmHg)	128.7±12	135.3±22	138.5±8	128.1±24	121.8±16	122.0±25	127.0±26	127.6±18	127.7±14
DBP(mmHg)	75.2±6.4	77.4±10.7	89.0±9.9	77.0±11.9	75.5±8.5	84.7±20.2	72.7±13.3	77.6±12.3	78.3±6.1
TC (mmol/L)	6.1±1.1	5.5±1.0	5.5±0.3	5.3±0.7	4.6±0.6	4.2±0.9a #	5.6±0.9	5.1±0.6	4.3±0.7a
TG (mmol/L)	1.3±0.3	1.7±0.6	2.6±0.9ab #	1.4±0.5	1.8±0.8	1.3±0.4	1.8±0.8	2.1±1.1	1.1±0.4
HDL-C (mmol/L)	1.7±0.3	1.5±0.5	1.2±0.1	1.4±0.2	1.2±0.3	1.2±0.2	1.7±0.4	1.4±0.4	1.3±0.2
LDL-C (mmol/L)	3.9±1.1	3.4±0.8	3.5±0.1	3.3±0.8	2.6±0.6	2.5±0.7	3.3±0.9	3.0±0.6	2.5±0.6
ALT(U/L)	20.3±6.6	21.6±7.9	19.9±7.6	18.0±5.7	16.6±8.5	18.0±3.6	23.8±17.4	20.3±9.8	22.8±15.5
Cr (umol/L)	66.1±8.4	72.1±14.5	68.2±25.9	65.9±17.9	64.9±11.1	68.7±9.8	62.3±12.0	70.7±11.5	61.2±9.9

注: 1-IGR-NGT-NGT 组, 2-IGR-NGT-IGR 组, 3-IGR-NGT-DM 组; a-与 1 组相比, P<0.05;b-与 2 组相比, P<0.05. # -P<0.05; * -P<0.01.

▲为四分位距表示法

表13 IGR-IGR-NGT组、IGR-IGR-IGR组、IGR-IGR-DM组不同随访时间胰岛细胞功能及各代谢指标变化情况比较

	2012 年			2010 年			2007 年		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
N	7	22	15	7	22	15	7	22	15
AGE(year)	-	-	-	-	-	-	49.3±5.6	55.5±17.3	58.0±17.1
FPG (mmol/L)	5.3±0.3	6.1±0.7	7.0±0.8ab *	5.0±0.3	5.7±0.5	5.7±0.7a	4.9±0.4	5.6±0.8	5.7±0.6a
2hPG (mmol/L)	7.1±0.2	9.0±1.1	12.1±2.3ab *	9.0±1.0	8.7±1.2	9.0±1.4	8.7±1.3	8.1±1.3	8.9±1.1
FINS▲(mU/L)	13(10-14)	13(8-18)	14(12-18)	10(9-11)	7(5-15)	11(7-13)	7(6-8)	7(6-9)	7(6.7-8.4)
2hTNS▲(mU/L)	80(60-123)	78(46-128)	122(77-167)	60(56-67)	76(60-114)	100(57-155)	75(65-86)	55(45-110)	54(34-90)
HbC1	4.8±0.2	4.4±0.8	4.7±0.5	4.9±0.4	4.5±0.6	4.5±0.5	4.7±0.3	4.3±0.6	4.3±0.5
HOMA-IR	1.0±0.5	1.0±0.7	1.6±0.3b	0.8±0.3	0.9±0.6	0.9±0.5	0.5±0.3	0.6±0.4	0.6±0.4
HbC1/IR	3.8±0.3	3.4±0.4	3.1±0.4a #	4.1±0.3	3.6±0.3	3.6±0.5	4.2±0.4	3.8±0.6	3.6±0.4a
ISI	- 4.1±0.5	- 4.1±0.7	- 4.7±0.3b	- 3.9±0.3	- 4.0±0.6	- 4.0±0.5	- 3.6±0.3	- 3.7±0.4	- 3.8±0.4
△	3.7±0.9	3.2±0.8	3.4±1.1	2.6±0.5	3.4±0.6a	3.4±0.6a #	2.9±0.5	3.2±0.7	2.7±0.9
△/IR	2.6±0.4	2.2±0.6	1.8±1.2	1.8±0.7	2.5±0.7	2.5±0.7	2.5±0.4	2.6±0.6	2.1±0.8b
BMI(kg/m ²)	27.2±2.3	25.2±3.3	28.9±3.9b #	25.9±1.5	24.4±3.7	27.4±3.6b	26.1±2.9	25.1±3.5	26.4±7.0
腰围(cm)	83.0±6.2	82.8±7.1	89.2±9.8	84.8±5.3	84.0±10.5	88.9±10.8	85.8±5.7	83.8±11.6	92.1±8.7b
WHR	0.95±0.0	0.93±0.1	0.95±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1
SBP(mmHg)	127.7±4	128.5±16	142.4±17b	124.0±13	126.0±16	132.0±15	132.5±14	133.6±16	135.4±14
DBP(mmHg)	71.7±14.5	72.6±8.3	79.3±12.4	83.5±7.0	82.8±7.0	84.1±12.0	76.8±6.0	83.2±9.1	80.5±10.4
TC (mmol/L)	4.8±0.6	5.5±0.9	5.3±1.1	5.3±0.3	4.8±0.7	5.4±0.7b	5.5±1.3	5.1±0.9	5.1±0.8
TG (mmol/L)	2.0±1.2	2.9±2.8	2.0±1.2	3.0±1.9	2.3±2.0	2.7±2.0	4.7±5.3	2.2±1.7	2.4±2.0
HDL-C (mmol/L)	1.1±0.3	1.4±0.5	1.3±0.3	1.2±0.2	1.2±0.2	1.1±0.1	1.4±0.1	1.4±0.3	1.2±0.2
LDL-C (mmol/L)	2.8±0.8	3.1±0.6	3.3±0.9	2.7±0.6	2.5±0.8	3.0±0.9	2.4±0.6	3.1±0.7	3.1±0.7
ALT(U/L)	37.9±26.0	28.7±37.4	26.3±14.1	26.0±13.6	17.5±8.3	31.3±19.6b	25.5±9.5	17.8±6.4	23.9±15.8
Cr (umol/L)	70.9±14.9	70.6±9.8	78.7±22.8	56.8±14.0	66.4±11.3	67.5±12.3	62.5±16.8	66.5±11.2	69.9±19.1

注: 1-IGR-IGR-NGT 组, 2-IGR-IGR-IGR 组, 3-IGR-IGR-DM 组; a-与 1 组相比, P<0.05;b-与 2 组相比, P<0.05. # -P<0.05; * -P<0.01.

▲为四分位距表示法

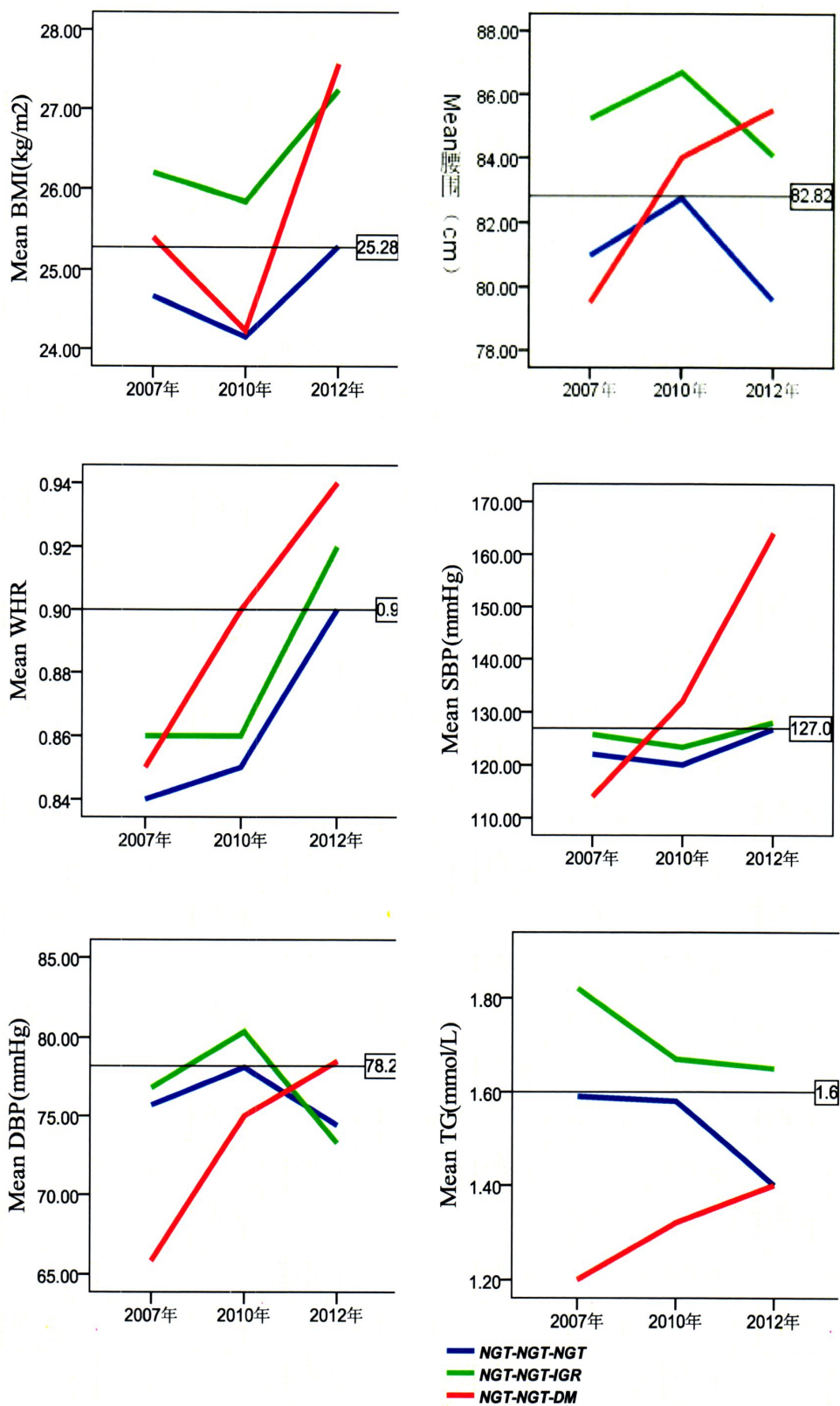
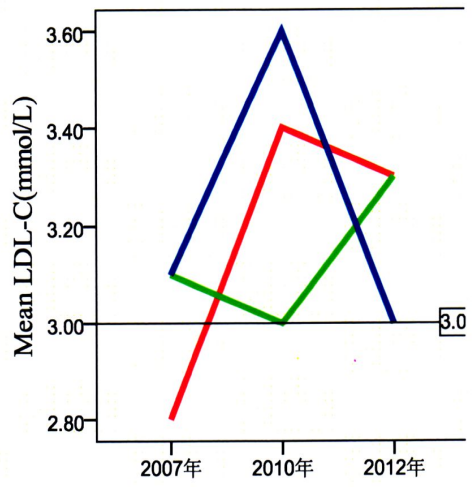
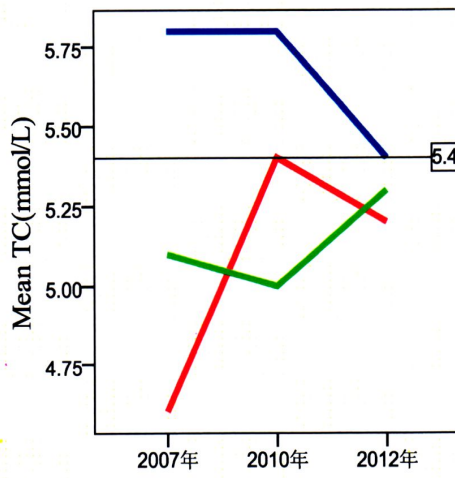
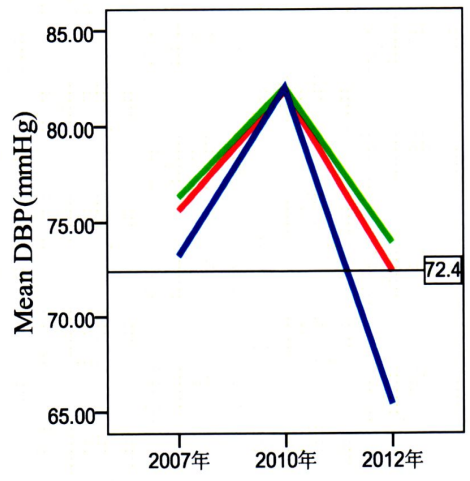
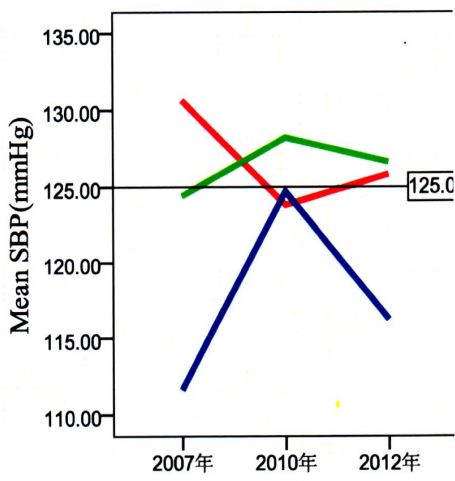
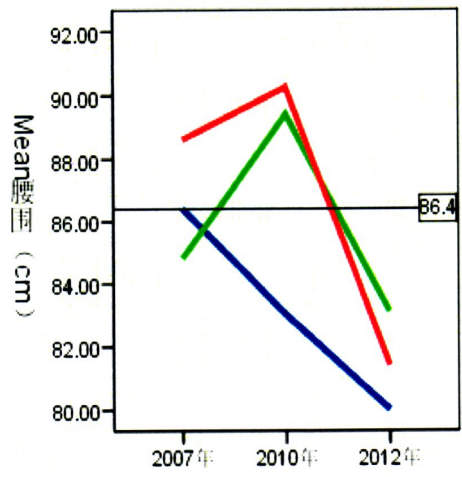
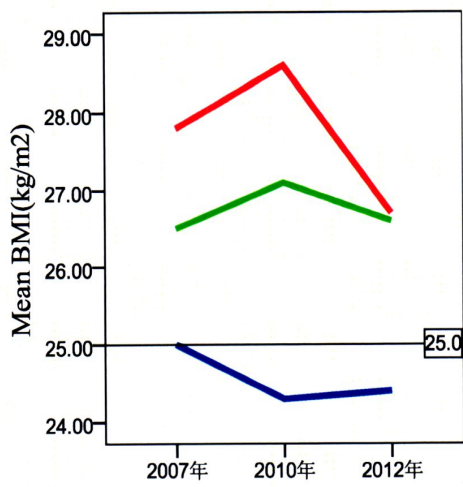


图 5 NGT-NGT-NGT 组、NGT-NGT-IGR 组、NGT-NGT-DM 组不同随访时间主要代谢指标变化情况比较



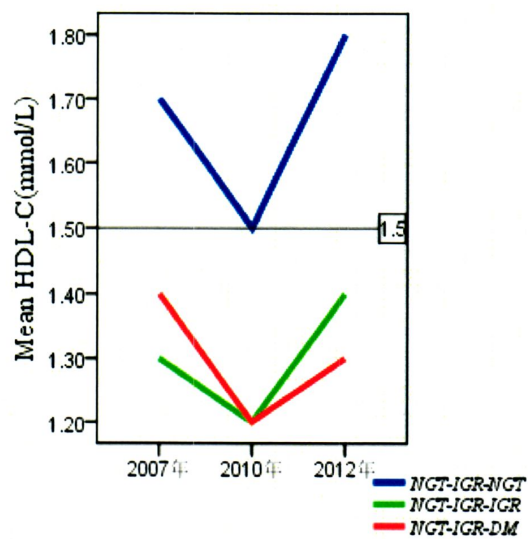
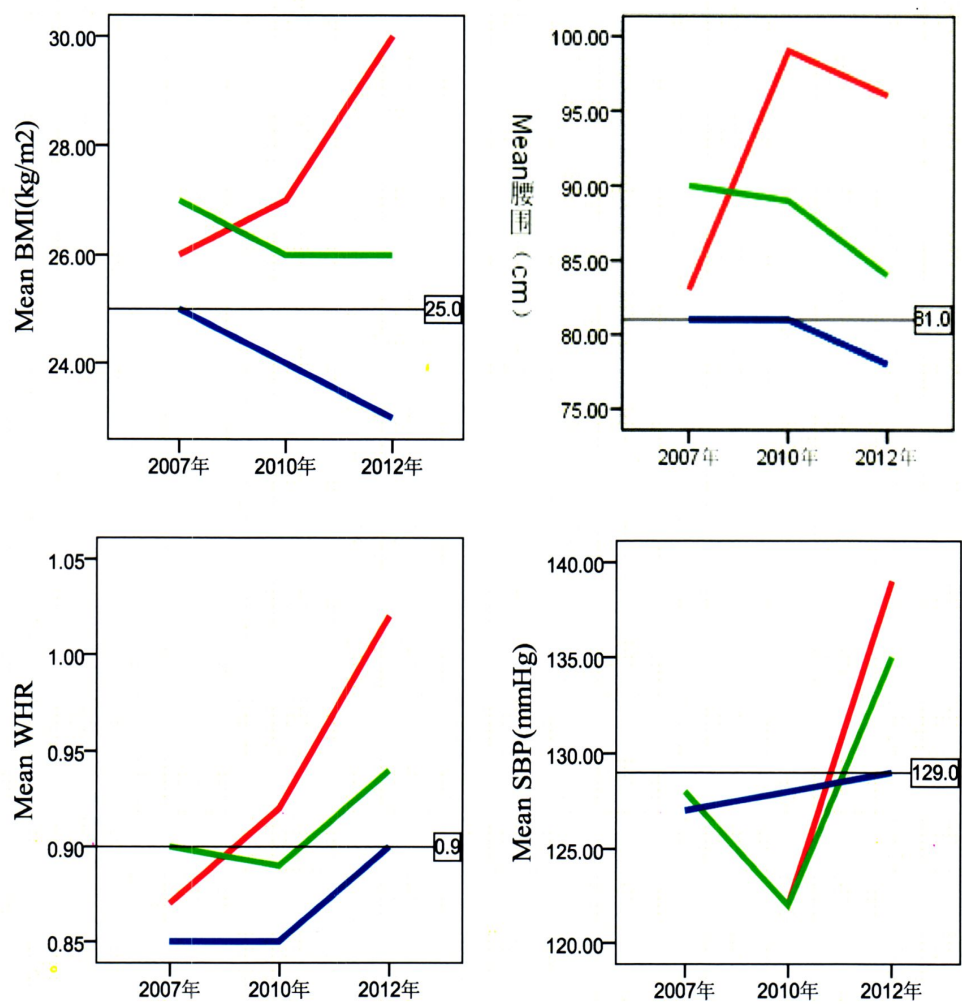


图6 NGT-IGR-NGT 组、NGT-IGR-IGR 组、NGT-IGR-DM 组不同随访时间主要代谢指标变化情况比较



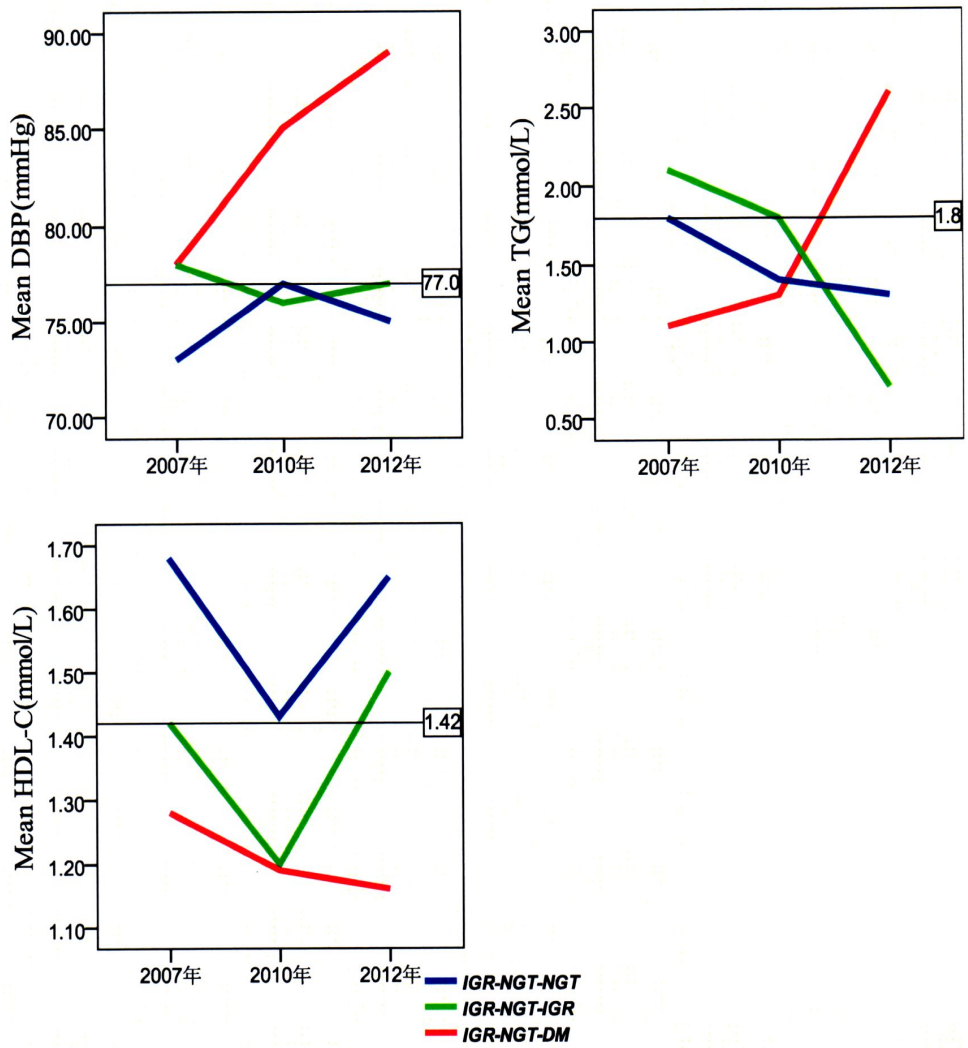
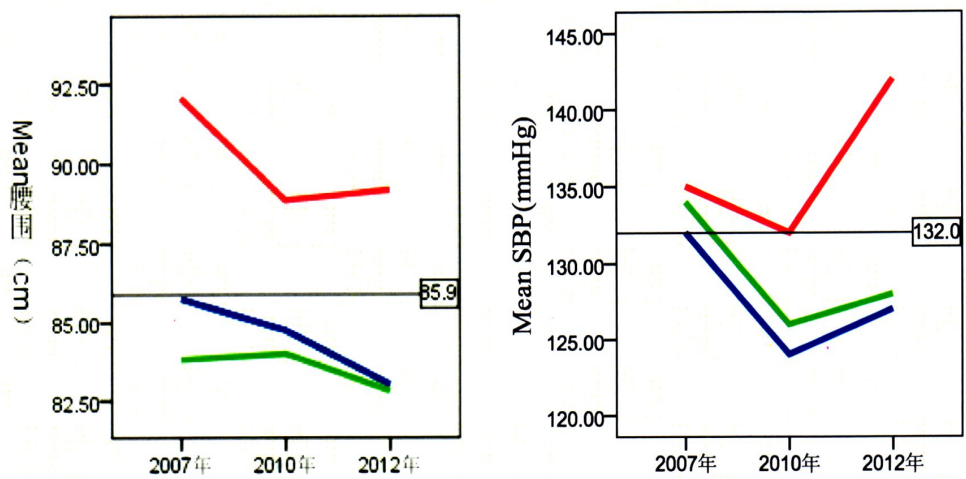


图 7 IGR-NGT-NGT 组、IGR-NGT-IGR 组、IGR-NGT-DM 组不同随访时间主要代谢指标变化情况比较



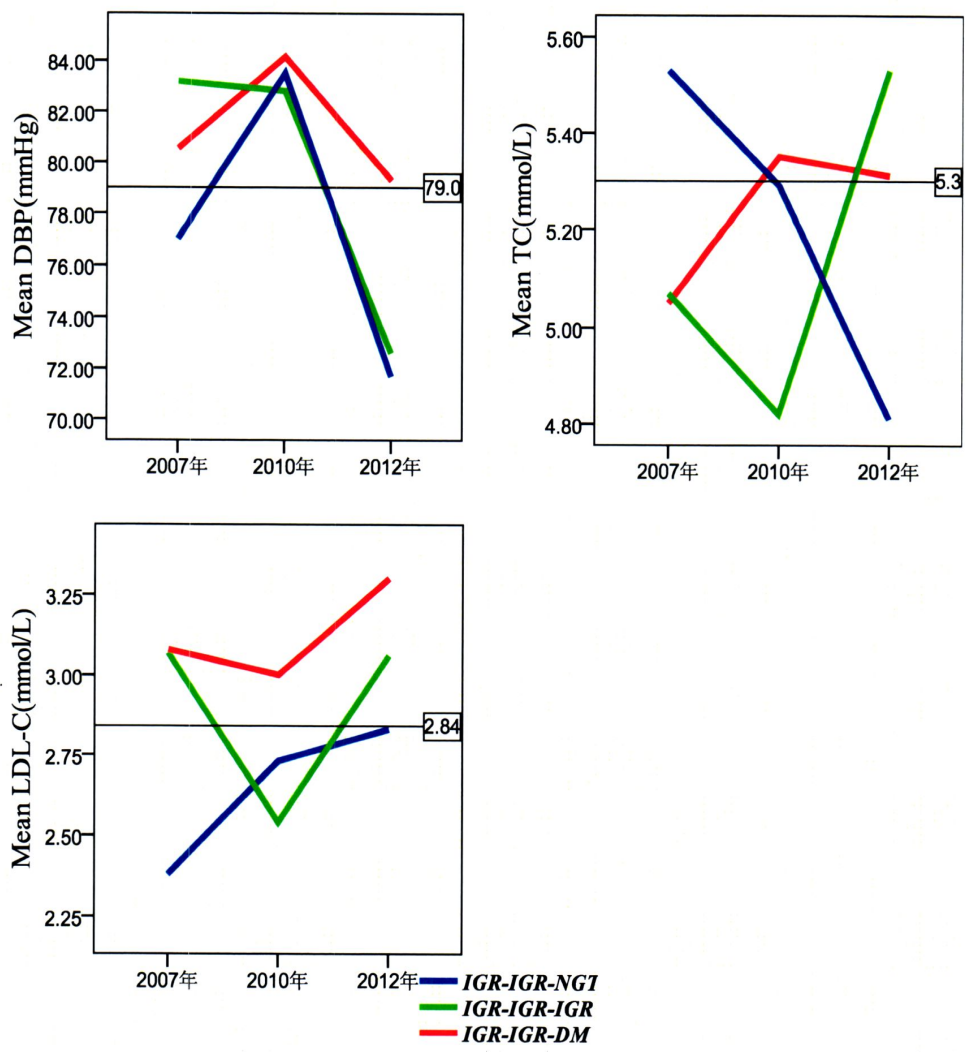


图 8 IGR-IGR-NGT 组、IGR-IGR-IGR 组、IGR-IGR-DM 组不同随访时间主要代谢指标变化情况比较

讨 论

美国糖尿病协会和世界卫生组织 (WHO)诊断标准中, 将 IFG 与 IGT 合称为“糖调节受损”, IFG 反映基础状态下的血糖调节功能受损, IGT 反映糖负荷后的血糖调节功能受损, IFG、IGT 或两者的混合称为糖尿病前期状态, 是人体处于糖代谢紊乱状态的早期阶段, 此阶段为可逆阶段, 早期采取适当的干预措施, 可阻止和延缓其转归为 DM, 降低 DM 的发病率。有研究根据糖尿病进展中胰岛细胞数目、表型、和胰岛细胞功能, 将糖代谢恶化的过程分为 5 个阶段^[20]: 1、代偿期: 由于胰岛素抵抗或者胰岛细胞数目减少, 胰岛素释放增加以维持正常的血糖水平。这个阶段糖刺激胰岛素释放增加, 胰岛功能尚可。2、当血糖开始升高, 到达 5-6.5mmol/L 时, β 细胞数目减少, 功能受损, 表现为糖刺激胰岛素分泌减少和胰岛细胞分化能力降低。3、胰岛功能早期失代偿的不稳定期, 血糖相对快速升高。4、胰岛功能进一步损害发展为糖尿病。5、严重失代偿阶段, β 细胞数目明显减少, 可发生酮症。在 DM 发生前, 不同的糖代谢状态可以相互转化。这些阶段的阐述有助于我们了解糖尿病进展或缓解的病理生理机制, 为糖尿病预防应重点关注糖尿病前期状态人群提供了理论依据。

1、基线不同糖代谢状态组临床特征及胰岛细胞功能和胰岛素抵抗情况比较

在我国, 新诊断 T2DM 以单纯餐后高血糖多见, IGR 人群中, 同样 IGT 所占比例最高。贾伟平等对上海社区人口调查结果显示 IGR 人群中, IFG 仅占 1.7%, IGT 比例占到 8.8%^[21]。本组社区人群 IGR 患病率约为 21%, 分布比例为 IGT>IFG>IFG/IGT, 分别为 8.47%、5.23%、3.85%。IGR 阶段, 合并代谢异常的比例、大小血管病变的风险及患病率已经开始增加。我国有报道 IGR 人群心脑血管事件的相对风险是 NGT 人群的 2.11 倍^[8], IGR 人群中 8%存在糖尿病视网膜病变^[22]。国外数据显示 7.9%的 IGR 人群存在糖尿病视网膜病变^[23], 10%-18%的糖尿病人在诊断时就已经存在神经病变^[24], 与 NGT 人群相比, IGR 人群发生神经病变的几率要高出 3 倍^[25], 发生慢性肾脏病变的风险亦增加 65%^[26]。本研究对基线 1299 名自然人群按不同糖代谢状态分组调查结果显示, IGR 人群较 NGT 人群已经出现明显的胰岛素抵抗及胰岛素释放指数的降低, 腰围、腰臀比、SBP、DBP、UA、TC、LDL-C 等代谢危险因素也出现具有统计学意义的改变。CGI 组基线 BMI、腰围、WHR、血压、UA、血脂等水平与新诊断 T2DM 组患者并无差别 ($P<0.05$)。IFG、IGT、CGI 各组肥胖的患病率分别为 77.9%、60.9%、80%, 高血压的患病率分别为 48.5%、55.5%、64%, 大血管病变的患病率分别为 2.9%、9.1%、

10%，较 NGT 组均显著增加。

从 IFG、IGT 到糖尿病的转变过程中胰岛素抵抗（IR）和胰岛细胞功能衰竭对于高血糖的产生起很重要的作用，对此各国学者都有较统一的认识。IR 分为肝脏 IR 和外周组织 IR,常用的 HOMA-IR 是反应肝脏 IR 的指标。评价胰岛 β 细胞功能的方法较多^[27]，本研究根据现有随访资料数据，计算 HBCI 和 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ ，对胰岛 β 细胞功能进行评估，其中 HBCI 主要反映基础状态的胰岛分泌功能， $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 主要反映糖负荷后的胰岛分泌功能，为了排除 IR 对胰岛细胞分泌功能的影响，我们用 IR 进行了校正。IGR 组相对于 NGT 组、新诊断 T2DM 组相对于 IGR 各组，HBCI/IR、 Δ /IR 已经出现具有统计学意义的降低，HOMA-IR 则显著增高（ $P<0.05$ ）。另外，IFG 组与 IGT 组的 IR 与胰岛细胞功能存在差别，IFG 主要表现为肝脏的 IR 及空腹状态下的胰岛素分泌缺陷，而 IGT 主要与外周骨骼肌的 IR 和糖负荷后的胰岛素分泌功能受损相关。本研究中 HOMA-IR 比较，IFG>IGT；HBCI/IR 比较，IFG<IGT； Δ /IR 比较，IFG>IGT。

2、NGT、IGR 人群糖代谢转归特点及其相关危险因素探讨

表 14 国内外关于非糖尿病人群不同糖代谢状态自然转归情况文献复习

地区	随访非	年龄(y)	随访时间(y)	年转归率(%/y)			
	DM 人数 (n/N)			总-DM	NGT-IGR	NGT-DM	IGR-DM
国内							
上海浦东 ^[7]	965/1953	≥40	3—4	6.17	9.50	4.4	20.2
上海华阳 ^[8]	1292/1704	≥40	3—5	1.55	—	0.97	6.97
上海平凉 ^[9]	885	15-74 (57±12)	2	2.45	15.40	0.95	4.17
北京石景山							
古城 ^[10]	921/1577	58.8±9.5	6	1.9	3.47	1.01	3.76
苹果园	371/1091	50.7±11.3	4.5	2.23	8.92	1.27	6.03
(本研究)		(20-86)					
国外							
美国 ^[11]	1677	45-74	7.8	—	—	2.93	8.26
伊朗 ^[12]	3795/5114	42	6	1.04	—	0.48	4.12
西班牙 ^[13]	630/905	30-75	6.3	1.1	—	0.5	3.7

要预测未来糖尿病流行趋势及将会对人类社会造成的负担，我们首先要明确其

转归情况。糖尿病患病率在逐年提高、发病风险随着时间也在变化着、有关糖尿病新的诊断标准的提出等等都迫切要求我们对糖尿病转归情况进行研究。自然状态下,糖代谢恶化的过程是从NGT到IGR再发展为DM。关于非糖尿病人群(未予干预)糖代谢转归的报道近几年逐渐增多。根据报道,每年大约有1-6%的非糖尿病人群转为糖尿病患者,其中NGT-DM年转归率约为1-4%, IGR-DM年转归率约为4-20% (表14)。造成转归率不同的原因应该是多方面的,包括糖代谢状态诊断标准不同、基线人群一般情况和代谢特征的差异、研究开始的时间早晚、随访时间长短、种族差异等。

在大多数情况下, IGR 人群最早表现为胰岛素抵抗。疾病初始阶段, 胰岛素释放增加以代偿胰岛素抵抗, 但是早期急性胰岛素分泌时相已经受损^[28], 而且急性胰岛素分泌时相 AIR 的变化决定着不同糖代谢状态人群后期血糖的变化^[29]。目前较多的研究证明糖尿病发病前期血糖升高过程并不是逐渐变化, 而是在糖尿病诊断前有一个急剧升高的变化过程^[30-32]。血糖的急剧变化从侧面反映出胰岛细胞功能亦可能存在同样的变化趋势, 说明在糖尿病发生过程中, 胰岛细胞功能已经明显受损。

为了明确在发展为 2 型糖尿病的过程中, 空腹、餐后血糖以及胰岛素敏感性和胰岛素释放的变化特点, 一项大型的前瞻性队列研究^[33]应运而生。该研究纳入 6538 人, 基线均为代谢指标正常的非糖尿病中年人群, 随访 13 年, 共 505 名新发糖尿病患者。描述记录糖尿病发病前或是实验结束前空腹和餐后 2h 血糖水平、HOMA 模型评估胰岛素敏感性和胰岛细胞功能变化。结果发现未发展为糖尿病的所有个体代谢指标均为适度的线性变化。相比之下, 发展为糖尿病的人群在诊断该病前的 13 年, 空腹和餐后血糖、胰岛素释放水平较高, 胰岛素敏感性就开始下降。新发糖尿病人群, 在诊断前的 3-6 年, 空腹和餐后血糖就会有快速升高; 胰岛素敏感性在诊断前 5 年就开始急剧下降; 胰岛细胞功能在诊断前 3-4 年之间显示升高, 但随后便开始下降。新发糖尿病人群与对照组相比, 胰岛素敏感性在试验结束前的 5-13 年就开始以每年约 1% 的速度下降, 两组相比差异无统计学意义。而在最后 5 年, 新发糖尿病组该指标以每年近 3% 的速度下降。2 组胰岛 β 细胞释放指数值在试验结束前的 4-13 年为一直线, 但是在糖尿病发病前 3-4 年间, 该指标陡然升高, 可达 $92.6 \pm 2.5\%$, 随后又骤然下降达 $62.4 \pm 2.3\%$ 。新发糖尿病患者早期空腹、餐后血糖长期在正常范围, 随后急剧升高, 最终发展为糖尿病, 在这个过程中胰岛功能明显受损。该研究进一步证实了糖尿病发病的分阶段学说。即早期胰岛素释放增加来代偿胰岛素抵抗从而使血糖在较长一段时间保持稳定。

从正常糖耐量到糖耐量异常的变化过程中,胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能减退共同起着重要作用。本组研究结果显示 NGT-IGR 或 DM 的危险因素主要是血糖水平与 BMI, 超重或肥胖人群发生 DM 的风险是正常体重人群的 1.289 倍。IGR 人群进展为 DM 主要与肝功异常和胰岛细胞功能受损有关。基线肝功超过正常参考值上限的 IGR 人群发生糖尿病风险 OR 比为 2.762。

肥胖增加胰岛素抵抗,而且与不同糖代谢状态无关。在正常人群,胰岛 β 细胞为对抗胰岛素抵抗会释放更多胰岛素来维持正常血糖。相反,一旦血糖水平开始升高,即开始了糖尿病前期阶段,最终导致DM发生。另外,尚有研究报道^[11],运动量少以及空腹胰岛素水平也是独立的预测因子,这些都反映了一个事实,即在NGT人群,胰岛素抵抗是转归为T2DM的一个主要决定因素。BMI作为一个可调节因素,积极的改善体重对于降低DM发病率具有重要作用。据国际肥胖任务组估计^[34],全球高达17亿的人口为肥胖相关疾病的高危人群,如果体重能得到有效控制,糖尿病的发生率将减少一半。

IGR 转归为 DM 与 NGT 不同,一旦开始了糖尿病前期阶段,转氨酶的异常及胰岛细胞功能受损就开始成为导致糖代谢恶化的主要危险因素。较多的前瞻性研究^[35-36]已经发现肝细胞功能的异常与肥胖、胰岛素敏感性减低密切相关,且是发生 DM 的危险因素。这也从侧面说明,胰岛素抵抗与胰岛细胞功能受损在 IGR 进展为 DM 过程中占主要作用。

3、其它代谢指标或危险因素变化与糖代谢转归的关系

不同糖代谢状态转归为 DM 过程中最终伴随着胰岛素抵抗的显著增加和胰岛细胞功能异常,胰岛素抵抗和胰岛细胞功能异常在 DM 发生中占据核心地位。除此之外,肥胖、生活方式、血压、血脂、糖尿病家族史在 DM 的转归中亦起着至关重要的作用。

此次调查,社区人群异常升高的超重和肥胖比例,以及肥胖的年轻化趋势令人担忧。调查结果显示,男女各年龄组超重比例均超过 20%,40 岁以上男女肥胖比例也均在 20%左右,在<30 岁男性青年组,肥胖比例甚至已经达 40%。肥胖人群中,20.1%合并 DM,21.4%合并高胆固醇血症,53.3%合并高甘油三酯血症,55.9%合并高血压,显著高于正常体重组人群。肥胖,尤其是腹型肥胖,是公认的糖尿病和心血管疾病的主要危险因素。众多研究表明肥胖是血脂异常、高血压、心血管疾病的独立风险因素,且相对于发达国家,发展中国家人群肥胖相关的心血管疾病风险更高^[37-41]。糖尿病发生

的风险随着 BMI 的增高而增加,相对于正常体重人群,超重和肥胖人群 DM 患病风险 OR 值分别为 1.43 和 2.17^[2]。

生活方式干预能够通过对体重、血压、血脂等的控制改善胰岛细胞功能、减轻胰岛素抵抗,因此能预防或延缓糖尿病的发生发展^[42]。国外早有研究^[43]发现对 IGT 和糖尿病早期阶段男性进行生活方式干预,6 年后,大约 50%的 IGR 人群糖代谢转为正常,而一半的糖尿病人群转归为 IGR 人群。我国的大庆研究也发现^[44],生活方式干预可以显著降低糖尿病发生风险,且与基础状态时体重指数无关,单纯饮食组降低 31%,单纯运动组降低 46%,饮食加运动组降低 42%,而且这种降低糖尿病发病风险的效益能持续 10 年以上,大庆研究 20 年^[45]后对该组人群再次随访发现,饮食加运动干预组糖尿病发病风险降低 43%,糖尿病发病时间平均延缓 3.6 年,该研究还发现,早期生活方式干预组长期微血管并发症和大血管病变死亡率明显降低。相似研究结果在 DPP^[46]和 DPS^[47]研究中也证实,与对照组相比,生活方式干预组 3 年后的糖尿病发病率降低约 58%。以上研究用事实告诉我们,在糖尿病前期或糖尿病早期阶段,通过增加对胰岛素抵抗和胰岛细胞功能损伤的危险因素的干预,可以延缓甚至逆转糖代谢恶化的进程。研究糖代谢不同转归结局中相关危险因素的变化,能使我们早期干预更具针对性。

在转归中,我们也可以看到,即使未经干预,相当一部分糖尿病前期人群最终转归为 NGT 人群。研究这部分人群转归前后各种代谢综合征指标的变化也具有重要意义。本研究不同之处是通过比较不同糖代谢状态转归组这些危险因素的变化,初步给出了一个量化的控制指标,使得干预更具体化。

基线 NGT 人群,要始终保持 NGT,腰围需保持在 82cm 以下、BMI 小于 25 kg/m²、SBP 在 130mmHg 以下。若随访中出现糖代谢恶化,可能需要更严格的控制血压在 120/70mmHg 以下,此时, HDL-C 能在 1.5mmol/L 或以上,并伴有显著 TC 的降低预示着其糖耐量的较好转归。

基线 IGR 人群, BMI 维持在 25 kg/m² 以下,腰围在 80cm 以下, WHR 在 0.9 或以下,血压稳定在 130/70 mmHg 以下, HDL-C 大于 1.4mmol/L, TG 小于 1.8 mmol/L, TC 小于 5mmol/L, LDL-C 小于 3mmol/L, 往往与较好的糖代谢转归相关。而腰围超过 90cm, 血压达 140/80mmHg 或以上, TC 超过 5mmol/L, LDL-C 大于 3mmol/L, TG 大于 2 mmol/L, HDL-C 下降到 1.2mmol/L 以下, 往往预示着 DM 的发生。

总之,胰岛素抵抗的加重和胰岛细胞功能的减退在糖代谢恶化进程起着重要作用。预防糖尿病应重点关注糖尿病前期人群。在糖尿病确诊前的血糖快速增加阶段即在糖尿病前期,通过生活方式或药物干预,降低 BMI、腰围,控制血压和血脂水平,这些可调节危险因素的改变对于糖尿病的预防及降低糖尿病相关并发症具有一定的作用。

本研究的缺陷在于随访过程中,由于居住人群人口流动造成失访率较高,因而无法对基线整体人群疾病或生存状态做出准确评估。但是最终进入研究的人群具备随机性,并且本研究对随访人群进行了较为详细的问卷查体资料收集及相关实验指标的测量,因此研究结果具有临床价值。另外,由于人力物力等条件限制,4.5 年间我们仅对基线人群进行了有限的 2 次随访,同一随访时间内多点的观察无疑能使我们更充分了解影响糖代谢转归的危险因素变化情况,这也是我们今后研究努力的方向。

结 论

1.IGR 人群各种代谢危险因素已经明显增加,肥胖、高血压、血脂异常、大血管病变患病率升高,胰岛素抵抗增加、胰岛素释放指数降低。

2.胰岛素抵抗和胰岛细胞功能受损在糖代谢恶化过程中起重要作用,BMI、血压、血脂等较易调节且在临床中较易观测的危险因素的控制对于维持正常糖代谢或糖代谢状态的改善效果肯定。

参考文献

- [1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010,87(1):4-14.
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. *N ENGL J MED.* 2010,362(12):1090-1101.
- [3] Liu ZL, Fu CW, Wang WB, et al. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients - a cross-sectional hospital based survey in urban China. *Health Qual Life Outcomes.* 2010,8: 62.
- [4] Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet.* 2008,371(9626):1800-1809.
- [5] 唐光敏,余叶蓉,王艳丽. 华西医院 1996—2004 年住院成人糖尿病患者病死率及死因分析. *中国糖尿病杂志.* 2008,16(10):598-600.
- [6] Wang W, Fu CW, Pan CY, et al. How do type 2 diabetes mellitus-related chronic complications impact direct medical cost in four major cities of urban China? *Value Health.* 2009,12(6):923-929.

- [7] 腾香宇, 刘伟, 成琦, 等. 上海浦东地区 40 岁以上非糖尿病人群 3 年糖代谢状态的自然转归. 中华内分泌代谢杂志. 2009, 25(2): 179-180.
- [8] 贾伟平, 潘洁敏, 陈蕾, 等. 空腹血糖受损切点变化与糖尿病及心脑血管事件风险的关系及上海华阳社区 40 岁以上人群的随访研究. 中华内分泌代谢杂志. 2004, 20(5): 392-395.
- [9] 宋晓敏, 金其林, 王新巧, 等. 上海平凉社区糖尿病流行病学调查人群二年转归分析. 中国糖尿病杂志. 2006, 14(6): 425-426.
- [10] 曲建昌, 窦京涛. 社区不同糖代谢状态人群自然转归及死亡危险因素研究. 军医进修学院硕士学位论文. 2010.
- [11] Wang H, Shara NM, Darren C, et al. Incidence rates and predictors of diabetes in those with prediabetes: the Strong Heart Study. Diabetes. Metab Res Rev. 2010, 26(5): 378-385.
- [12] Harati H, Hadaegh F, Saadat N, et al. Population-based incidence of Type 2 diabetes and its associated risk factors: results from a six-year cohort study in Iran. BMC Public Health. 2009, 9: 186.
- [13] Valdes S, Botas P, Delgado E, et al. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. Diabetes Care. 2007, 30(9): 2258-2263.
- [14] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model as assessment: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985, 28(7): 412-41.
- [15] Stumvoll M, Haeften TV, tsche A, et al. Oral glucose tolerance test Indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times. Diabetes care. 2001, 24(4): 796-797.
- [16] 李光伟. 对于胰岛素敏感性指数 $1/(FPG \times FINS)$ 应用中某些问题的解答. 中国糖尿病杂志. 1998, 6(1): 60-61.
- [17] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管杂志. 2011, 39(7): 579-615.
- [18] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志. 2007, 35(5): 390-341.
- [19] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南(试

- 行).2003.
- [20] Weir GC, Bonner-Weir S. Five Stages of Evolving β -Cell Dysfunction During Progression to Diabetes. *Diabetes*.2004,53(Suppl 3):S16-21 .
- [21] Jia WP, Pang C, Chen L, et al.Epidemiological characteristics of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in a Chinese adult population: the Shanghai Diabetes Studies, a cross-sectional 3-year follow-up study in Shanghai urban communities. *Diabetologia*.2007,50(2):286-292.
- [22] 张红霞, 贾丽丽, 候旭宏, 等. 上海社区糖尿病前期及糖尿病人群视网膜病变患者率及相关危险因素分析. *中华医学杂志*. 2009, 89: (25):1749-1752.
- [23] Diabetes Prevention Program Reseach Group.The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent onset diabetes in the Diabetes Prevention. *Diabet Med*. 2007,24(2):137-144 .
- [24] Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, et al. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy in non-insulin dependent diabetes mellitus(NIDDM). *Muscle Nerve* .1998,21(1):72-80.
- [25] Franklin GM, Kahn LB, Bender J, et al. Sensory neuropathy in non-insulin dependent diabetes mellitus:the San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* .1990,131(4):633-643.
- [26] Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Glycemic status and development of kidney disease:the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2005,28(10):2436-2440.
- [27] 卢艳慧, 陆菊明, 王淑玉, 等. 糖尿病前期人群的胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗的探讨. *中国糖尿病杂志*.2008,16(9):518-520.
- [28] Groop L. Pathogenesis of type 2 diabetes: the relative contribution of insulin resistance and impaired insulin secretion. *Int J Clin Pract Suppl*.2000,113:3-13.
- [29] Festa A, Williams K, Agostino R, et al. The natural course of β -Cell function in Nondiabetic and Diabetic Individuals . *Diabetes*.2006 ,55(4):1114-1120.
- [30] Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, et al. Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes*.2004, 53(1):160-165 .
- [31] Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, et al. Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes*.2005,54(1):166-174.
- [32] Laspa E, Christen A, Efstathiadou Z, et al. Long-term changes and variability in diabetes risk factors prior to the development of impaired glucose homeostasis. *Diabet*

- Med.2007,24(11):1269-1278.
- [33] Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycemia, insulin sensitivity and insulin secretion preceding the diagnosis of type 2 diabetes: The Whitehall II Study. *Lancet*. 2009, 373(9682): 2215-2221.
- [34] Hossain P, Kawar B, Nahas ME. Obesity and diabetes in the developing world — a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007, 356(3): 213-215.
- [35] Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulinsensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002. 51(6): 1889-95.
- [36] Hsieh PS, Hsieh YJ. Impact of liver diseases on the development of type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol*. 2011, 17(48): 5240-5245.
- [37] Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation*. 1998, 97(6): 596-601.
- [38] Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med*. 2004, 350(24): 2438-2440.
- [39] He J, Gu D, Wu X, et al. Major causes of death among men and women in China. *N Engl J Med*. 2005, 353(11): 1124-1134.
- [40] Wilson PW, Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002, 162(16): 1867-1872.
- [41] Chen G, Liu C, Yao J, et al. Overweight, obesity, and their associations with insulin resistance and β -cell function among Chinese: a cross-sectional study in China. *Metabolism*. 2010, 59(12): 1823-1832.
- [42] Perreault L, Kahn SE, Christophi CA, et al. Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2009, 32(9): 1583-1588.
- [43] Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*. 1991, 34(12): 891-898.
- [44] Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997, 20(4): 537-544.
- [45] Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent

diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*.2008,371(9626):1783-1789.

- [46] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* .2002,346(6):393-403.
- [47] Tuominlehto J, Lindstrom J, Eriksson J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* .2001,344(18):1343-1350.

文献综述

胰岛素起始治疗

糖尿病已成为威胁全人类健康的重大疾患。2009 年国际糖尿病联盟 (IDF)^[1]推测 2010 年全世界糖尿病患者人数大约 2 亿 8 千 5 百万, 预计到 2030 年人数将达到 4 亿 3 千 8 百万, 增加 65%。美国 2010 年患病率为 10.3%, 预计 2030 年可达 12.0%。杨文英等^[2]于 2007-2008 年间对我国糖尿病患者率调查结果显示, 我国 20 岁以上成人糖尿病患者率已接近发达国家水平, 为 9.7%, 总患病人数达 9 千 2 百万以上。我国是一个发展中国家, 如何利用有限的资源合理有效控制血糖, 减少或延缓并发症发生、发展成为当前糖尿病防治的重点。

国内糖尿病患者血糖控制现状并不乐观。AlChieve 研究^[3]显示, 全球 2 型糖尿病患者中未接受治疗比例为 9%, 而我国未治疗比例达 29%。2 型糖尿病患者未能及时起始胰岛素治疗将导致胰岛细胞长期暴露于高糖环境, 加速其衰竭, 最终使总体血糖控制达标率偏低。INTENSE 研究发现口服降糖药血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者起始胰岛素治疗时, 糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平均在 9.0%或以上, 远高于指南推荐的胰岛素起始建议时机。中华医学会糖尿病学分会^[4]对全国 5961 例病程 1 年以上的 2 型糖尿病患者进行调查显示, 口服药联合胰岛素治疗的患者 85% HbA_{1c} 控制未达到 HbA_{1c}<7%标准。

分析国内糖尿病患者血糖控制现状不理想的原因, 除了糖尿病本身病程的进行性加重、患者经济状况、教育背景等因素外, 对胰岛素认识不足, 未能及时正确的应用也是一个很重要的原因。临床工作中该如何把握胰岛素治疗的时机, 充分利用已有的治疗手段达到理想的血糖控制目标, 现结合最新的循证医学证据, 立足中国实际, 就临床规范合理的胰岛素起始应用做一介绍。

1、何时起始胰岛素:

1) 各学术组织对于胰岛素起始时机的推荐有所不同:

2009 年美国糖尿病学会 (ADA) 和欧洲糖尿病研究学会 (EASD) 共识^[5]将 HbA_{1c}≥7% 作为 2 型糖尿病启动临床治疗或需要调整治疗方案的重要判断标准。对于新诊断 2 型糖尿病, 首先饮食运动加用二甲双胍控制血糖, 2-3 月内糖化水平不达标、二甲双胍存在禁忌或不能耐受者, 可以起始胰岛素治疗; 糖化血红蛋白水平大于 8.5% 时建议开始胰岛素治疗; 存在较严重的糖代谢紊乱, 即空腹血糖>13.9mmol/l、随机血糖持续在

16.7 mmol/l 以上、尿酮体阳性或患者存在多饮、多尿、体重减轻等糖尿病症状, 建议将生活方式干预加胰岛素治疗作为一线用药, 使血糖尽快降到目标范围。

2011 年 ADA^[6]建议新诊断有明显体重减轻或其他严重高血糖症状糖尿病患者或在生活方式干预联合二甲双胍治疗基础上 HbA_{1c} 仍大于 7%, 可以开始胰岛素治疗。

2011 年美国临床内分泌医师协会(AACE)指南^[7]推荐在安全前提下, 非孕期糖尿病人的 HbA_{1c} 水平控制在 6.5%, 此时空腹血糖应控制在 6.1mmol/l 以下, 餐后血糖控制在 7.8mmol/l 以下。该指南认为 1 型糖尿病患者一旦诊断即需要胰岛素治疗; 2 型糖尿病通常当联合口服药物不能达到降糖目标或者不管是否在用药, HbA_{1c} 水平在 9%以上, 存在有症状的高血糖, 应开始胰岛素治疗。

澳大利亚全科医学会^[8]推荐 HbA_{1c} 控制在 7%, 并认为以下情况应起始或早期开始胰岛素治疗: 除外药物致高血糖或感染应激等疾病, 在严格饮食运动基础上, 口服降糖药物已达最大剂量血糖控制仍欠佳者; 对于 1 型糖尿病患者或者是 2 型糖尿病患者随着病程进展产生继发性药物“失效”; 有高血糖相关症状或虽无高血糖症状, 但是空腹血糖持续>7mmol/L 者据情况而开始胰岛素治疗。

英国 2 型糖尿病防治指南^[9]认为当生活方式联合口服药物治疗仍无法使 HbA_{1c} 小于 7.5%, 可以开始胰岛素治疗。

日本糖尿病指南^[10]建议 HbA_{1c} 控制指标为 6.5%。1 型糖尿病患者诊断后即开始胰岛素治疗; 2 型糖尿病如果单药治疗不能达标, 可以加用另一种口服降糖药, 或者开始胰岛素治疗; 在糖尿病病程中, 任何时候出现无明显诱因体重下降, 需要开始胰岛素治疗; 对于有症状或者不能明确分型的糖尿病患者, 建议胰岛素作为一线药物使用。

2010 年国际糖尿病联盟 (IDF) 建议 2 型糖尿病患者 HbA_{1c} 控制目标为 7%。口服降糖药达最大剂量血糖仍不达标时可以起始胰岛素治疗。

2) 依据中国糖尿病流行情况及我国目前血糖控制现状, 结合最新的循证医学证据, 广泛吸纳世界各国学术组织的观点, 2010 年 11 月在苏州全国糖尿病学术会议上发布了新版中国 2 型糖尿病防治指南的征求意见稿。新指南征求意见稿建议 HbA_{1c} 控制目标小于 7%, 以下情况建议尽早起始胰岛素治疗: 1 型糖尿病患者; 2 型糖尿病患者在生活方式和较大剂量多种口服药物联合治疗基础上血糖仍未达标; 新发病伴高糖症状或分型较困难的糖尿病患者; 糖尿病病程中 (包括新诊断的 2 型糖尿病患者) 出现无明显诱因的体重下降。

另外中华医学会内分泌学分会关于成人 2 型糖尿病胰岛素临床应用专家共识中指出, 以下情况建议起始胰岛素治疗: 新诊断 T2DM 患者, $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 9.0\%$ 且糖尿病症状明显; 在采用有效的生活方式干预及两种或两种以上口服降糖药次大剂量治疗 3 个月后血糖仍不达标 ($\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 7.0\%$) 的患者; 病程中出现无确切诱因的体重下降。另外, 在某些特殊情况下, 如存在急性并发症或严重慢性并发症、应激情况 (感染、外伤、中等大小以上手术等)、严重肝肾功能不全、妊娠期间等应给予胰岛素治疗。

3) 胰岛素起始时机的探讨:

各地区或国家指南推荐胰岛素起始时机的共同点包括: 对于 1 型糖尿病患者一经诊断即可开始胰岛素治疗; 2 型糖尿病患者最大剂量口服药血糖仍不能达标时建议起始胰岛素治疗; 初诊断糖尿病患者糖化水平较高时建议起始胰岛素治疗以尽快缓解高糖毒性; 新诊断或糖尿病治疗过程中出现严重糖代谢紊乱症状时往往提示胰岛细胞功能较差, 建议起始胰岛素治疗。各指南的主要不同点为起始治疗时 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 水平或目标 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 水平。

众所周知, $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 是反映血糖控制水平的公认指标, 胰岛素则为糖尿病达标治疗的重要手段, $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 水平在一定程度上决定着胰岛素的起始时机, 如何使糖尿病得到有效和安全的治疗, 是我们关注的主要问题。从较早的美国糖尿病控制与并发症研究 (DCCT) 和英国糖尿病前瞻性研究 (UKPDS) 到 2008 年初 ACCORD 研究者宣布停止降糖亚组研究, 至 ADVANCE 研究、VADT 研究结果公布乃至 UKPDS 研究后续 10 年随访结果揭晓, 全球展开了关于糖尿病治疗理念的热烈讨论, 这些循证医学的证据对于指南和治疗共识的修订产生了重要影响。

对 DCCT 和 UKPDS^[11,12] 实验中患者长期随访结果提示: 新诊断糖尿病患者早期强化治疗将 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 水平控制到 7%-7.5% 左右, 不仅可改善微血管并发症, 还与长期大血管并发症风险减少有关。ACCORD^[13] 研究表明对于存在明显心血管危险因素的高龄患者, 强化降糖治疗使 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 水平降至 6.4% 时, 死亡率较对照组 ($\text{HbA}_{1\text{C}} 7.5\%$) 高。VADT^[14] 研究发现对口服降糖药或胰岛素治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者采取强化治疗, 使 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 水平控制在 7% 左右, 虽不能降低大血管病变发生率, 但蛋白尿的发生率减少。ADVANCE^[15] 研究显示对高危 2 型糖尿病患者强化降糖治疗, 将 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 降至 6.5%, 对微血管具有显著益处 (对大血管的益处无显著性)。强化治疗的主要问题为低血糖发生率增加。

虽然更严格的血糖控制目标并不能带来大血管病变的明显获益，但早期强化治疗对于微血管病变、长期大血管病变的预防已被证实，因此 ADA 指南、ADA/EASD 共识、澳大利亚糖尿病指南、IDF 指南均认为 HbA_{1c} 大于 7% 时采取积极的降糖措施是合理的，即在其它方法不能使血糖达标时可以起始胰岛素治疗。日本糖尿病指南、美国内分泌医师协会指南仍推荐更为严格的血糖控制目标，即 HbA_{1c} 水平在 6.5%。英国糖尿病指南从更为安全角度出发，建议口服药 HbA_{1c} 水平不能降到 7.5% 则起始胰岛素治疗。

在我国，多数糖尿病患者居住在县以下及农村地区，经济、受教育程度、医疗保障及医疗水平等诸多影响血糖控制的因素差别极大，地域差别较强，因此临床医生在设定糖尿病血糖控制目标时除考虑病理生理因素即病情外，还必须考虑社会因素，社会因素的重要性在某些特定患者甚至超过病情。比如自我血糖监测（SMBG）在我国开展不普遍，因此防范严重低血糖的发生必须放在首位，HbA_{1c} 目标的制定应统筹考虑安全性、可行性和科学性。因此我国新版指南对于 HbA_{1c} 水平控制目标的放宽是有根据的。

中华医学会内分泌学会不主张笼统推荐成人 2 型糖尿病（T2DM）的 HbA_{1c} 控制目标，而是根据病情分层和社会因素的差异建议相对较合理的 HbA_{1c} 值，力争做到安全达标。无糖尿病并发症和严重伴发疾病的非老年（<65 岁）患者，一般将 HbA_{1c} 控制于 <6.5%，若降糖治疗无低血糖或体重增加等副作用者可使 HbA_{1c} <6%；口服降糖药物未达标加用或改用胰岛素的患者，其血糖控制目标值可适当放宽至 HbA_{1c} <7%，以减少低血糖和体重增加这两大副作用；目前无需使用降糖药物的患者，即经过一定时间的降糖治疗后已经停用降糖药物，仅使用生活方式干预血糖控制很好，其目标值应该更严格（HbA_{1c} <6%）；糖尿病病史长，已患心血管疾病（CVD）或处于 CVD 极高危，我们推荐 HbA_{1c} ≤ 7.5%，因为他们发生或再次发生 CVD 风险明显增加，低血糖风险较高，并且目前还没有足够的证据证明 HbA_{1c} 控制在 7% 以下对大血管病变的益处。

1 型糖尿病患者体内胰岛素绝对缺乏，因此需用胰岛素终身替代治疗，即使在“蜜月期”也不应终止胰岛素治疗，因此时外源性胰岛素可延缓自身免疫对 B 细胞的损害。胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷是 2 型糖尿病的两个基本病理生理缺陷，根据 UKPDS 研究，2 型糖尿病患者在达到糖尿病诊断标准时，其 B 细胞功能仅为正常的 50%，且随

病程延长逐年下降。因此,针对胰岛素分泌缺陷的降糖措施应是自 2 型糖尿病早期就有必要采取的治疗。

研究发现糖代谢异常患者胰岛素分泌水平存在种族差异,亚洲人较白种人胰岛功能差,第一时相、第二时相胰岛素分泌水平较正常人均存在明显降低^[16],并且中国人 2 型糖尿病患者 BMI 及腹型肥胖明显低于西方人群。因此西方国家降糖治疗首先针对降低的胰岛素敏感性,而亚洲人开始降糖治疗时需同时关注胰岛功能的降低,尽早起始胰岛素替代治疗^[17]。

2007 年 11 月中国胰岛素分泌研究组进行了华夏胰岛素分泌特性调查,探讨关于中国 2 型糖尿病 β 细胞功能及胰岛素抵抗状况。调查结果显示,2 型糖尿病随着血糖水平升高,胰岛素分泌功能严重下降,FPG 低于 7.0mmol/L 组早期胰岛素分泌降为正常人的 1/4,在 FPG 高于 9.7 mmol/L 组已仅为正常人的 1/20。这提示对于我国初诊糖尿病患者,存在高糖状态时,更早的起始胰岛素治疗对于保留残存胰岛细胞功能,延缓糖尿病进展至关重要。

糖尿病初期患者胰岛素治疗的依据:①胰岛素皮下注射可以控制糖毒性、脂毒性等代谢异常对胰岛细胞的损害。②胰岛素具有促进细胞分化、生长和增殖的作用。③B 细胞在整个生命周期中处在分化、复制、新生及凋亡的动态平衡中,胰岛 B 细胞有一定程度再生的可能性。④让“疲惫的”胰岛细胞“休息”,恢复功能。通过外源性胰岛素注射,减轻胰岛 B 细胞的“分泌负担”,从“高血糖→B 细胞过度分泌→B 细胞衰竭→高血糖”的恶性循环中得到缓解^[18-19]。

我国临床研究显示,对于新诊断的 2 型糖尿病患者早期采取胰岛素强化治疗,可使约半数患者获得 2 年的临床缓解期(定义为不需任何药物,血糖可保持正常),这些结果提示我们,尽早开始强化降糖治疗是有可能保护甚至逆转 β 细胞功能损伤的^[20]。国内翁建平教授^[21]等对近 400 名新诊断 2 型糖尿病患者随机对照实验表明,早期短暂胰岛素强化治疗可以使血糖更快达标,之后仅饮食运动控制,随访 1 年,较之早期口服药物干预组,强化组长期血糖缓解率高。胰岛功能在强化治疗后明显改善,并且较对照组保持时间长。另外,病程越短治疗效果越好^[22]。

2、胰岛素起始治疗方案:

1) 指南意见

当口服降糖药物不能有效控制血糖时需加用胰岛素治疗。对于选用何种胰岛素制

剂,近几年进行了大量的研究,主要是选择基础胰岛素还是预混胰岛素。

ADA/EASD 共识[6]推荐胰岛素起始治疗首选基础胰岛素,包括中效或长效胰岛素方案,必要时需要联合短效或速效胰岛素治疗。

AACE 认为对于大多数患者,长效基础胰岛素是首选,地特、甘精胰岛素没有明显的峰值,低血糖风险小,变异度小,因此优于中效胰岛素。当需要控制餐后血糖时,可以选用餐时胰岛素,速效胰岛素类似物起效快、作用时间短、低血糖风险小,优于普通人胰岛素。

英国糖尿病指南建议优先选用中效胰岛素起始,根据病情需要睡前或每日2次皮下注射。对于以下情况,也可以选择长效胰岛类似物:需要医师帮助其调整胰岛素用量者;反复发生低血糖事件者;需要每日两次基础胰岛素注射联合口服药物治疗患者。HbA_{1c}水平大于9.0%的患者可以考虑每日2次预混人胰岛素治疗,需要餐前立即注射、容易出现低血糖或餐后血糖有明显波动的患者,首选预混胰岛素类似物。

澳大利亚全科医学会推荐的关于胰岛素治疗起始方案:起始胰岛素可以是基础或者是预混胰岛素。在原来口服药物基础上于睡前或者早餐前加用一次中效或长效胰岛素,通常与二甲双胍合用,以减轻胰岛素抵抗,减少胰岛素使用剂量从而降低体重。甘精胰岛素比中效胰岛素低血糖风险小。若清晨空腹血糖高,则睡前应用胰岛素;睡前血糖高,则清晨注射胰岛素。如果两时间点血糖均较高,可以每日2次中效胰岛素或者是每日一次长效胰岛素皮下注射。尽管预混胰岛素固定的短效或速效与中效成分比例并不适合于所有患者,但因其起始方便,因此也被作为选择之一。指南建议预混胰岛素可每日一次于主餐前(常为晚餐)注射,或者每日2次分别于早晚餐前注射。

IDF^[23]建议每日一次基础胰岛素起始,可选择地特、甘精或中效胰岛素;当HbA_{1c}水平较高时,可以给予每日2次预混胰岛素治疗;以上方法血糖控制仍欠佳或者为实现灵活的进餐时间,可选择每日多次餐时联合基础胰岛素治疗。

我国新版指南建议根据患者的具体情况,可选用基础胰岛素或预混胰岛素起始治疗,强化治疗可以选择预混胰岛素类似物或基础-餐时胰岛素。

2) 不同起始治疗方案介绍及探讨

a) 基础胰岛素:

基础胰岛素包括中效人胰岛素和长效胰岛素类似物。当仅使用基础胰岛素治疗时,不必停用胰岛素促分泌剂。

我国指南推荐的使用方法：在口服降糖药物基础上，联合中效或长效胰岛素睡前注射。起始剂量为 0.2 单位/公斤体重。根据患者空腹血糖水平调整胰岛素用量，通常每 3-5 天调整一次，根据血糖的水平每次调整 1-4 个单位直至空腹血糖达标。如三个月后空腹血糖控制理想但 HbA_{1C} 不达标，应考虑调整胰岛素治疗方案进行强化治疗。

ADA/EASD 共识推荐的胰岛素起始方法：起始剂量为 0.2 单位/公斤体重或 10u/日。每日监测患者空腹血糖水平并据此调整胰岛素用量，通常每 3 天调整 2 个单位直至空腹血糖达标范围 (3.9-7.2mmol/l)。如果 $FPG > 10\text{mmol/L}$ ，可以每 3 天增加 4u；如果出现低血糖或 $FPG < 3.9\text{mmol/L}$ ，减少睡前胰岛素剂量至少 4u，或者如果总量大于 60u，减少 10%。2-3 月后如果 $HbA_{1C} < 7\%$ ，继续原方案，每 3 月监测 HbA_{1C} ； $HbA_{1C} \geq 7\%$ 时，若 FPG 大于目标血糖值，调整基础胰岛素。

AACE 建议基础胰岛素 10u 起始或 0.1-0.2u/kg/d。澳大利亚全科医学会亦建议小剂量 (10u) 起始，每 2-4 天调整一次剂量，每次剂量变动不超过原剂量 10-20%。

b) 餐时胰岛素

我国指南认为在基础胰岛素或预混胰岛素治疗的基础上，经过充分的剂量调整，如患者的血糖水平仍未达标或出现反复的低血糖，需进一步优化治疗方案。加用餐时胰岛素或采用每日三次预混胰岛素类似物进行胰岛素强化治疗。根据睡前和三餐前血糖的水平分别调整睡前和三餐前的胰岛素用量，每 3-5 天调整一次，根据血糖水平每次调整的剂量为 1-4 单位，直到血糖达标。

ADA/EASD 共识[6]中指出 $HbA_{1C} \geq 7\%$ 时，若 FPG 在目标范围内，则监测 3 餐前血糖情况，据血糖情况加用下一针胰岛素。午餐前血糖超出范围，则早餐前增加速效胰岛素，晚餐前血糖超出范围，早餐前加用中效或者午餐前加速效胰岛素。睡前血糖不达标，晚餐前加速效胰岛素。通常餐前胰岛素可以 4 个单位起始，每 3 天调整 2 个单位，直到血糖在目标范围，并且一旦使用餐时胰岛素，胰岛素促泌剂（磺脲类或格列奈类）应停用。一般从主餐前开始加用餐时胰岛素，2-3 月后，如果 $HbA_{1C} < 7\%$ ，继续原方案，每 3 月复查 HbA_{1C} ，如果 $HbA_{1C} \geq 7\%$ ，继续加用第二针或第三针胰岛素。此时如果 HbA_{1C} 仍然 $\geq 7\%$ ，则需根据空腹血糖和三餐后血糖的水平分别调整睡前和三餐前的胰岛素用量，每 3-5 天调整一次，根据血糖水平每次调整的剂量为 1-4 单位，直到血糖达标。

AACE 建议餐前胰岛素一般 5u 起始或者是给基础胰岛素的 7%或者是 15g 碳水化

合物给予 1u 胰岛素。剂量给予与基础体重，胰岛素抵抗程度及每餐碳水化合物总量相关。

c) 预混胰岛素

预混胰岛素包括预混人胰岛素和预混胰岛素类似物。根据患者的血糖水平，可选择每日一到二次的注射方案。当使用每日两次注射方案时，应停用胰岛素促泌剂。我国指南认为 1 型糖尿病在蜜月期阶段，也可以短期使用预混胰岛素 2-3 次/天注射。

使用方法：

1、每日一次预混胰岛素：起始的胰岛素剂量一般为 0.2 单位/公斤体重/日，晚餐前注射。根据患者空腹血糖水平调整胰岛素用量，通常每 3-5 天调整一次，根据血糖的水平每次调整 1-4 个单位直至空腹血糖达标。

2、每日两次预混胰岛素：起始的胰岛素剂量一般为 0.4-0.6 单位/公斤体重/日，预混人胰岛素按 2: 1 比例分配到早晚餐前，预混胰岛素类似物按 1: 1 的比例分配到早餐前和晚餐前。根据空腹血糖，早餐后血糖和晚餐前后血糖分别调整早餐前和晚餐前的胰岛素用量，每 3-5 天调整一次，根据血糖水平每次调整的剂量为 1-4 单位，直到血糖达标。

3、每日 3 次预混胰岛素类似物强化治疗时，根据睡前和三餐前血糖水平进行胰岛素剂量调整，每 3-5 天调整一次，直到血糖达标。

何时需要起始或调整原方案为预混胰岛素类似物强化治疗，专家关于诺和锐 30 强化治疗共识^[24]中做了详细说明。如果患者 HbA_{1c} 水平超过 8%，建议起始每日 2 次诺和锐 30 治疗。HbA_{1c} 在 7%-8%之间时，根据空腹血糖水平来选择，如果 FPG 在正常范围（4-6mmol/l），说明总体血糖的升高主要与餐后血糖不达标有关，建议起始每日 2 次诺和锐 30 皮下注射治疗；如果 FPG 水平超过 6mmol/l，可调整基础胰岛素用量使空腹血糖达标，但是如果增加胰岛素导致反复低血糖发生或每日基础胰岛素用量达到 0.5u/kg，可选择每日 2 次诺和锐 30 治疗。对于采用每日 1 次或 2 次诺和锐 30 注射治疗的患者，如果 FPG 在正常范围，HbA_{1c}>7%，建议在原基础上每日增加一针；如果 FPG 不达标，则只需调整原方案剂量，同样的，反复低血糖的发生是进一步强化治疗的指征。

d) 胰岛素泵：

胰岛素泵作为强化治疗的一种手段，适用于短期需要胰岛素治疗的 T2DM 患者、

围手术期的糖尿病患者、应激性高血糖患者、妊娠糖尿病或糖尿病合并妊娠者。另外对于血糖波动大且采用胰岛素多次皮下注射仍无法平稳控制血糖的糖尿病患者、伴有无感知低血糖者、频发低血糖者、黎明现象严重导致血糖总体控制不佳者、作息时间不规律且不能按时就餐者、要求提高生活质量者、胃轻瘫或进食时间长的患者,可考虑长期应用胰岛素泵治疗。初始推荐剂量:根据患者的糖尿病分型、血糖水平以及体重情况确定。对于未接受过胰岛素治疗的 T1DM 患者,胰岛素一日总量(IU)=体重(kg)×(0.4~0.5);对于未接受过胰岛素治疗的 T2DM 患者,一日总量(IU)=体重(kg)×(0.5~0.8);对于已接受过胰岛素治疗的患者,可根据胰岛素泵治疗前的胰岛素用量计算,一日总量(U)=用泵前胰岛素用量(IU)×(70%~100%),并在使用过程中根据血糖监测结果进行个性化剂量调整。每日的基础输注量(维持机体基础血糖代谢所需的胰岛素量)=全天胰岛素总量×(40%~60%);基础输注率与时间段应根据患者的血糖波动情况以及生活状况来设定。可根据血糖控制的需要设置为一个或多个时间段,临床大多分为 3~6 个时间段。相对于 T2DM, T1DM 采用更多分段,在患者运动或某些特殊情况时,可相应地设定临时基础输注率。

对比几种胰岛素的起始治疗方案,其实各有优劣,实际临床中应跟据患者血糖情况及生活饮食习惯等做出适合的选择。Holman 等人进行的 4T 研究^[25]以口服药治疗效果欠佳的 2 型糖尿病患者为观察对象,分别加用一天两次预混胰岛素,一天三次餐时胰岛素和一天一次的基础胰岛素治疗,第一年的研究结果显示,餐时胰岛素血糖达标率最好,但是低血糖事件发生率最高,且有明显的体重增加;基础胰岛素治疗低血糖事件少,对体重影响最小,但是血糖达标率偏低;预混胰岛素较基础胰岛素相比,降糖幅度和血糖达标率较高,并且较餐时胰岛素安全。

尽管基础胰岛素联合口服药物治疗,对于口服降糖药血糖控制差的 2 型糖尿病患者是首选的较为有效的胰岛素治疗方式^[26-28]。但是对于那些空腹血糖理想,而餐后血糖持续升高的糖尿病患者,该治疗方式起始显然并不能有效的使总体血糖达标。国际上大型的 PRESENT 研究^[29]发现起始基础胰岛素治疗的患者,基线平均 HbA_{1c} 超过 9.3%。IMPROVE 研究^[30]也发现即使采用胰岛素治疗的患者,50%的患者 HbA_{1c}≥9%。这与糖尿病进展过程中高糖毒性导致的胰岛素第一时相分泌受损有关。因此起始胰岛素治疗中包含快速作用的成分对于这些患者是合适的。临床实践中对于口服药物或基础胰岛素治疗血糖不达标患者给予预混胰岛素方案可以更好的实现血糖控制^[31,32]。随

预混胰岛素类似物注射次数增加, HbA_{1c} 达标率随之提高。Garber 等人进行的 1-2-3 研究^[33]对于 2 型糖尿病患者, 给予每日皮下注射 1 次、2 次或 3 次锐 30 治疗, HbA_{1c} 的达标率分别为 41%、70%、77%。杨文英^[32]等研究亦发现基线糖化相似的两组人群 (分别为 9.6%和 9.5%), 分别给予每日 2 次和 3 次预混胰岛素类似物注射, 半年后糖化水平分别为 7%和 6.7%; 以 HbA_{1c}<7%为目标时, 每日 2 次注射达标率在 51.3%, 每日 3 次注射达标率在 65.8%; 以 HbA_{1c}≤6.5%为目标时, 每日 2 次与每日 3 次注射达标率分别为 34.4%和 46.6%。预混胰岛素类似物每日三次注射可以更好降低 HbA_{1c} 水平。

东方患者血糖异常分布以餐后高血糖为主。贾伟平教授等发现我国新诊断糖尿病患者单纯餐后血糖升高占大部分, 其次为餐后血糖与空腹血糖同时升高, 单纯空腹血糖升高的比例较小^[34]。这提示我们对于我国大部分新诊断糖尿病患者, 起始胰岛素治疗选用兼顾餐后血糖的预混胰岛素可能更适合。

预混胰岛素在我国的研究数据已证明其可以达到较好的血糖控制目标。杨文英等研究发现口服降糖药血糖控制较差的患者起始预混胰岛素类似物可以很好的控制血糖^[32,35]。

李焱^[36]等以 45 例新诊断或口服降糖药效果不佳的 2 型糖尿病患者为研究对象, 对比诺和锐 30 每日三次注射与基础-餐时胰岛素强化治疗有效性和安全性。结果显示达标时三餐及睡前毛细血管全血血糖水平比较无显著差异, 低血糖的发生率比较亦无统计学差异。该研究认为诺和锐 30 每日三次注射与基础-餐时胰岛素强化治疗的有效性和安全性相似。

针对 2 型糖尿病东西方差异, 依据现有的临床研究结果, 提示预混胰岛素是适合中国患者的灵活有效的起始和强化治疗方案。

开始胰岛素治疗后应该继续坚持饮食控制和运动, 并加强对患者的宣教, 鼓励和指导患者进行自我血糖监测, 以便于胰岛素剂量调整和预防低血糖的发生。所有开始胰岛素治疗的患者都应该接受低血糖危险因素、症状和自救措施的教育。在避免低血糖情况下尽快达标是我们治疗糖尿病的目标。但并不是所有的 2 型糖尿病患者都必须用胰岛素治疗或者应该尽早使用胰岛素, 相当多的 2 型糖尿病患者还可以通过其他的方法控制血糖。糖尿病的治疗必须遵循个体化原则。我们强调患者不必对胰岛素有过多的不必要的顾虑, 在应该用胰岛素治疗时, 及时应用胰岛素, 如此才可以有效控制

高血糖，避免或减少、延缓并发症的发生、发展，节省医疗费用。

参 考 文 献

- [1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China, *N ENGL J MED*. 2010;362(12):1090-1101.
- [3] Soewondo P, Hussein Z, Shah SN, et al. Delay in Beginning or Optimizing Insulin Therapy Despite Poor Glycemic Control: Data from the A₁chieve Study. Adapted from 2011 ADA abstract: poster number 1045.
- [4] 中国 2 型糖尿病患者自我血糖管理现状及影响因素调查
http://cdschina.org/news_show.jsp?id=705.html, 2011-2-13.
- [5] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy, *Diabetes Care* 2009;32(1):193-203.
- [6] American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in Diabetes. *Diabetes Care*, 2011;34(Suppl 1): S4-S9.
- [7] Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan. *Endocr Pract*. 2011;17(Suppl 2):1-53.
- [8] Diabetes Management in General Practice, Guidelines for type 2 Diabetes, Sixteenth edition 2010/11: 41-43.
- [9] Type 2 Diabetes: National clinical guideline for management in primary and secondary care (update), London: Royal College of Physicians, 2008.
- [10] Neville SE, Boye KS, Montgomery WS, et al. Diabetes in Japan: a review of disease burden and approaches to treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25(8): 705-716.
- [11] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes, DCCT/EDIC Study Research Group. *N Engl J Med*. 2005; 353(25): 2643-2653.
- [12] Holman RR, Paul SK, Angelyn Bethel M, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.

- [13] Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes, The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59.
- [14] Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, et al. Intensive Glucose-Lowering Therapy Reduces Cardiovascular Disease Events in Veterans Affairs Diabetes Trial Participants With Lower Calcified Coronary Atherosclerosis. *Diabetes*, 2009 ; 58(11):2642-2648.
- [15] The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2008;358(24):2560-72.
- [16] Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;66(Suppl 1):S37-43.
- [17] Torr  ns JI, Skurnick J, Davidow AL, et al. Diabetes Care. Ethnic differences in insulin sensitivity and beta-cell function in premenopausal or early perimenopausal women without diabetes: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). 2004;27(2):354-61.
- [18] Zhou YS, Gao Y, Guo XH, et al. Effects of timely insulin in treatment on protection of β cells in a rat model of type 2 diabetic mellitus[J]. *Chin Med J*, 2004, 84(10): 1523-1529.
- [19] 纪立农.“B 细胞休息”概念及其在糖尿病治疗中的应用[J]. *国外医学内分泌学分册*, 2003, 23:180-181.
- [20] Li YB, Xu W, Liao ZH, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of β -cell function. *Diabetes Care*, 2004, 27(11):2597-2602.
- [21] Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371(9626): 1753-1760.
- [22] 郭清华, 柳红芳, 陆菊明, 等. 不同病程初发 2 型糖尿病对胰岛素短期强化治疗的反应. *中华老年多器官疾病杂志*, 2010;9(3):241-244.
- [23] International Diabetes Federation. Global diabetes guideline: Type 2 diabetes, International Diabetes Federation, Diabetes UK. *Diabetic Medicine*, 2006; 23(6): 579-593.
- [24] Unnikrishnan AG, Tibaldi J, Hadley-Brown M, et al. Practical guidance on

- intensification of insulin therapy with BIAsp 30: a consensus statement. *Int J Clin Pract*, 2009; 63(11):1571–1577.
- [25] Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1716-30.
- [26] Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. Trial-Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003;26(11):3080–3086.
- [27] Janka HU, Plewe G, Riddle MC, et al. Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2005;28(2):254–259.
- [28] Yki-Jarvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE). *Diabetes Care*, 2007;30(6):1364–1369.
- [29] Jang HC, Guler S, Shestakova M, PRESENT Study Group. When glycaemic targets can no longer be achieved with basal insulin in type 2 diabetes, can simple intensification with a modern premixed insulin help? Results from a subanalysis of the PRESENT study. *Int J Clin Pract*, 2008; 62(7): 1013–18.
- [30] Valensi P, Benroubi M, Borzi V, et al. The IMPROVE study – a multinational, observational study in type 2 diabetes: baseline characteristics from eight national cohorts. *Int J Clin Pract* 2008; 62(11):1809–19.
- [31] Gumprecht J, Benroubi M, Borzi V, et al. Intensification to biphasic insulin aspart 30/70 (BIAsp 30, NovoMix 30) can improve glycaemic control in patients treated with basal insulins: a subgroup analysis of the IMPROVE observational study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(6):966-972 .
- [32] Yang W, Ji Q, Zhu D, et al. Biphasic insulin aspart 30 three times daily is more effective than a twice-daily regimen, without increasing hypoglycemia, in Chinese subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetes drugs. *Diabetes Care* 2008; 31(5): 852-856.
- [33] Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70 / 30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 58–66.
- [34] Jia WP, Pang C, Chen L, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in a Chinese adult population: the Shanghai Diabetes Studies, a cross-sectional 3-year follow-up study in Shanghai urban

- communities. *Diabetologia* ,2007;50(2):286–292.
- [35] Yang W, Benroubi M, Borzi V, et, al. Improved glycaemic control with BIAsp 30 in insulin-naïve type 2 diabetes patients inadequately controlled on oral antidiabetics: subgroup analysis from the IMPROVE study. *Current Medical Research & Opinion*, 2009; 25(11):2643–2654.
- [36] 李焱,梁骏, 梁颖等. 三种胰岛素强化治疗方案的短期疗效和安全性比较. *中华内分泌代谢杂志*,2008; 24(6): 620-622.

个人简历

陈芳，女，1986 年 10 月出生，河北廊坊籍，汉族，内分泌与代谢病学专业硕士研究生

学习工作经历

2004.09-2009.07	河北医科大学	临床医学专业	本科在读
2009.09 至今	军医进修学院	内分泌专业	攻读硕士学位

攻读学位期间发表与撰写论文

1. 陈芳, 窦京涛. 胰岛素起始治疗.药品评价, 2011, 19(8):25-31.
2. 陈芳, 窦京涛, 吕朝晖, 等. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症与垂体柄中断综合征临床特征比较. 军医进修学院学报.2011, 32(6):550-552.
3. 陈芳, 窦京涛, 吕朝晖, 等. 女性特发性低促性腺激素性性腺功能减退症与垂体柄中断综合征临床特征比较.山西医科大学学报.2012,43(2):125-128.
4. 陈芳, 窦京涛, 吕朝晖, 等. 完全性雄激素不敏感综合征的临床特征比较研究. 解放军医学杂志. 已录用, 待发表.

参加学术活动及会议

- 1.2011 年 7 月 北京 “第三届亚洲糖尿病研究学会年会”
- 2.2012 年 4 月 扬州 “中华医学会第二届内分泌性腺疾病学术会议”，两篇论文分别以口头发言和书面形式进行大会交流

致 谢

值此论文完成之际，首先向我的导师窦京涛教授表示最诚挚的谢意！从最初的临床阶段学习、科研思维的培养到课题的设计、标本的收集、论文的撰写及各方面的统筹协调，自始至终都倾注着导师的心血。导师渊博的知识、高尚的医德、科学严谨的治学态度、精益求精的工作作风使我受益终生，朴实无华、平易近人的人格魅力对我影响深远，将激励我在今后的医学道路上不断进取。

感谢陆菊明教授、吕朝晖和杨国庆副教授对本课题的选择、论证至完成的整个过程中给予的亲切关怀和悉心指导，并毫无保留地传授专业知识、科研方法及丰富的临床经验。

感谢流行病学教研所何耀老师对于本课题统计方法的指导。

感谢潘长玉、李江源、母义明教授，巴建明、欧阳金芝、杜锦、郭清华、杨丽娟、谷伟军副教授，金楠主治医师，孟俊华、张赛春护士长以及内分泌科所有工作人员在我学习及临床实践中给予的指导和无私帮助！

感谢轮转期间各科室主任及带教老师给我锻炼和提高的机会！

感谢内分泌实验室汪保安副主任技师、郑华和马芳玲老师、贾春晖、潘文丽、吴春芝技术员及生化科相关工作人员对于标本的及时处理与数据提供。感谢北京高血压联盟所王淑玉主任、郑润平主任、高波老师等在课题实施方面给予的无私帮助。

感谢训练研究生处和学员队领导的关心、指导和支持。

感谢孙杰、李妍妍、张倩、赵珏师姐，曲建昌、周智超师兄给予我的帮助和建议，感谢所有同窗好友给予的鼓励和帮助。

特别地感谢我的家人长期的关心、理解和付出。

再次向所有关心和帮助过我的领导、老师、同学和朋友们表示最衷心的感谢！

陈 芳

2012 年 5 月