文章编号:1000-5404(2008)12-1125-04

论著

2型糖尿病家系中初诊糖尿病患者的胰岛β细胞功能

汪志红,张素华,龚莉琳,任 伟,李 蓉,郑瑞芝,张玉峰,汪茂荣 (重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016)

摘 要:目的 研究2型糖尿病(T2D)家系中初诊T2D患者的胰岛β细胞功能和胰岛素抵抗(IR)状况;探讨新诊断T2D人群胰岛β细胞功能与糖代谢的关系。**方法** 来自T2D家系的初诊T2D患者158例、无糖尿病家族史的正常糖耐量配偶(NC)62例进行75 g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)和胰岛素释放试验。据空腹血糖(FPG)的水平,将T2D分为DM1(FPG<6.1 mmol/L)、DM2(6.1 mmol/L≤FPG<7.8 mmol/L)和DM3(FPG≥7.8 mmol/L)3组。用胰岛素抵抗指数(Homa-IR)和胰岛素作用指数(IAI)评估胰岛素敏感性;用3种胰岛素分泌指数及3种相应的葡萄糖处置指数(DI)分别评估基础、早期和糖负荷后的胰岛β细胞功能。**结果** ①家系的初诊T2D,随着空腹血糖的升高,Homa-IR逐渐增加,IAI、胰岛素分泌指数和DI进行性下降,两组之间差异均具有统计学意义($P<0.01$或0.05);与胰岛素敏感性降低相比,胰岛β细胞功能下降更为明显。②在NC组FPG的变化主要由Homa-IR解释(近60%);而初诊T2D各亚组则主要由Homa-β解释,在DM3组Homa-β可解释的比例高达89.6%。**结论** T2D家系的初诊T2D患者存在胰岛素敏感性和胰岛β细胞功能下降,但胰岛β细胞功能降低更加突出,对空腹血糖的影响更大,提示胰岛β细胞功能缺陷可能在T2D的发生发展过程中起的作用更大。

关键词: 2型糖尿病;糖尿病家系;胰岛β细胞功能;胰岛素抵抗

中图法分类号: R322.57;R329.25;R587.1 **文献标识码:** A

Dysfunction of islet β-cell in newly diagnosed diabetic patients in type 2 diabetes families

WANG Zhi-hong, ZHANG Su-Hua, GONG Li-lin, REN Wei, LI Rong, ZHENG Rui-zhi, ZHANG Yu-feng, WANG Mao-rong (Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the dysfunction of islet β-cell and insalin-resistence in newly diagnosed type 2 diabetic patients (T2D) with family history, and explore the role of β-cell dysfunction in the worsening of glucose tolerance. **Methods** An oral glucose tolerance test(OGTT) and insulin release test were given to 158 newly diagnosed patients (T2D) with family history and their 62 spouses with normal glucose tolerance (NC group) who had no diabetic family history. The subjects were divided into 3 groups based on the level of fasting plsama glucose(FPG): DM1(FPG<6.1 mmol/L), DM2(6.1 mmol/L≤FPG<7.8 mmol/L), DM3 (FPG≥7.8 mmol/L). Insulin sensitivity was estimated by Homeostasis model assessment for insulin resistence (Homa-IR) and insulin action index (IAI). The islet β-cell function was evaluated by 3 insulin release indices [Homa-β, ΔI30/ΔG30: the ratio of incremental glucose and insulin 30 min after glucose intake, modified beta-cell function index(MBCI) and their corresponding disposition indices (DI1 = Homa-β/Homa-IR, DI2 = ΔI30/ΔG30/Homa-IR, DI3 = MBCI × IAI)]. **Results** (1) Progressive increase was observed in the Homa-IR from DMI through DM2 to DM3 as FPG augmented while progressive decrease in IAI (all $P<0.01$ or 0.05) in newly diagnosed T2D. Compared with insulin sensitivity, islet β-cell function declined more obviously. (2) In

基金项目: 科技部"863"专项课题(2004AA07);重庆市卫生局课题(032080)

Supported by the National "863" Key Research Project of China (2004AA07) and the Bureau of Public Health of Chongqing(032080)

作者简介: 汪志红,女,重庆市人,博士研究生,副教授,主要从事糖尿病发病机制及分子遗传学方面的研究。电话:(023)60981818, E-mail:towzh713@126.com

通信作者: 张素华,E-mail: zhangsuhua0921@yahoo.com.cn

收稿日期: 2008-01-31;**修回日期:** 2008-03-21

NC group, the level of FPG was mainly determined by Homa-IR, however, Homa-β which could explain the FPG growing up to 90% in DM3 group was a more important contributor than Homa-IR for FPG in subgroups of newly diagnosed diabetes. **Conclusion** Both decreased insulin sensitivity and impaired β-cell function are associated with increased glucose level in newly diagnosed diabetes. Future more, β-cell function declines more obvious than insulin sensitivity. It indicates that β-cell function defect may play more important role in the development and progression of T2D.

Key words: type 2 diabetes; diabetes family; islet β-cell function; insulin resistance

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰岛素分泌缺陷是2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)的两大发病机制。但是何者是原发性的改变,何者在T2D的发生、发展中起的作用更大,一直都存在争议[1]。不少研究表明,IR是导致欧美人群T2D的最主要发病原因;而日本及韩国等学者认为胰岛素分泌缺陷可能是亚洲人群T2D发病的主要原因,但目前均缺乏足够的证据。为此,本研究通过对重庆及周边地区T2D家系中不同空腹血糖(fasting plsama glucose, FPG)的初诊糖尿病患者和无糖尿病家族史的正常糖耐量配偶进行分析比较,以了解初诊T2D患者的胰岛β功能和IR状况,探讨我国新诊断T2D人群的胰岛β细胞功能与糖代谢的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

分2组。①初诊T2D组:共158例。来自重庆及周边地区有2个以上T2D患者家系中的一级或二级亲属;既往无血糖异常史,无严重的急、慢性并发症,从未接受任何降糖治疗和调脂治疗,均符合1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准。经检测血中的谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛细胞抗体排除了成人隐匿自身免疫糖尿病(LADA);根据葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)的FPG水平,将初诊T2D患者又分为3个亚组:DM1组(FPG < 6.1 mmol/L,51例)、DM2组(6.1 mmol/L≤FPG < 7.8 mmol/L,57例)和DM3组(FPG≥7.8 mmol/L)。②正常对照(normal control,NC)组:共62例(男性30例,女性32例),均为2TD家系中的正常糖耐量配偶(无糖尿病家族史)。

研究方案经我院医学伦理委员会批准,研究对象均签署了正式的书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 病史询问及体格检查 按照本课题统一制定的调查表对研究对象进行详细询问并填表,空腹测量身高、体质量、腰围、臀围和血压。

1.2.2 生化指标的测定 所有研究对象空腹10~12 h后进行口服75 g OGTT,空腹和糖负荷后30、60、120 min取血测定血糖和胰岛素水平。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,胰岛素测定采用放射免疫法(试剂盒购自中国原子能科学研究院)。

1.2.3 胰岛素敏感性和胰岛β细胞功能评估 胰岛素敏感性的评估用稳态模型的胰岛素抵抗指数(Homa-IR) = 空腹血糖×空腹胰岛素/22.5和胰岛素作用指数(IAI) = 1/(空腹血糖×空腹胰岛素)。胰岛β细胞分泌功能采用以下3个指标综合评价[2]:它们分别是稳态模型的胰岛素分泌指数(Homa-β) =20 ×空腹胰岛素/(空腹血糖 -3.5)、糖负荷后30 min胰岛素增值(△I30)与葡萄糖增值(△G30)的比值即△I30/△G30以及β细胞功能修正指数(MBCI) = 空腹血糖×空腹胰岛素/(血糖120 min + 血糖60 min -7)。此外,根据Bergman等提出的葡萄糖处置指数(disposition index,DI)原理,采用DI1 = Homa-β/ Homa-IR、DI2 = △I30/△G30/ Homa-IR和DI3 = MBCI ×IAI 3个指数反应胰岛β细胞对IR的代偿并维持葡萄糖稳态的能力[3]。

1.3 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。非正态分布资料(胰岛素、Homa-IR、Homa-β、IAI、MBCI及DI)经自然对数转换成正态分布资料后再进行统计分析;率的比较用 χ^2 检验;多组间比较用方差及协方差分析;IR和胰岛β细胞功能指数对血糖的影响采用线性逐步回归分析。以上统计分析应用SPSS for Windows 11.5完成。

2 结果

2.1 血糖水平不同各组的一般临床资料

初诊T2D各亚组的年龄、性别构成与NC组无统计学差异。OGTT各时点血糖除DM1组的FPG与NC组无统计学差异外,从DM1、DM2到DM3,各时点的血糖也逐渐增加,差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。校正年龄、性别和BMI后,T2D各亚组的空腹胰岛素(FINS)与NC组无明显差异;DM1、DM2组OGTT120 min胰岛素(Ins 120)显著高于NC组,DM2组Ins 30、DM3组Ins 30和Ins 60均显著低于NC组相应时点的水平;而且DM3组糖负荷后各时点的胰岛素水平也较DM1和DM2组降低($P < 0.01$)。见表1。

2.2 血糖水平不同各组的胰岛素敏感性和IR

协方差分析可见,随着血糖水平的增加,IAI逐渐下降;Homa-IR逐渐增加。除DM1组的IAI、Homa-IR与NC组无统计学差异外,其余各组之间差异均具有显著性($P < 0.01$,表1)。以校正年龄、性别和BMI后NC组IAI × 100为100%计算,DM1、DM2、DM3组的胰岛素敏感性分别降至正常的94%、71%和41%。Homa-IR增加的幅度也与此类似。

表 1　各亚组一般临床资料及代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	FPG(mmol/L)	Glu30(mmol/L)
NC	62(30/32)	53.29 ± 9.15	23.62 ± 2.80	113.61 ± 17.85	74.56 ± 8.60	5.04 ± 0.39	8.48 ± 1.78
DM1	51(25/26)	54.51 ± 13.38	24.47 ± 3.89	123.86 ± 19.36^{a}	77.14 ± 10.17	5.37 ± 0.50	11.13 ± 1.90^{b}
DM2	57(27/30)	52.00 ± 12.47	25.57 ± 3.53^{b}	125.91 ± 21.66^{b}	79.18 ± 11.15	6.91 ± 0.45^{bd}	12.58 ± 1.88^{bd}
DM3	50(24/26)	52.19 ± 12.86	24.29 ± 2.69	127.32 ± 18.54^{b}	78.25 ± 8.51	10.30 ± 3.20^{bdf}	17.53 ± 4.32^{bdf}
组别	Glu60(mmol/L)	Glu120(mmol/L)	FINS (mU/L)	Ins 30(mU/L)	Ins 60(mU/L)	Ins120(mU/L)	Homa-IR
NC	7.71 ± 2.18	5.76 ± 1.02	12.92 ± 5.04	66.90 ± 43.59	66.08 ± 42.94	49.85 ± 32.73	2.87 ± 1.07
DM1	13.53 ± 2.85^{b}	13.25 ± 2.34^{b}	15.38 ± 7.33	59.17 ± 42.62	81.11 ± 65.13	111.07 ± 108.72^{b}	3.69 ± 1.81
DM2	15.05 ± 2.87^{bd}	13.59 ± 3.76^{bd}	17.97 ± 11.73	50.08 ± 32.70^{b}	75.96 ± 53.35	87.13 ± 70.74^{b}	5.57 ± 3.82^{bd}
DM3	21.14 ± 5.54^{bdf}	19.69 ± 7.29^{bdf}	15.65 ± 6.71	38.63 ± 24.67^{bd}	47.31 ± 33.24^{bdf}	50.31 ± 32.07^{df}	7.18 ± 4.21^{bdf}
组别	IAI	Homa-β	ΔI30/ΔG30	MBCI	DI1	DI2	DI3
NC	0.018 ± 0.007	184.67 ± 101.20	18.15 ± 16.71	11.96 ± 7.27	63.97 ± 23.43	6.86 ± 6.51	0.19 ± 0.11
DM1	0.016 ± 0.009	183.12 ± 112.10	7.87 ± 6.16^{b}	4.25 ± 1.99^{b}	56.12 ± 50.60^{b}	2.19 ± 1.25^{b}	0.05 ± 0.01^{b}
DM2	0.011 ± 0.008^{bd}	105.19 ± 63.86^{bd}	6.03 ± 5.19^{bc}	7.02 ± 9.14^{b}	19.70 ± 4.11^{bd}	1.29 ± 1.10^{bd}	0.05 ± 0.02^{bd}
DM3	0.008 ± 0.004^{bdf}	52.96 ± 26.84^{bdf}	3.34 ± 3.61^{bde}	5.07 ± 2.40^{b}	8.55 ± 4.07^{bdf}	0.54 ± 0.64^{bdf}	0.03 ± 0.01^{bdf}

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与 NC 组比较; c: $P<0.05$, d: $P<0.01$, 与 DM1 组比较; e: $P<0.05$, f: $P<0.01$,与 DM2 组比较

SBP:收缩压;DBP:舒张压(1 mmHg = 0.133 kPa);FPG:空腹血浆葡萄糖;Glu30、Glu60、Glu120:分别为葡萄糖耐量试验(OGTT)30、60、120 min 血糖;FINS:OGTT 0 min 胰岛素;Ins30、Ins60、Ins120:分别为 OGTT 30、60、120 min 胰岛素;Homa-IR:稳态模型评价胰岛素抵抗;IAI:胰岛素敏感指数;Homa-β:稳态模型评价 β 细胞功能;ΔI30/ΔG30:糖负荷后 30 min 时胰岛素增值/葡萄糖增值;MBCI:β 细胞功能修正指数;DI:葡萄糖处置指数

2.3　血糖水平不同各组的胰岛素分泌功能

2.3.1　用胰岛素分泌指数评价 β 细胞功能　　除 DM1 组的 Homa-β 与 NC 组无显著差异外,T2D 各亚组的 Homa-β、△I30/△G30 和 MBCI 均较 NC 组显著降低($P<0.01$);从 DM1、DM2 到 DM3 组 Homa-β、△I30/△G30 逐渐下降,且各亚组之间的差异具有显著性($P<0.01$,$P<0.05$)(表 1)。以调整了年龄、性别和 BMI 后 NC 组的胰岛素分泌指数值为 100% 计算,DM1、DM2、DM3 组的 Homa-β 分别降至正常的 97%、55% 和 28%;I30/△G30 分别降至正常的 43%、33% 和 18%;MBCI 分别降至正常的 35%、59% 和 42%。

2.3.2　用 DI 评价 β 细胞功能　　从 NC、DM1、DM2 到 DM3 组,DI1、DI2 和 DI3 逐渐减低,同时各组之间的差异均具有显著的统计学意义($P<0.01$)(表 1)。以调整了年龄、性别和 BMI 后 NC 组的葡萄糖处置指数为 100% 计算,DM1、DM2、DM3 组的 DI1 分别降为正常的 89%、33% 和 12%;DI2 分别降为正常的 32%、18% 和 8%;DI3 ×100 分别降至正常的 27%、26% 和 16%。

2.4　IR 和胰岛 β 细胞功能对血糖水平不同各组血糖的影响

由于血糖是由 IR 和胰岛素分泌两个因素决定的。故以 FPG 为因变量,以 Homa-IR 和反应基础胰岛素分泌的 Homa-β 为自变量进行线性逐步回归分析来评价 IR 和胰岛素分泌对空腹血糖的贡献。结果显示,Homa-IR、Homa-β 均是影响 4 组空腹血糖的独立因素。它们在 NC 组可分别解释 59.6%、40.6% 的 FPG 变异;在 DM1 组可分别解释 27.6%、52.9% 的 FPG 变异;在 DM2 组可分别解释 22.0%、75.1% 的 FPG 变异;在 DM3 组可分别解释 10.2%、89.6% 的 FPG 变异。

3　讨论

IR 和胰岛 β 细胞功能的评估是研究糖尿病发病机制、预测糖尿病预后和制定合理治疗方案的基础。正糖钳夹技术是判断胰岛素敏感性的金标准,但由于操作复杂、费时难以在大样本的研究中使用;而 Homa-IR 和 IAI 与钳夹测得的胰岛素敏感性相关性较好,已在流行病学及临床研究中广泛应用[4]。然而对胰岛 β 细胞功能目前还没有一个指标能准确地反应 β 细胞功能。因为 β 细胞分泌胰岛素不但有质、量和分泌时相的变化,而且还受糖负荷和 IR 的双重刺激调节。研究表明,Homa-β 是评价基础胰岛素分泌的良好指标,△I30/△G30 能较好的判断早相胰岛素分泌功能[5];而 MBCI 能解释 Glu120 和 OGTT 平均血糖的变化,可反应糖负荷后的胰岛素分泌状况;故主张联合应用多个指数来评价 β 细胞功能[2]。因此,本研究选择前述 3 个指数同时进行评估,以了解不同时相胰岛素分泌的变化。此外,β 细胞分泌胰岛素受机体胰岛素敏感组织的反馈环路调节,胰岛 β 细胞分泌功能和胰岛素敏感性呈双曲线关系,其乘积是个常数称为处置指数。该指数反映了 β 细胞对 IR 抵抗的代偿并维持体内葡萄糖稳态的能力,是排除了 IR 的影响更有效的正确衡量胰岛 β 细胞功能的指标[3,6,7]。近年来对其应用日渐增多。本研究运用 Homa-IR 与 Homa-β、Homa-IR 与 △I30/△G30、IAI 与 MBCI 组成的处置指数来进一步反映不同时相的胰岛 β 细胞功能。

调整年龄、性别和 BMI 后,DM1(空腹血糖 <6.1 mmol/L)组和 DM2(空腹血糖为 6.1 ~ 7.8 mmol/L)组的 Ins120 显著增加;而 DM3 组(空腹血糖≥7.8 mmol/L)糖负荷后各时点的胰岛素水平均明显下降。提示初诊

T2D 患者已存在胰岛素分泌功能障碍:在空腹血糖 < 7.8 mmol/L 时,以胰岛素分泌时相的延迟和高胰岛素血症为主;在空腹血糖 >7.8 mmol/L 时,以胰岛素分泌量的减少为主。

进一步对初诊 T2D 各亚组的胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞功能进行比较。结果显示,从 DM1 到 DM2、DM3,随着空腹血糖的增加以及糖耐量异常的加重,胰岛素敏感性逐渐降低(IAI 逐渐下降),IR 逐渐增加(Homa-IR 逐渐增加);与此同时胰岛 β 细胞功能也逐渐下降(Homa-β、△I30/△G30、MBCI、DI1、DI2、DI3 逐渐下降);与国内外一些文献[8,9]报道的结果一致,提示 IR 和胰岛 β 细胞功能缺陷在 T2D 的发生、发展过程中都起着重要作用。

空腹血糖正常的 DM1 组,其 IAI 和 Homa-β 与 NC 组缺乏统计学意义,这可能也正是它们能维持正常空腹血糖的原因,因为空腹血糖主要由胰岛素敏感性和基础胰岛素分泌功能决定。然而 DM1 组的△I30/△G30 和 MBCI 显著下降(降至正常的 40% 左右);3 种葡萄糖处置指数下降更为明显,约为正常的 30%。因此,DM1 组糖负荷后的血糖水平显著增加。同时,DM2 组[FPG 为(6.91 ± 0.45) mmol/L]胰岛素敏感性降至正常的 70% 左右,而 3 种胰岛素分泌指数(Homa-β、△I30/△G30、MBCI)和 3 种葡萄糖处置指数降低更多,分别为正常的 30% ~ 60%、20% ~ 30%;DM3 组[FPG 为(10.30 ± 3.20) mmol/L]胰岛素敏感性降至正常的 40%,3 种胰岛素分泌指数约为正常的 18% ~ 40%,3 种葡萄糖处置指数降为正常的 8% ~ 16%。并且均以早期胰岛素分泌指数及相应的处置指数下降明显。上述结果显示,新诊断 T2D 各亚组胰岛素分泌功能的下降较胰岛素敏感性的下降更为明显。这也间接印证了 UKPDS[10] 和 Belfast 饮食控制研究等[11] 提出的"糖尿病阶段胰岛 β 细胞功能进行性下降"的观点。不过,UKPDS 研究[10] 提示初诊 T2D 患者的 β 细胞功能约为正常人的 50%,而本研究发现与其血糖水平相当的初诊糖尿病患者,β 细胞功能下降更多(DM3 组 Homa-β 为正常的 28%),可能与种族、遗传背景及 BMI 不同有关。此外,本研究还发现,初诊糖尿病患者 IR 随着血糖的升高而增加,与国外学者[11] 报道的"糖尿病发生之后 IR 基本处于较稳定的状态"不一致,其机制尚不清楚,可能与高血糖的毒性作用导致 IR 增加有关。

对于 IR 和胰岛 β 细胞功能对空腹血糖的影响程度,本研究显示,在 NC 组解释空腹血糖变化的以 Homa-IR 为主(约占 60%);随着空腹血糖的升高,Homa-IR 解释的比例越来越少,而 Homa-β 能解释的比例则越来越大:在空腹血糖 ≥7.8 mmol/L 的 DM3 组 Homa-IR 仅能解释血糖变化的 10%,而 Homa-β 能解释近 90% 的空腹血糖变化。由此可见,胰岛 Homa-β 细胞功能在糖尿病的进程中起着非常重要的作用。

综上所述,在 T2D 家系的新诊断糖尿病患者中,随着血糖水平的增加,胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞功能逐渐下降;但与胰岛素敏感性相比,胰岛 β 细胞功能下降更为明显。随着空腹血糖的升高,胰岛素分泌缺乏能解释血糖变化的比例明显高于 IR。提示在2 型糖尿病的发生、发展过程中 IR 和胰岛 β 细胞功能缺陷均起着重要作用,但胰岛 β 细胞功能缺陷发挥的作用可能更大。

参考文献:

[1] Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects[J]. Endocr Rev, 1998, 19(4): 477 - 490.

[2] 李光伟. 对胰岛 β 细胞功能评估的再认识[J]. 国外医学: 内分泌学分册, 2005, 25(3): 164 - 166.

[3] Cnop M, Vidal J, Hull R L, *et al*. Progressive loss of beta-cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2007, 30(3): 677 - 682.

[4] 李光伟,Bennett P H. 关于空腹血糖、空腹胰岛素乘积的倒数在流行病学研究中应用的补充说明[J]. 中国糖尿病杂志,2005, 13(4): 247 - 249.

[5] Hanson R L, Pratley R E, Bogardus C, *et al*. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies[J]. Am J Epidemiol, 2000, 151(2): 190 - 198.

[6] Ryder E, Gamez M E, Fernandez V, *et al*. Presence of impaired insulin secretion and insulin resistance in normoglycemic male subjects with family history of type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2003, 60(2): 95 - 103.

[7] 潘云龙, 朱 妍, 施发兴, 等. 2 型糖尿病患者血清 Leptin 浓度的变化及其与胰岛素抵抗、β-细胞功能的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2005, 9(9): 89 - 94.

[8] Jensen C C, Cnop M, Hull R L, *et al*. Beta-cell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high-risk relatives of four ethnic groups in the U.S[J]. Diabetes, 2002, 51(7): 2170 - 2178.

[9] 李延兵, 朱大龙, 田浩明, 等. 新诊断2 型糖尿病患者 β 细胞功能分析[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(36): 2537 - 2541.

[10] UK Prospective Diabetes Study Group. U. K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease[J]. Diabetes, 1995,44(11): 1249 - 1258.

[11] Levy J, Atkinson A B, Bell P M, *et al*. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study[J]. Diabet Med, 1998,15(4): 290 - 296.

(编辑 汪勤俭)