

早期营养对 IUGR 大鼠糖耐量和胰岛素敏感性的远期影响

丘小汕, 刘 军, 张怡坚, 柯志勇, 杜敏联
(中山大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】了解宫内发育迟缓(IUGR)和生后早期蛋白质营养不良对 IUGR 大鼠糖耐量和胰岛素敏感指数(ISI)及胰岛素抵抗指数(IRI)的远期影响。【方法】采用被动吸烟法制作 IUGR 大鼠动物模型, 新生正常鼠仔 102 只和 IUGR 鼠仔 105 只随机分为 4 组: ①正常对照组; ② IUGR 模型组; ③ 正常大鼠低蛋白饮食组(CLP 组); ④ IUGR 大鼠低蛋白饮食组(SLP 组)。观察各组大鼠在生后 4 周(幼年期)、12 周(成年期)和 48 周龄(老年期)时糖耐量和胰岛素释放试验变化。【结果】① SLP 组大鼠宫内发育迟缓和生后早期蛋白质营养不良其远期葡萄糖-胰岛素代谢功能受损明显, 至 48 周时空腹血糖(5.2 ± 1.4) mmol/L 已升高, 胰岛素(31.2 ± 3.4) mU/L 水平明显升高, ISI(1.7 ± 0.4)明显下降, IRI(8.7 ± 1.8)明显升高, 与正常对照组[(4.5 ± 1.1) mmol/L, (12.9 ± 1.0) mU/L 和 $2.8 \pm 0.2, 2.3 \pm 0.4$]比较均有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。② CLP 组大鼠生后早期单纯蛋白质营养不良的远期影响主要表现为糖负荷后胰岛素对血糖升高的应答分泌反应延迟和糖耐量减低。③ IUGR 模型组大鼠生后即给予正常营养供给, 其葡萄糖-胰岛素代谢紊乱的程度减轻, 但仍有糖耐量减低。【结论】在宫内和/或生后早期机体发育的关键时期, 蛋白质营养不良将对葡萄糖-胰岛素代谢功能产生长期的不良影响, 主要表现为糖耐量减低和/或胰岛素抵抗。

关键词: 胎儿宫内发育迟缓, 大鼠; 营养, 早期; 糖代谢; 胰岛素敏感性

中图分类号: R332

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2003)02-0238-05

Long-Term Effects of Early Nutrition on Glucose Tolerance and Insulin Sensitive Index of IUGR Rats

QIU Xiao-shan, LIU Jun, ZHANG Yi-jian, KE Zhi-yong, DU Min-lian
(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University,
Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the long-term effects of postnatal protein-malnutrition on glucose tolerance and insulin sensitive index (ISI) and insulin resistance index (IRI) of IUGR rats. 【Methods】 IUGR models were established by passive smoking. Normal new born pups 102 and IUGR new born pups 105 were randomly divided into 4 groups: ① The normal control group fed with normal-protein diet; ② The IUGR control group fed with normal-protein diet; ③ The normal control group fed with low-protein diet (CLP); ④ The IUGR group fed with low-protein diet (SLP). Glucose tolerance test and insulin releasing test were performed at the 4th week (childhood), 12th week (adulthood), 48th week (senectitude) of life in all groups. 【Results】 ① Glucose-insulin metabolism in SLP group was impaired, which might be caused by IUGR and postnatal protein-malnutrition in early life after birth. At 48th week, the fasting plasma glucose concentration (5.2 ± 1.4) mmol/L, insulin concentration (31.2 ± 3.4) mU/L were both increased. ISI (1.7 ± 0.4) decreased while IRI (8.7 ± 1.8) increased. There was significant difference compared with normal control group [(4.5 ± 1.1) mmol/L,

收稿日期: 2003-01-13

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(950331)

作者简介: 丘小汕(1954-), 男, 广东梅州人, 硕士, 副教授; 刘 军, 硕士生, 现在广州医学院附属二院儿科。

(12.9 ± 1.0) mU/L, 2.8 ± 0.2 and 2.3 ± 0.4] respectively, $P < 0.05$ or 0.01 . ② Glucose-insulin metabolism in CLP group was also damaged by protein-malnutrition in early life after birth. It mainly displayed an impaired glucose tolerance and delayed secretion of insulin response to glucose loading. ③ The damage of glucose-insulin metabolism in IUGR control group was reduced by feeding with a normal diet after birth, but impaired glucose tolerance still existed. 【Conclusion】 IUGR and/or protein-malnutrition at critical stage after birth will have a long-term effect on glucose-insulin metabolism, predominantly appeared as impaired glucose tolerance and/or insulin resistance.

Key words: intrauterine growth retardation(IUGR), rat; nutrition, early; glucose metabolism; insulin sensitivity

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2003, 24(3): 238 ~ 242]

成年后许多疾病与胎儿或生后早期的营养关系密切,近年来国内外研究表明胎儿宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR, 又称小于胎龄儿, small for gestational age, SGA)及生后早期1岁内的低体重与成年后代谢综合征(包括糖耐量减低、2型糖尿病、高脂血症、高血压和冠心病等)的发生关系密切,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是这些疾病共同的关键环节^[1,2]。国内有关 IUGR 生后的研究多限于生长和智力发育的观察,其与成年期葡萄糖-胰岛素代谢紊乱的研究甚少^[3]。国外对 IUGR 和生后早期营养不良对糖代谢长期影响的动态纵向观察较少,多为发生机理的研究^[4]。近年来实施成人期疾病在儿童早期的防治已成为世界范围的趋势及研究热点。本研究通过观察 IUGR 大鼠及生后早期低蛋白饮食对正常大鼠和 IUGR 大鼠在幼年期、成年期和老年期龄时糖耐量和胰岛素释放试验的变化,了解宫内发育迟缓和生后早期蛋白质营养不良对其糖耐量和胰岛素敏感性的远期影响,为探索对 IUGR 进行早期营养干预提供动物实验基础。

1 材料和方法

1.1 研究对象

由中山大学动物实验中心提供健康 SD 二级雌鼠 38 只,与雄鼠交配怀孕后,其中 20 只孕鼠按 Younoszai^[5]及柯志勇等^[6]改良被动吸烟法制备 IUGR 动物模型。所生新生鼠仔出生体质量在正常新生鼠仔平均体质量 - 2SD 以下者为 IUGR 新生鼠。正常孕鼠所生新生鼠仔 102 只和被动吸烟孕鼠所生 IUGR 鼠仔 105 只随机分为 4 组:①正常大鼠对照组;② IUGR 模型组;生后头 4 周该两组大鼠

均给予蛋白质含量为 20% 的常规饲料喂养;③ 正常大鼠低蛋白饮食组(control with low-protein diet, CLP 组);④ IUGR 大鼠低蛋白饮食组(SGA with low-protein diet, SLP 组)。CLP、SLP 组生后头 4 周均给予蛋白质含量为 8% 的低蛋白饲料喂养。4 周后各组均给予蛋白质含量为 20% 的常规饲料喂养至实验结束。

1.2 实验方法

1.2.1 标本收集及处理 4 组动物分别在第 4 周、12 周和 48 周龄时禁食 14 ~ 16 h 后做葡萄糖耐量和胰岛素释放试验,予腹腔注射 1.11 mmol/L 葡萄糖液 2 g/kg。采用断尾法取血测定空腹和给糖负荷后 30 min、60 min、120 min 的血糖及血浆胰岛素浓度。血糖测定采用葡萄糖氧化酶-过氧化物酶法(河北保定长城临床试剂公司提供)。胰岛素测定采用放射免疫法(天津德浦公司提供的胰岛素 C-A-C 放免试剂盒)。

1.2.2 计算指标 胰岛素敏感指数(insulin sensitive index, ISI)用李氏法计算^[7]。公式: $ISI = -\ln [1 / (\text{空腹胰岛素浓度} \times \text{空腹葡萄糖浓度})]$ (Ln: 自然对数)。Homa Model 的胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, IRI)用 Matthews 法计算^[8]。公式: $IRI = \text{空腹胰岛素浓度} / 22.5e^{-\ln \text{空腹血糖}}$, (e: 反自然对数)。

1.3 统计学方法

统计学分析采用 SPSS 8.0 软件包在计算机进行,首先检测各组数据是否为正态分布,数据为非正态分布者,取其自然对数正态化后进入分析,所有数据用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组均数的比较采用方差分析,均数间两两比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性界限。

2 结果

各组大鼠4周、12周和48周血糖、血浆胰岛素检测及ISI和IRI结果见表1~4。

2.1 正常对照组糖耐量和ISI及IRI的变化

正常对照组血糖、血浆胰岛素高峰浓度均出现在

糖负荷后30 min, 高峰血糖浓度不超过10 mmol/L。随后二者同步逐渐下降, 至120 min基本恢复到空腹水平。随着鼠龄的增加, ISI呈逐渐下降, IRI逐渐上升的趋势。

2.2 IUGR模型组糖耐量和ISI及IRI的变化

表1 各组4周龄血糖和胰岛素测定值比较

Table 1 Blood glucose and plasma insulin concentrations at 4 week of life

Groups	n	c(blood glucose)/mmol · L ⁻¹				c(plasma insulin)/mU · L ⁻¹			
		0 min	30 min	60 min	120 min	0 min	30 min	60 min	120 min
Control	10	4.4 ± 0.3	8.4 ± 1.1	5.6 ± 1.7	4.1 ± 1.2	3.2 ± 1.3	8.7 ± 1.5	7.2 ± 2.3	3.8 ± 1.1
IUGR control	9	5.4 ± 1.2	9.1 ± 1.1	7.8 ± 1.7	7.1 ± 1.0 ¹⁾	6.5 ± 1.2 ¹⁾	16.2 ± 1.7 ²⁾	11.7 ± 5.6 ¹⁾	8.0 ± 2.2 ¹⁾
CLP	8	5.0 ± 0.5	11.3 ± 1.7 ¹⁾	7.6 ± 2.1 ¹⁾	7.4 ± 1.3 ¹⁾	7.4 ± 1.8 ²⁾	12.5 ± 3.2 ²⁾	15.7 ± 5.3 ¹⁾	9.7 ± 3.2 ¹⁾
SLP	10	5.2 ± 1.1	15.5 ± 3.1 ^{2),3)}	19.2 ± 7.9 ^{2),3)}	10.6 ± 2.3 ^{2),3)}	18.5 ± 5.6 ^{2),4)}	26.3 ± 6.2 ^{2),4)}	37.9 ± 7.6 ^{2),4)}	14.7 ± 4.9 ^{2),3)}

Compared with the control group, 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$; The SLP group compared with the CLP group, 3) $P < 0.05$, 4) $P < 0.01$

表2 各组12周龄血糖和胰岛素测定值比较

Table 2 Blood glucose and plasma insulin concentrations at 12 week of life

Groups	n	c(blood glucose)/mmol · L ⁻¹				c(plasma insulin)/mU · L ⁻¹			
		0 min	30 min	60 min	120 min	0 min	30 min	60 min	120 min
Control	16	4.3 ± 0.9	8.9 ± 1.3	7.6 ± 2.8	5.2 ± 0.3	5.3 ± 0.4	14.1 ± 3.8	9.1 ± 1.4	6.1 ± 1.8
IUGR control	16	4.4 ± 0.8	11.1 ± 2.7 ¹⁾	8.9 ± 1.2 ¹⁾	6.3 ± 0.6 ¹⁾	6.6 ± 0.9	20.8 ± 1.1 ¹⁾	14.3 ± 1.3 ¹⁾	9.8 ± 1.2 ¹⁾
CLP	16	4.3 ± 0.9	10.8 ± 1.6 ¹⁾	9.8 ± 1.1 ¹⁾	7.7 ± 0.4 ¹⁾	6.3 ± 0.6	10.8 ± 1.5	17.6 ± 0.8 ²⁾	10.6 ± 2.1 ¹⁾
SLP	16	4.9 ± 0.8	12.9 ± 1.7 ¹⁾	10.3 ± 1.3 ¹⁾	7.5 ± 0.3 ¹⁾	17.5 ± 3.0 ^{2),3)}	28.5 ± 2.8 ^{2),3)}	47.7 ± 5.2 ^{2),3)}	28.3 ± 3.1 ^{2),3)}

Compared with the control group, 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$; The SLP group compared with the CLP group, 3) $P < 0.01$

表3 各组48周龄血糖和胰岛素测定值比较

Table 3 Blood glucose and plasma insulin concentrations at 48 week of life

Groups	n	c(blood glucose)/mmol · L ⁻¹				c(plasma insulin)/mU · L ⁻¹			
		0 min	30 min	60 min	120 min	0 min	30 min	60 min	120 min
Control	16	4.5 ± 1.1	8.0 ± 0.9	6.3 ± 0.9	4.5 ± 0.1	12.9 ± 1.0	21.7 ± 2.1	14.7 ± 2.2	10.1 ± 1.3
IUGR control	16	4.8 ± 0.6	11.4 ± 1.2 ¹⁾	7.1 ± 0.8	5.7 ± 0.6	15.8 ± 1.6	32.2 ± 4.8 ¹⁾	24.3 ± 3.8 ¹⁾	18.7 ± 3.7 ¹⁾
CLP	16	5.0 ± 0.7	12.7 ± 4.8 ¹⁾	9.5 ± 2.3 ¹⁾	7.6 ± 1.8 ¹⁾	14.2 ± 2.3	35.4 ± 6.7 ²⁾	30.3 ± 4.8 ²⁾	22.7 ± 4.2 ²⁾
SLP	18	5.2 ± 1.4 ¹⁾	19.4 ± 6.8 ^{2),4)}	13.5 ± 3.4 ^{2),3)}	10.3 ± 3.6 ^{2),3)}	31.2 ± 3.4 ^{2),4)}	65.7 ± 5.3 ^{2),4)}	46.3 ± 11.5 ^{2),4)}	25.5 ± 8.4 ²⁾

Compared with the control group, 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$; The SLP group compared with the CLP group, 3) $P < 0.05$, 4) $P < 0.01$

表4 各组4、12、48周龄胰岛素敏感指数和胰岛素抵抗指数比较

Table 4 Insulin sensitivity index and Insulin resistance index at 4, 12 and 48 week of life

Groups	Insulin sensitivity index (ISI)			Insulin resistance index (IRI)		
	4 weeks	12 weeks	48 weeks	4 weeks	12 weeks	48 weeks
Control	4.12 ± 0.34	3.81 ± 0.17	2.80 ± 0.15	0.41 ± 0.24	1.00 ± 0.18	2.32 ± 0.37
IUGR control	3.38 ± 0.85 ¹⁾	3.53 ± 0.37	2.58 ± 0.49	1.67 ± 0.48 ¹⁾	1.30 ± 0.30	2.83 ± 0.20
CLP	3.16 ± 0.33 ¹⁾	3.71 ± 0.24	2.64 ± 0.46	1.88 ± 0.36 ²⁾	0.96 ± 0.16	2.62 ± 0.87
SLP	2.37 ± 0.63 ^{1),3)}	2.51 ± 0.29 ^{2),3)}	1.71 ± 0.44 ^{2),3)}	4.62 ± 1.54 ^{2),4)}	3.75 ± 1.08 ^{2),4)}	8.67 ± 1.83 ^{2),4)}

Compared with the control group, 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$; The SLP group compared with the CLP group, 3) $P < 0.05$, 4) $P < 0.01$

IUGR 模型组虽然 4 周空腹血糖正常, 但是空腹胰岛素水平较正常对照组升高, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。糖负荷后, 血糖高峰浓度与正常对照组比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$), 但血浆胰岛素高峰浓度增高, 血糖和胰岛素下降延缓, 120 min 仍显著高于空腹水平, ISI 下降, IRI 升高, 与正常对照组比较, 差异均有显著性 ($P < 0.05$)。在 12 周、48 周时空腹胰岛素虽已恢复正常, 但糖负荷后, 血糖和胰岛素高峰浓度明显升高, 且 120 min 的血浆胰岛素下降延缓, 与正常对照组比较, 差异均有显著性 ($P < 0.05$)。ISI 及 IRI 则无显著性差异 ($P > 0.05$)。

2.3 正常大鼠低蛋白饮食组糖耐量和 ISI 及 IRI 的变化

CLP 组 4 周时空腹血糖正常, 空腹胰岛素水平较正常对照组升高, 差异有显著性 ($P < 0.01$)。糖负荷后, 血糖和胰岛素高峰浓度明显升高, 且血浆胰岛素浓度的高峰时相 (60 min) 迟于血糖浓度的高峰时相 (30 min), 二者下降延缓, 120 min 均显著高于空腹水平, 同时 ISI 下降, IRI 升高, 与正常对照组比较均有显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。随着鼠龄增加至 12 周和 48 周, 空腹血糖、胰岛素虽然正常, 但糖负荷后仍呈现糖耐量低减。ISI 及 IRI 则无显著性差异 ($P > 0.05$)。

2.4 IUGR 大鼠低蛋白饮食组糖耐量和 ISI 及 IRI 的变化

SLP 组大鼠虽然 4 周空腹血糖正常, 但是空腹胰岛素明显高于正常对照组, 差异有显著性 ($P < 0.01$)。糖负荷后, 血糖、胰岛素浓度明显升高, 二者至 120 min 仍显著高于空腹水平, 同时 ISI 下降, IRI 明显升高, 与正常对照组比较显著性均有差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。随着鼠龄增加至 48 周, 胰岛素抵抗越来越明显, 此时空腹血糖已升高, 空腹胰岛素水平则明显升高, 糖负荷后糖耐量减低更为严重, ISI 进一步下降, IRI 显著升高, 与正常对照组比较差异均有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.5 SLP 组与 CLP 组糖耐量和 ISI 及 IRI 比较

SLP 组与 CLP 组比较, SLP 组在生后 4 周、12 周和 48 周的空腹胰岛素和糖负荷后血糖、胰岛素高峰浓度均升高, ISI 下降, IRI 升高, 差异均有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3 讨论

3.1 IUGR 宫内适应性代谢改变与 IR 及成年后代谢综合征的关系

IUGR 在我国发生率约为 7.5% ~ 8.7%。胎儿或生后早期的营养不仅影响近期健康, 而且对远期健康和生长发育具有重要影响。研究表明宫内营养不良由于胎儿代谢的适应性改变可出现多种内分泌激素系统重整的状态, 其中胰岛素抵抗的远期影响使 IUGR 成年后发生代谢综合征的易患性明显增加^[1,9]。1992 年 Hales^[10]提出 2 型糖尿病发病的“节俭表型”假说 (the thrifty phenotype hypothesis), 认为胎儿和生后婴儿早期营养不良, 尤其是蛋白质和氨基酸不足可导致胰岛 β 细胞发育和功能受损, 其远期后果之一就是可能使患儿对糖尿病发生的易患性增加。米杰^[3]研究也认为中国人群中存在低出生指标与成年期 2 型糖尿病和糖耐量减低 (IGT) 的联系, 胎儿期营养不良和发育迟缓是成年期 2 型糖尿病独立的危险因素, 是引起葡萄糖-胰岛素代谢紊乱的一个值得重视的原因。

3.2 宫内与生后早期的营养对 IUGR 糖耐量及胰岛素敏感性的远期影响

检测 IR 的方法有多种, 各有其优缺点。基础状态法, 包括胰岛素敏感指数 (ISI) 和自我平衡模型分析法 (HOMA) 较可靠且适于动物实验应用^[11]。本实验采用的评价 IR 的指标是胰岛素敏感指数 (ISI) 和 HOMA 模型的胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。ISI 与反应 IR 的金标准“正常血糖胰岛素钳夹技术 (Clamp)”高度相关^[7], 其实际应用结果与 Clamp 和 HOMA 相似, 是简便、实用的评估 IR 的方法。本研究观察 SLP 组大鼠由于宫内发育迟缓和生后早期蛋白质营养不足, 即使生后 4 周恢复正常营养供给仍可导致葡萄糖-胰岛素代谢功能受损, 其远期影响主要表现为糖耐量减低, 高胰岛素血症, 胰岛素敏感性下降, 明显的胰岛素抵抗。SLP 组的各项生化指标随鼠龄增加不断恶化, 特别是基础血浆胰岛素浓度不断升高, 胰岛 β 细胞需要不断分泌胰岛素来进行代偿以维持血糖不致过高, 天长日久最终会导致 β 细胞功能的耗竭, 一旦代偿性的胰岛素分泌不能与 IR 相抗衡, 空腹血糖就不可避免地升高。SLP 组 48 周时空腹血糖已有升高, ISI 进一步下降, IRI 明显升高, 说明胰岛 β 细胞代偿能力已不能

与 IR 相抗衡。这与国内外学者进行流行病学调查发现 IUGR 儿在成年期可产生糖耐量减低、胰岛素抵抗及动物实验观察到 IUGR 其胰岛素介导的糖摄取能力下降的结果相一致^[3, 4, 12]。CLP 组大鼠单纯生后早期蛋白质营养不足同样可以导致葡萄糖-胰岛素代谢紊乱,但程度较 SLP 组为轻,其对 IUGR 的远期影响主要表现为糖耐量减低。IUGR 模型组大鼠宫内发育迟缓,但生后即给予正常营养供给,其葡萄糖-胰岛素代谢功能远期损害的程度明显减轻,但仍有糖耐量减低的表現。

3.3 糖耐量试验和胰岛素释放试验揭示 IUGR 早期的葡萄糖-胰岛素代谢紊乱

本研究显示潜在的或早期的糖代谢和胰岛 β 细胞功能异常,往往在给予糖负荷激发后才被显示出来。常表现为给糖负荷后血糖和胰岛素高峰浓度明显升高,且血浆胰岛素浓度的高峰时相迟于血糖浓度的高峰时相,二者 120 min 均下降延缓;或空腹血糖虽不高,但呈现空腹高胰岛素血症,尤其给糖负荷后胰岛素水平虽然升高明显,但血糖并不相应降低,说明存在有胰岛素抵抗和胰岛素敏感性降低。提示单纯测定空腹血糖往往不能发现早期的代谢异常,应重视糖耐量和胰岛素释放试验的测定。因为胰岛 β 细胞功能衰竭在糖负荷刺激下才能充分暴露,空腹状态只能部分反映 β 细胞功能,胰岛素分泌量增加但高峰后移的时相变化并不代表 β 细胞功能更好,而是表明 β 细胞功能更差^[13]。

参考文献:

- [1] Gluckman P D. The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation[J]. *Horm Res*, 1997, 48 (suppl 1): 11.
- [2] Cianfarani S, Geremia C, Germani D, *et al*. Insulin resistance and Insulin-like growth factors in children with intrauterine growth retardation[J]. *Horm Res*, 2001, 5 (suppl 1): 7.
- [3] 米杰, Law C M, 张孔来, 等. 北京市 41~47 岁人群出生时发育指标与成年期糖耐量减低的关系[J]. *中华预防医学杂志*, 1999, 33(4): 209.
- [4] Jaquet D, Vidal H, Hankard R, *et al*. Impaired regulation of glucose transporter 4 gene expression in insulin resistance associated with in utero undernutrition[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7): 3266.
- [5] Younszai M K, Peloso J, Haworth J C, *et al*. Growth retardation in rat exposed to cigarette smoke during pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1969, 104(8): 1207.
- [6] 柯志勇, 刘军, 丘小汕. 三种宫内发育迟缓大鼠模型方法的比较[J]. *中国当代儿科杂志*, 2000, 2(1): 24.
- [7] 李光伟, 潘孝仁, Lillioja S, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数[J]. *中华内科杂志*, 1993, 32(10): 656.
- [8] Matthews D R, Hosker J P, Rudenski A S, *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.
- [9] Hales C N. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation[J]. *Acta Paediatr*, 1997, 423(suppl): 184.
- [10] Hales C N, Barker D J P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis [M]. *Diabetologia*, 1992, 35(7): 595.
- [11] 李芳萍, 程桦, 傅祖植. 胰岛素抵抗体内检测方法[J]. *国外医学内科学分册*, 1998, 23(3): 108.
- [12] Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, *et al*. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(4): 1401.
- [13] 李光伟. 胰岛 β 细胞功能评估[J]. *国外医学内分泌分册*, 2001, 21(5): 225.

(编辑 张恩健)