

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002787

钠-葡萄糖共同转运体 2 抑制剂对 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性及其血清 GPC-4 的影响

谭巧灵¹, 赵昕怡², 陈彦蓉¹, 张思靖¹, 刘秋宏¹, 刘芸廷¹, 李 钊¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢病科, 重庆 400010; 2. 成都市第一人民医院内分泌代谢病科, 成都 610041)

【摘要】目的:探讨达格列净对 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者胰岛素敏感性及其血清磷脂酰肌醇蛋白聚糖-4(glypican-4, GPC-4)的影响。**方法:**80 例 T2DM 患者采用达格列净治疗 12 周, 观察血糖、血脂、胰岛素敏感性及其血清 GPC-4 水平的变化。以 40 例健康人作为正常对照。**结果:**T2DM 组(5.05 ± 0.98)的血清 GPC-4 水平低于正常对照组(6.42 ± 0.51)($P=0.000$), T2DM 组经达格列净治疗后血糖($P=0.000$)、HbA1c($P=0.000$)和 HOMA-IR($P=0.000$)均降低, 而 GPC-4 水平升高($P=0.000$)。在 T2DM 组, HbA1c($\beta=-0.608, P=0.000$)和 1/HOMA-IR($\beta=-2.566, P=0.003$)均是血清 GPC-4 的独立影响因子, 但治疗前后 GPC-4 的升高程度与 HbA1c 降低程度正相关($r=0.397, P=0.002$), 与 HOMA-IR 的变化无关($r=-0.062, P=0.539$)。**结论:**达格列净具有降糖、改善胰岛素敏感性和升高循环 GPC-4 水平的作用, 但其对血清 GPC-4 的影响可能与降糖有关, 与其改善胰岛素敏感性的作用无关。

【关键词】钠-葡萄糖共同转运体 2 抑制剂; 2 型糖尿病; 胰岛素敏感性; 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-4**【中图分类号】**R587**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-12-14

Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor on insulin sensitivity and serum GPC-4 in patients with type 2 diabetes mellitus

Tan Qiaoling¹, Zhao Xinyi², Chen Yanrong¹, Zhang Sijing¹, Liu Qiuhong¹, Liu Yunting¹, Li Ke¹

(1. Department of Endocrinology and Metabolism, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, The First People's Hospital of Chengdu)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of dapagliflozin on insulin sensitivity and serum glypican-4 (GPC-4) levels in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** Eighty patients with T2DM were treated with dapagliflozin for 12 weeks, and the changes of blood glucose, blood lipid, insulin sensitivity and serum GPC-4 level were observed by an ELISA kit. Forty healthy subjects were taken as normal glucose control (NGT). **Results:** Serum GPC-4 levels were lower in T2DM (5.05 ± 0.98) group than in NGT group (6.42 ± 0.51) ($P=0.000$). Dapagliflozin increased serum GPC-4 levels in T2DM group ($P=0.000$), accompanied with decreases in blood glucose levels ($P=0.000$), HbA1c ($P=0.000$) and HOMA-IR ($P=0.000$). HbA1c ($\beta=-0.608, P=0.000$) and 1/HOMA-IR ($\beta=-2.566, P=0.003$) were independent influencing factors of serum GPC-4 in T2DM patients. Elevation in serum GPC-4 levels were correlated positively with reduces in HbA1c ($r=0.397, P=0.002$), but no associations with decline in HOMA-IR ($r=-0.062, P=0.539$). **Conclusion:** Dapagliflozin therapy can decrease blood glucose levels, improve insulin sensitivity and increase GPC-4 levels for T2DM patients, and its effects on the serum GPC-4 level may be correlated with glucose control, but have no association with insulin sensitivity improvement.

【Key words】sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; type 2 diabetes mellitus; insulin sensitivity; glypican-4

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的主要病理生理

基础。近年来新型降糖药物层出不穷,如钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i)、肠促胰岛素-1 受体激动剂等,它们在降糖和心肾脏保护方面显示出较好的临床优势。研究表明, SGLT2i 不仅可以控制血糖,减轻高糖毒性^[1],还能增强外周组织对胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗^[2]。

作者介绍: 谭巧灵, Email: tanqiaoling1995@163.com,

研究方向: 糖尿病及其并发症的研究和治疗。

通信作者: 李 钊, Email: nickymycin@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81671381)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210412.1744.028.html>

(2021-04-13)

SGLT2i 通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,增加葡萄糖从尿液排泄,从而降低血糖水平。研究显示 SGLT2i 达格列净能够提高具有胰岛素抵抗和高血糖的磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)转基因大鼠的葡萄糖输注速率,增加其肌肉和脂肪组织对葡萄糖的摄取^[3]。这提示达格列净能增强 IR 动物模型的外周组织胰岛素敏感性。Merovci A 等^[4]对 24 名 T2DM 男性患者的研究发现,与安慰剂组相比,达格列净治疗 14 d 能降低 T2DM 患者空腹和糖负荷后 2 h 的血糖,增加血浆 C 肽曲线下面积,并且整体葡萄糖代谢率明显升高。这也证实了达格列净不仅能降低血糖,还能改善 T2DM 患者的胰岛素敏感性。

脂肪组织能分泌多种脂肪因子,参与调控机体的胰岛素敏感性。磷脂酰肌醇蛋白聚糖-4(glypican-4, GPC-4)是一种由脂肪组织释放的脂肪因子,属于糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)锚定硫酸肝素蛋白多糖家族^[5],GPC-4 能够与胰岛素受体相互作用,增强胰岛素信号转导,促进脂肪细胞分化^[6]。在具有胰岛素抵抗的肥胖成人和儿童中均观察到循环中的 GPC-4 水平升高,且与体质指数(body mass index, BMI)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、腰臀比(waist hip ratio, WHR)和体脂含量相关^[7-8]。此外,在患有多囊卵巢综合征的女性^[9]和非酒精性脂肪肝患者^[10]中也检测到升高的循环 GPC-4 水平。因此,目前认为 GPC-4 是一种与胰岛素敏感性密切相关的因子。然而,循环 GPC-4 水平与糖代谢关系的研究结果不尽相同。Leelalertlauiw C 等^[8]报道在不同糖耐量状况的肥胖儿童间血清 GPC-4 水平无明显差异;而既往研究发现血清 GPC-4 水平在糖耐量异常者中升高,在 T2DM 患者中降低^[11]。

本研究采用达格列净治疗 T2DM 患者 12 周,观察治疗前后血糖、血脂、胰岛素敏感性和血清 GPC-4 水平等指标的变化,旨在探索达格列净对 T2DM 患者胰岛素敏感性及其血清 GPC-4 水平的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2017 年 1 月至 2018 年 6 月在重庆医科大学附属第二医院门诊和住院患者中收集入选对象。T2DM 组 80 名(男性 36 名,女性 44 名),平均年龄(55.1 ± 8.6)岁。所有糖尿病患者

均符合 1999 年 WHO 的 2 型糖尿病诊断标准,均为未经任何降糖药物治疗或饮食控制的初次诊断 T2DM,患者的糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)水平为 6.5%~9.0%。所有受试者均排除心脏、肝脏、其他肾脏疾病或高血压及各种感染性疾病,近期末发生糖尿病酮症酸中毒及高渗性昏迷,未使用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物。T2DM 组患者给予达格列净 10 mg qd 口服,共 12 周。维持试验前的饮食和运动量不变。正常对照(normal glucose control, NGT)组 40 名(男性 18 名,女性 22 名),平均年龄(53.6 ± 10.0)岁,均为从常规体检者中招募的年龄匹配的健康人,所有非糖尿病个体均未服用已知的影响脂质和葡萄糖代谢的药物,如甲状腺素、皮质类固醇、雌激素和 β 肾上腺素能阻断剂。超重定义为 BMI ≥ 24 kg/m²,肥胖定义为 BMI ≥ 28 kg/m²,HOMA-IR ≥ 2.6 视为伴有胰岛素抵抗。向所有受试者解释本研究的目的和潜在风险,并在他们参与之前签署知情同意书。本研究根据《赫尔辛基宣言》的建议进行,经重庆医科大学附属第二医院人类研究伦理委员会批准,并取得患者的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 一般检测 入选者均隔夜空腹 10 h 以上,由专人测量身高、体质量、腰围、臀围和血压,并计算 BMI 和 WHR。隔夜 10 h 采集空腹静脉血,口服 75 g 无水葡萄糖后 2 h 再次采集静脉血,测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖负荷后 2h 血糖(2h postprandial blood glucose, 2hPBG)、HbA1c、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后 2h 胰岛素(2h postprandial insulin, PINS)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等生化指标。HbA1c 测定采用高压液相色谱法(美国 Bio-Rad 试剂盒);采用日立公司 7150 型全自动生化分析仪检测血糖和血脂。

1.2.2 空腹血清 GPC-4 浓度测定 采用 ELISA 法测定(试剂盒购自安武汉华美生物工程有限公司),按照说明书操作。

1.2.3 胰岛素敏感性评估 采用 HOMA 稳态模型评估胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞功能。HOMA-IR=FBG $\times$ FINS/22.5;胰岛素分泌指数(homeostasis model assessment of insulin secretion, HOMA-IS)=(20 $\times$ FINS)/(FBG-3.5)。

1.3 统计学处理

所有资料采用 SPSS 23.0 统计分析软件进行处理。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布数据以 $M_d(P_{25}, P_{75})$,且进行统计检验前均经过自然对数或倒数转换。T2DM 组治疗前后比较采用配对 t 检验或秩和检验,组间比较采用 One-way ANOVA 分析,指标间的关系判定采用 Pearson 或 Spearman 相关分析及多元线性逐步回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组间一般资料比较

T2DM 组的 BMI ($P=0.000$)、TG ($P=0.000$)、LDL ($P=0.006$)、FFA ($P=0.000$)、FBG ($P=0.000$)、2hPBG ($P=0.000$)、HbA1c ($P=0.000$)、FINS ($P=0.022$)、PINS ($P=0.001$) 和 HOMA-IR ($P=0.000$) 均高于 NGT 组, 而血清 GPC-4 ($P=0.000$) 和 HOMA-IS ($P=0.000$) 水平则低于 NGT 组 (表 1)。

2.2 SGLT2i 对 T2DM 患者的影响

2.2.1 体质量和血脂 经达格列净治疗 12 周后, T2DM 组患者的体质量 ($P=0.000$)、WHR ($P=0.000$) 和 BMI ($P=0.000$) 均明显降低, 体质量平均降低 2.18 kg; 血脂中的 FFA ($P=0.000$) 和 TG ($P=0.000$) 均明显降低, TC 和 LDL-C 也有所下降, 但对 HDL-C 无明显影响 ($P=0.429$) (表 2)。

2.2.2 血糖 经达格列净治疗 12 周后, T2DM 组患者的 FBG (图 1A, $P=0.000$)、PBG (图 1B, $P=0.000$) 和 HbA1c (图 1C, $P=0.000$) 均明显降低; 其中, HbA1c 平均降低 1.13%, FBG 平均降低 2.01 mmol/L, PBG 平均降低 6.19 mmol/L。

表 1 各组一般生化指标比较 [$n; \bar{x} \pm s; M_d (P_{25}, P_{75})$]

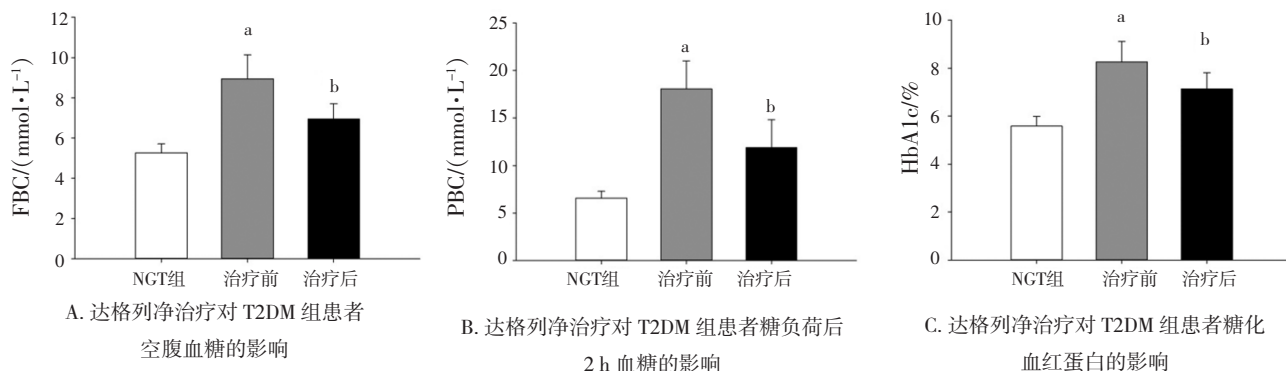
组别	例数 (女:男)	年龄/岁	BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	体质量/kg	WHR
NGT	40 (22:18)	53.55 $\pm$ 9.95	22.79 $\pm$ 2.16	59.02 $\pm$ 8.73	0.82 $\pm$ 0.03
T2DM	80 (44:36)	55.59 $\pm$ 7.92	25.49 $\pm$ 2.67 ^a	65.70 $\pm$ 9.69 ^a	0.94 $\pm$ 0.58 ^a
组别	TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TC/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	LDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	HDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	FFA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
NGT	1.14 (0.38, 2.64)	5.01 $\pm$ 0.89	3.11 $\pm$ 0.77	1.26 (0.78, 2.10)	0.50 $\pm$ 0.19
T2DM	2.01 (0.71, 7.05) ^a	5.08 $\pm$ 0.60	3.49 $\pm$ 0.67 ^a	1.22 (0.69, 2.77)	0.80 $\pm$ 0.27 ^a
组别	HbA1c/%	FBG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	PBG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	FINS/($\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$)	
NGT	5.58 $\pm$ 0.41	5.27 $\pm$ 0.44	6.5 $\pm$ 0.68	7.46 (0.63, 24.36)	
T2DM	8.26 $\pm$ 0.85 ^a	8.95 $\pm$ 1.19 ^a	18.06 $\pm$ 2.95 ^a	8.42 (3.84, 24.45) ^a	
组别	PINS/($\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$)	HOMA-IR	HOMA-IS	GPC-4/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
NGT	36.16 (5.57, 151.5)	1.80 (0.17, 5.65)	88.22 (5.08, 283.26)	6.42 $\pm$ 0.51	
T2DM	54.15 (15.88, 169.12) ^a	3.32 (1.55, 8.87) ^a	35.18 (11.82, 119.27) ^a	5.05 $\pm$ 0.98 ^a	

注: a, 与 NGT 组相比, $P < 0.05$

表 2 SGLT2i 治疗对 T2DM 组的影响 [$\bar{x} \pm s; M_d (P_{25}, P_{75})$]

组别	BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	体质量/kg	WHR	FFA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
治疗前	25.49 $\pm$ 2.67	65.70 $\pm$ 9.69	0.94 $\pm$ 0.58	0.80 $\pm$ 0.27
治疗后	24.40 $\pm$ 2.45 ^a	62.89 $\pm$ 9.02 ^a	0.91 $\pm$ 0.56 ^a	0.50 $\pm$ 0.18 ^a
组别	TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TC/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	LDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	HDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
治疗前	2.01 (0.71, 7.05)	5.08 $\pm$ 0.60	3.49 $\pm$ 0.67	1.22 (0.69, 2.77)
治疗后	1.18 (0.59, 4.63) ^a	4.44 $\pm$ 0.42 ^a	2.65 $\pm$ 0.77 ^a	1.28 (0.68, 2.90)

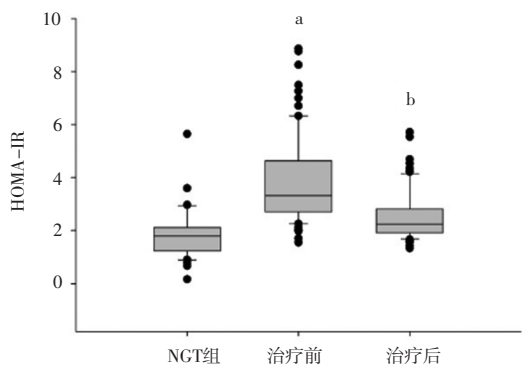
注: a, 与治疗前相比, $P < 0.05$



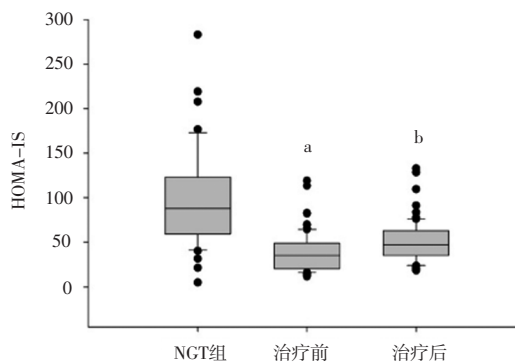
注: a, 与 NGT 组相比, $P < 0.05$; b, 与治疗前相比, $P < 0.05$

图 1 达格列净治疗对 T2DM 组患者血糖的影响

2.2.3 HOMA 指数 达格列净治疗后 T2DM 组的 HOMA-IR 降低(图 2A, $P=0.000$), HOMA-IS 升高(图 2B, $P=0.000$)。



A. 达格列净治疗对 T2DM 患者 HOMA-IR 的影响

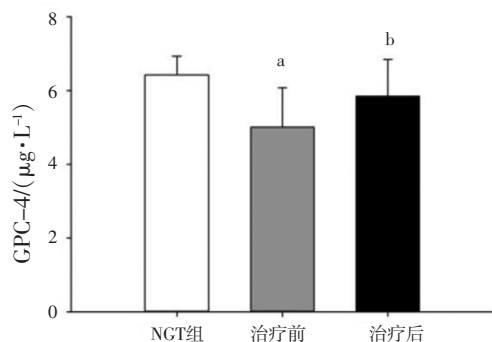


B. 达格列净治疗对 T2DM 患者 HOMA-IS 的影响

注:a, 与 NGT 组相比, $P<0.05$; b: 与治疗前相比, $P<0.05$

图 2 达格列净治疗对 T2DM 患者 HOMA 指数的影响

2.2.4 血清 GPC-4 水平 与 NGT 组相比, T2DM 患者的血清 GPC-4 水平降低($P=0.000$), 而达格列净治疗能使 T2DM 患者降低的血清 GPC-4 水平升高(图 3, $P=0.000$)。



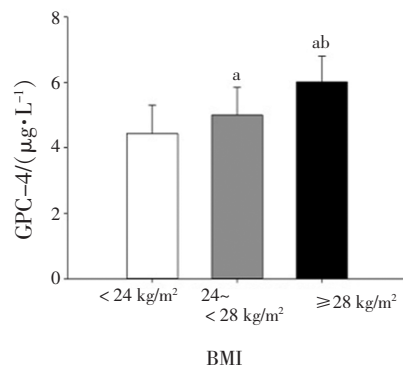
注:a, 与 NGT 组相比, $P<0.05$; b: 与治疗前比较, $P<0.05$

图 3 达格列净对 T2DM 患者血清 GPC-4 水平的影响

2.3 亚组分析

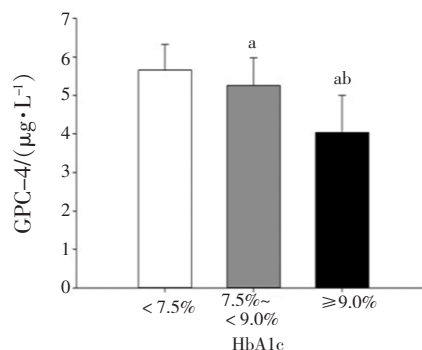
将 T2DM 患者以 BMI、HbA1c 和 HOMA-IR 分别进行亚组分析发现, 血清 GPC-4 水平在超重($P=0.018$)和肥胖者

($P=0.000$)中高于正常体质量者(图 4A), 在 $BMI \geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖者中最高; 血清 GPC-4 水平在血糖控制不佳的患者中降低, 尤其在 $HbA1c \geq 9\%$ 的患者中下降最明显(图 4B, $P=0.000$); 血清 GPC-4 水平在伴有胰岛素抵抗($HOMA-IR \geq 2.6$)者中高于不伴胰岛素抵抗者(图 4C, $P=0.000$)。



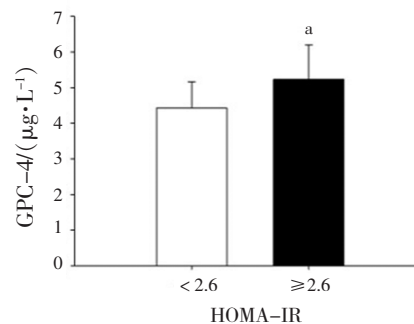
A. 不同 BMI 的 T2DM 患者血清 GPC-4 水平

注:a, 与 $BMI < 24 \text{ kg/m}^2$ 亚组相比, $P<0.05$; b: 与 $24 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 28 \text{ kg/m}^2$ 亚组相比, $P<0.05$



B. 不同 HbA1c 水平的 T2DM 患者血清 GPC-4 水平

注:a, 与 $HbA1c < 7.5\%$ 亚组相比, $P<0.05$; b: 与 $HbA1c \geq 7.5\% \sim < 9\%$ 亚组相比, $P<0.05$



C. 不同 HOMA-IR 的 T2DM 患者血清 GPC-4 水平

注:a, 与 $HOMA-IR < 2.6$ 亚组相比, $P<0.05$

图 4 不同 BMI、HbA1c 和 HOMA-IR 的 T2DM 患者血清 GPC-4 水平

对 14/80 例 $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖 T2DM 患者分析发现, 达格列净治疗 12 周后这些患者的血清 GPC-4 水平仍然呈现升高趋势(图 5)。

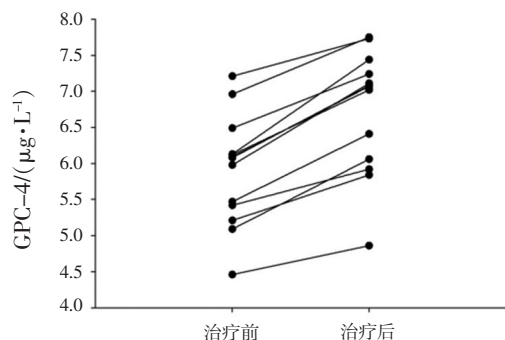


图5 肥胖的 T2DM 患者经达格列净治疗前后血清 GPC-4 变化

2.4 SGLT2i 治疗与胰岛素敏感性、血清 GPC-4 水平的相关性分析

Pearson 及 Spearman 相关分析表明,NGT 组血清 GPC-4 水平与体质量($r=0.441, P=0.004$)、WHR($r=0.509, P=0.001$)、BMI($r=0.708, P=0.000$)呈正相关;T2DM 组血清 GPC-4 水平与体质量($r=0.366, P=0.001$)、BMI($r=0.482, P=0.000$)、FINS($r=0.502, P=0.000$)、HOMA-IR($r=0.411, P=0.000$)呈正相关;与 HbA1c($r=-0.638, P=0.000$)、FBG($r=-0.571, P=0.000$)、PBG($r=-0.636, P=0.000$)呈负相关。以 HbA1c、TG、TC、HDL、LDL、FFA、1/HOMA-IR、HOMA-IS 值为自变量,以 GPC-4 为因变量,多元回归分析结果显示,HbA1c($\beta=-0.608, P=0.000$)、1/HOMA-IR($\beta=-2.566, P=0.003$)是影响 T2DM 患者血清 GPC-4 水平独立相关因素。经达格列净治疗后,T2DM 患者血清 GPC-4 水平的升高程度与 HbA1c 的降低程度($r=0.397, P=0.000$)呈正相关,而与 HOMA-IR 的降低程度无明显相关($r=-0.062, P=0.601$)。

3 讨论

SGLT2i 主要通过抑制肾脏近曲小管中的钠-葡萄糖共同转运体 2 活性,从而减少肾脏对葡萄糖的重吸收,增加尿中葡萄糖排泄,降低血糖。SGLT2i 类药物降低血糖的作用并不依赖胰岛 β 细胞功能,其对胰岛素敏感性的影响尚存在争议。大部分研究证实 SGLT2i 类药物能促进脂肪组织的脂解作用,增强脂肪和肌肉组织对葡萄糖的摄取^[12],降低内脏和皮下脂肪面积^[13],减少异位脂质沉积,减轻肥胖相关慢性炎症^[14-15],促进脂肪褐色变^[15]等,从而改善机体的胰岛素敏感性。2014 年一项纳入 44 例 T2DM 患者的随机对照研究发现,与安慰剂组相比,达格列净治疗 12 周能增加患者的葡萄糖清除率^[16]。但同样采用高胰岛素-正葡萄糖钳夹方法评估胰岛素敏感性的最新随机对照研究却发现,达格列净治疗 8 周

虽然能降低血糖、减少内脏脂肪体积和肝脏脂肪含量,但外周组织的葡萄糖利用率未发生改变,也未观察到在肝脏、脂肪等组织水平的胰岛素敏感性发生改变^[17]。本研究对 T2DM 患者采用达格列净治疗 12 周,发现在改善体质量、BMI、WHR、血糖和血脂谱之外,还伴有 HOMA-IR 降低,这提示达格列净治疗能够改善 T2DM 患者的胰岛素敏感性。但本研究的缺陷在于对这些患者没有采用更能准确评估胰岛素敏感性的高胰岛素-正葡萄糖钳夹方法。

GPC-4 作为一种脂肪细胞因子,可直接与脂肪组织、肝脏、骨骼肌等胰岛素靶器官细胞膜上的胰岛素受体结合,发挥类似胰岛素的作用,增强胰岛素信号转导,从而促进葡萄糖摄取和诱导脂肪细胞分化。Usser S 等^[6]发现 GPC-4 基因敲除的 3T3-L1 前体脂肪细胞出现脂质蓄积障碍,分化为成熟的脂肪细胞受阻;而过表达 GPC-4 的 3T3-L1 前体脂肪细胞则对 2-脱氧葡萄糖的摄取能力增加。Ning DP 等^[18]发现血清 GPC-4 较高者代谢综合征的罹患率是 GPC-4 较低者的 1.74 倍,且代谢综合征患者的血清 GPC-4 水平与 HOMA-IR 呈正相关。本研究也发现在 T2DM 患者中血清 GPC-4 水平与 HOMA-IR 呈正相关,且 HOMA-IR 是影响血清 GPC-4 的独立危险因素。这提示 T2DM 患者的血清 GPC-4 水平可能与胰岛素敏感性/胰岛素抵抗有关。

此前对血清 GPC-4 的研究主要集中于肥胖或 IR 人群,而对非肥胖的 T2DM 患者研究较少。本研究在血糖异常更严重的 T2DM 患者中观察到降低的循环 GPC-4 水平。Zhu HJ 等^[7]的研究显示肥胖的 T2DM 患者血清 GPC-4 水平比单纯肥胖者高 15.4%,其纳入的 T2DM 患者具有更严重的肥胖(BMI 均数 36.10 kg/m^2)、高胰岛素血症(FINS 中位数 20.7 mU/L)和胰岛素抵抗(HOMA-IR 中位数 6.5),而糖代谢异常较轻微。这一结果提示纳入对象的不同可能是导致上述研究结果存在差异的原因。

本研究发现,血清 GPC-4 在 T2DM 患者中除与体质量、BMI、FINS 和 HOMA-IR 正相关外,还与 HbA1c、空腹血糖和糖负荷后 2h 血糖呈负相关,而在 NGT 受试者中血清 GPC-4 只与体质量、WHR 和 BMI 呈正相关。上述差异表明与正常糖耐量人群不同,在 T2DM 患者中血清 GPC-4 不仅与体质量、胰岛素敏感性有关,还与血糖水平有关。T2DM 患者经过达格列净治疗后,体质量、血糖和 HOMA-IR 降低,

血清 GPC-4 水平升高。统计学分析提示血清 GPC-4 的升高程度与 HbA1c 降低程度正相关,但与 HOMA-IR 的降低程度无明显相关性。这提示 SGLT2i 虽然影响 T2DM 患者的血糖、体质量、HOMA-IR 和血清 GPC-4,但是 GPC-4 水平的变化可能与血糖改变有关,而与 HOMA-IR 的改变无关。

综上所述,SGLT2i 类降糖药物不仅具有降糖、减重作用,还能改善机体的胰岛素敏感性。GPC-4 是一种与胰岛素敏感性有关的细胞因子,但在 T2DM 患者中,SGLT2i 治疗带来的胰岛素敏感性改善与 SGLT2i 所致的血清 GPC-4 回升可能无关。因此,本研究推测 SGLT2i 虽然能够升高 T2DM 患者的循环 GPC-4 水平,但该效应与血糖降低有关,与 SGLT2i 改善胰岛素敏感性的作用可能无关。SGLT2i 改善机体胰岛素敏感性的机制尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 509–514.
- [2] Kern M, Klötting N, Mark M, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves insulin sensitivity in db/db mice both as monotherapy and in combination with linagliptin [J]. *Metabolism*, 2016, 65(2): 114–123.
- [3] Joannides CN, Mangiafico SP, Waters MF, et al. Dapagliflozin improves insulin resistance and glucose intolerance in a novel transgenic rat model of chronic glucose overproduction and glucose toxicity [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(8): 1135–1146.
- [4] Merovci A, Mari A, Solis-Herrera C, et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β -cell function [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 1927–1932.
- [5] Fico A, Maina F, Dono R. Fine-tuning of cell signaling by glypicans [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(6): 923–929.
- [6] Ussar S, Bezy O, Blüher M, et al. Glypican-4 enhances insulin signaling via interaction with the insulin receptor and serves as a novel adipokine [J]. *Diabetes*, 2012, 61(9): 2289–2298.
- [7] Zhu HJ, Pan H, Cui Y, et al. The changes of serum glypican4 in obese patients with different glucose metabolism status [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): E2697–E2701.
- [8] Leelalertlauw C, Korwutthikulrangsri M, Mahachoklertwattana P, et al. Serum glypican 4 level in obese children and its relation to degree of obesity [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(6): 689–695.
- [9] Jedrzejuk D, Lwow F, Kuliczowska-Płaksej J, et al. Association of serum glypican-4 levels with cardiovascular risk predictors in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(3): 223–226.
- [10] Yoo HJ, Hwang SY, Cho GJ, et al. Association of glypican-4 with body fat distribution, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(7): 2897–2901.
- [11] Li K, Xu X, Hu W, et al. Glypican-4 is increased in human subjects with impaired glucose tolerance and decreased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(6): 981–990.
- [12] Obata A, Kubota N, Kubota T, et al. Tofogliflozin improves insulin resistance in skeletal muscle and accelerates lipolysis in adipose tissue in male mice [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(3): 1029–1042.
- [13] Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(3): 1020–1031.
- [14] Xu L, Nagata N, Nagashimada M, et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice [J]. *EBioMedicine*, 2017, 20: 137–149.
- [15] Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 715(1–3): 246–255.
- [16] Mudaliar S, Henry RR, Boden G, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(3): 137–144.
- [17] Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(5): 931–937.
- [18] Ning DP, Xu K, Zhu HJ, et al. Serum glypican 4 levels are associated with metabolic syndrome in a Han Population from Guizhou Province, China [J]. *Biomed Environ Sci*, 2019, 32(5): 383–388.

(责任编辑:唐秋姗)