

• 综述 •

Glypican-4 与肥胖及胰岛素抵抗

刘美娟 朱惠娟 龚凤英

【摘要】 Glypican-4 是一种新的脂肪细胞因子,其在皮下和内脏脂肪组织中差异表达,并与体重指数、腰臀比密切相关。Glypican-4 通过直接与胰岛素受体结合,发挥类似胰岛素的作用,促进葡萄糖的摄取和前脂肪细胞的分化。在肥胖和糖尿病等具有胰岛素抵抗的患者中,glypican-4 可通过代偿性分泌增加,维持机体血糖水平正常。Glypican-4 是第一个被发现能直接与胰岛素受体结合,发挥增强胰岛素信号转导作用的脂肪细胞因子。研究其在胰岛素信号转导方面的功能将可能为肥胖和糖尿病的诊治带来新的契机。

【关键词】 Glypican-4;脂肪细胞因子;脂肪组织;肥胖;胰岛素抵抗

Glypican-4 and obesity, insulin resistance Liu Meijuan, Zhu Huijuan, Gong Fengying. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of Ministry of Health, The Translational Medicine Center of PUMCH, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Gong Fengying, Email: fygong@sina.com

【Abstract】 Glypican-4 serving as a novel adipokine is differentially expressed in visceral and subcutaneous adipose tissue, and its expression is also highly correlated with body mass index and waist-to-hip ratio. Glypican-4 interacts with insulin receptor, exerts the similar role as insulin and promotes glucose uptake and adipocyte differentiation. The increase of the compensatory glypican-4 secretion is observed in obese and diabetic patients with insulin resistance, which can help to maintain normal blood glucose. Glypican-4 is the first adipose-derived insulin sensitizer which acts directly on the insulin receptor to enhance insulin signaling. Further study of the function of glypican-4 in insulin signaling may bring new opportunity for the diagnosis and treatment of obesity and diabetes.

【Key words】 Glypican-4; Adipokine; Adipose tissue; Obesity; Insulin resistance

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 183-186)

Glypican-4 最早是在 1995 年由 Watanabe 等^[1]在小鼠脑和肾脏中发现的,因其在肾脏中含量较丰富而被命名为 K-glypican。2012 年, Ussar 等^[2]首次发现 glypican-4 还可以高表达于人和小鼠的脂肪组织中,并能在血清中检测到。Glypican-4 在内脏和皮下脂肪组织的表达存在显著差别,并与体重指数和腰臀比等肥胖相关指标密切相关^[2]。Glypican-4 可通过与胰岛素受体直接结合,促进胰岛素受体活化及受体后信号的转导,发挥类似胰岛素的作用,促进葡萄糖的摄取和前脂肪细胞的分化^[2]。而在肥胖和糖尿病患者中, glypican-4 可代偿性分泌增加来对抗胰岛素抵抗,维持机体血糖水平正常^[3,4]。本文将对 glypican-4 的结构、分布、表达特点,及其与肥胖、胰

岛素抵抗之间关系的最新研究进展予以综述。

1 Glypican-4 概况

1.1 Glypican-4 的结构和生物学功能 Glypicans 家族属于硫酸肝素蛋白多糖家族,通过糖基化磷脂酰肌醇(GPI)锚定于细胞膜的外表面^[5]。目前发现 glypican 家族在果蝇中有两名成员:dally和 dally-like^[6-7]。在哺乳动物中包括 6 个成员:glypican-1~glypican-6^[8]。Glypican-4 基因位于人染色体 Xq26.1 区,由 9 个外显子,8 个内含子组成,启动子区有很多转录因子的结合位点,编码 glypican-4 蛋白^[9]。Glypican-4 蛋白由葡糖胺聚糖连接于 57 500 的核心蛋白,N 末端有一个富含半胱氨酸的引导肽样结构,是一种分泌信号肽。C 末端包括 Ser-Gly 重复序列,构成硫酸乙酰肝素链连结位点,通过与 GPI 共价结合锚定于细胞膜上。Glypican-4 通过其硫酸乙酰肝素链,与某些生物效应分子,如生长因子及其受体、细胞外基质蛋白和黏附分子等相互作用,参与细胞增殖、分化、黏附等的调节。此外,GPI 可在脂肪酶的作用下断裂,使 glypican-4 从细胞表面释放出来^[10]。这表明 glypican-4 不仅可以在细胞表面通过与生物效应分子结合而

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.03.011

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30540036, 30771026, 81370898);北京市自然科学基金资助项目(7082079);人社部留学人员科技活动项目择优资助经费;国家临床重点专科建设单位(WBYZ2011-873)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院,中国协和医科大学,北京协和医院内分泌科,卫生部内分泌重点实验室,协和转化医学中心

通信作者:龚凤英,Email: fygong@sina.com.

发挥作用,还可以释放到细胞外环境中,通过血液循环,到达远处组织,如肝脏、骨骼肌等,并在这些组织中发挥作用。近期已有研究表明,glypican-4 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,通过影响胰岛素受体活性及受体后信号的转导,发挥其促进葡萄糖摄取和脂肪细胞分化等类似于胰岛素的作用^[2]。

1.2 Glypican-4 的发现和组织分布 1998 年, Veugelaers 等^[9]发现, glypican-4 可在胎儿大脑、肾脏和肺中表达,但在肝脏中几乎不表达。而在成年人中, glypican-4 在骨骼肌、胰腺、肾脏、胎盘、肺、心脏、脾、睾丸、卵巢、结肠和小肠中表达丰富,但是在大脑、胸腺、前列腺中表达较少,在肝脏和外周血白细胞中不表达。2012 年, Ussar 等首次发现小鼠白色脂肪细胞也可以合成和分泌 glypican-4,说明 glypican-4 是一种脂肪源性的细胞因子。采用 Western 印迹和 ELISA 的方法证实,在血清中也能检测到 glypican-4。进一步研究发现, glypican-4 在皮下和内脏脂肪组织中表达不同,在不同种属(包括人和小鼠)以及不同性别中, glypican-4 的表达也不同。

1.3 Glypican-4 的表达特点

1.3.1 Glypican-4 在皮下和内脏脂肪组织的表达具有部位和种属特异性 Gesta 等^[11]研究发现, glypican-4 在小鼠皮下脂肪组织和内脏脂肪组织中的表达不同。在 C57BL/6 小鼠附睾脂肪组织块和原代培养的脂肪细胞中, glypican-4 的表达均较皮下脂肪组织块和皮下脂肪细胞明显升高。说明 glypican-4 在脂肪组织中的表达具有部位特异性。Gesta 等^[11]进一步将小鼠皮下和内脏脂肪组织中的血管基质细胞(含有前脂肪细胞)分离出来,在体外原代培养并诱导分化为成熟的脂肪细胞,比较 glypican-4 的表达变化。结果发现, glypican-4 的表达在内脏脂肪组织来源分化的脂肪细胞中的表达明显高于皮下脂肪组织来源分化的脂肪细胞,与脂肪组织水平的研究结果一致。表明 glypican-4 在小鼠脂肪组织部位特异性差异表达的特点,在体外培养的条件下仍然存在,说明 glypican-4 的部位特异性差异表达的特点是脂肪细胞天生固有的,不受体内神经、血流、氧气等内环境因素的影响。进一步对 53 名体重和脂肪分布均正常的人脂肪组织中 glypican-4 表达水平进行研究,发现与内脏脂肪组织相比, glypican-4 在人皮下脂肪组织中高表达^[11]。说明无论是在小鼠还是人当中, glypican-4 在皮下脂肪组织和内脏脂肪组织中的表达均存在差异。但所不同的是,二者差异表达的方向相反。说明 glypican-4 在脂肪组织中的差异性表达,不仅具有脂肪组织的部位特异性,还具有种属

特异性。

1.3.2 Glypican-4 在人皮下和内脏脂肪组织的表达存在性别差异 Ussar 等^[2]对不同体重指数受试者脂肪组织中 glypican-4 的表达水平进行研究后发现,在超重人群中,皮下脂肪组织 glypican-4 在男性中的表达水平高于女性,内脏脂肪组织 glypican-4 在女性中的表达水平高于男性;在肥胖人群中,内脏脂肪组织 glypican-4 在男性中的表达水平高于女性(表 1)。表明 glypican-4 在人皮下和内脏脂肪组织中的表达存在性别差异。

2 Glypican-4 与肥胖

2.1 Glypican-4 与肥胖相关指标的关系 Gesta 等^[11]研究显示,在内脏脂肪组织中, glypican-4 的表达与体重指数和腰臀比呈正相关;而皮下脂肪组织中, glypican-4 的表达与体重指数和腰臀比呈负相关。Ussar 等^[2]研究中也发现,随着体重指数增加, glypican-4 在男性皮下脂肪组织中的表达逐渐降低,在内脏脂肪组织中表达逐渐升高(表 1)。将受试对象按照体

表 1 Glypican-4 在人皮下和内脏脂肪组织中的表达情况

部位	体重指数 <25 kg/m ²		体重指数 25 ~ 30 kg/m ²		体重指数 >30 kg/m ²	
	男	女	男	女	男	女
皮下脂肪	+++++	+++++	+++	++	++	++
内脏脂肪	+	+	++	+++	+++	++

注:“+”表示表达量的多少的趋势,不代表真实的量

重指数分组后发现,内脏脂肪组织中 glypican-4 的表达曲线近似于钟形,即在超重而且是腹型肥胖的患者中,内脏脂肪组织 glypican-4 的表达最高,在体重正常和肥胖的受试者中 glypican-4 的表达较低。进一步说明肥胖时 glypican-4 主要在内脏脂肪组织中表达。正常人 glypican-4 在皮下脂肪组织中的表达高于内脏脂肪组织中的表达,而肥胖时 glypican-4 在内脏脂肪组织中的表达要高于皮下脂肪组织。对小鼠的研究也得出类似结果。即在体重正常、高脂饮食诱导的中度肥胖和 db/db 极度肥胖的小鼠中,高脂饮食诱导的中度肥胖小鼠内脏脂肪组织中 glypican-4 的表达最高^[12](表 2)。

表 2 Glypican-4 在小鼠皮下和内脏脂肪组织中的表达情况

部位	体重正常	HFD 诱导的肥胖	db/db
皮下脂肪	+++	++++	+++++
内脏脂肪	+++	+++++	++

注: HFD:高脂饮食;“+”表示表达量的多少的趋势,不代表真实的量

如上所述,肥胖时 glypican-4 主要在内脏脂肪组织中表达,所以血清中 glypican-4 水平与内脏脂肪的含量密切相关。2013 年, Yoo 等^[12]在对亚洲人

群血清 glypican-4 水平与肥胖相关性的研究中证明了这一点。他们对受试者进行了为期 3 个月的有氧和抗阻联合训练后发现,腰臀比升高的受试者,血清 glypican-4 水平也明显升高;而腰臀比下降的受试者,血清 glypican-4 水平也明显下降。与这一研究结果类似,2014 年, Li 等^[3]在对 300 名中国受试者的研究中也发现,血清 glypican-4 水平与腰臀比呈正相关。本课题组最近的研究也发现,在男性患者中,血清 glypican-4 水平与腰臀比呈正相关^[4]。这些发现提示血清 glypican-4 水平可能成为肥胖,尤其是腹型肥胖患者的生物标志物。

2.2 Glypican-4 促进前脂肪细胞的分化 Glypican-4 能够促进前脂肪细胞的分化^[2]。在 glypican-4 基因敲除的 3T3-L1 前脂肪细胞中,胰岛素不能促进脂肪细胞分化的关键转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白 α (CEBP α) 的磷酸化,进而不能反式激活 CEBP α 和过氧化物酶体增殖物活化受体,结果导致 3T3-L1 前脂肪细胞无法分化为成熟的脂肪细胞^[2]。而且,尽管噻唑烷二酮类可刺激对照组前脂肪细胞的分化,但对 glypican-4 基因敲除的 3T3-L1 前脂肪细胞的分化仍没有明显影响^[2]。

3 Glypican-4 与胰岛素抵抗

3.1 Glypican-4 通过与胰岛素受体结合增强胰岛素的信号转导 与对照组细胞相比, glypican-4 基因敲除的 3T3-L1 前脂肪细胞胰岛素受体磷酸化程度降低,受体后信号转导通路活性降低,胰岛素敏感性下降^[2]。相反, glypican-4 基因过表达的 3T3-L1 前脂肪细胞胰岛素信号转导通路活性增强,胰岛素敏感性增加,脂肪细胞摄取葡萄糖的能力增强^[2]。进一步研究发现, glypican-4 通过 GPI 锚定于脂肪细胞膜的外表面,而 GPI 可在脂肪酶的作用下断裂,将 glypican-4 从细胞膜外表面释放出来。一方面可直接与脂肪细胞膜上的胰岛素受体结合,增强胰岛素信号通路的转导;另一方面 glypican-4 可通过血液循环,与远处组织,如肝脏、骨骼肌等细胞膜上的胰岛素受体直接结合,增加胰岛素的敏感性^[2]。研究表明,膜结合的 glypican-4 和非膜结合的 glypican-4 都能够与胰岛素受体直接结合,但是这种结合只有在胰岛素受体空置的状态下才能够发生,也就是说,胰岛素受体在没有与胰岛素结合的状态下,才能够与 glypican-4 结合。当有胰岛素存在时,胰岛素可以破坏这一结合,即胰岛素较 glypican-4 具有更强的与胰岛素受体结合的能力^[2]。

3.2 Glypican-4 发挥类似胰岛素的作用,并存在与胰岛素类似的抵抗现象 如前所述, glypican-4 作为一种新型的脂肪细胞因子,可发挥类似胰岛素的作用,

促进葡萄糖的摄取和脂肪细胞的分化。但在 2013 年 Yoo 等^[12]对伴有/不伴有非酒精性脂肪性肝病的亚洲妇女的研究发现,血清 glypican-4 水平与稳态模型评估-胰岛素抵抗指数呈正相关。与这一研究结果类似,2014 年, Li 等^[3]在中国南方糖耐量减低者中也发现,血清 glypican-4 水平也与胰岛素抵抗呈正相关。本课题组最近的研究也发现,在代谢正常的单纯性肥胖者(包括血糖、血脂和胰岛素水平均正常)中,血清 glypican-4 水平与年龄、性别匹配的健康正常人没有显著性差异^[4]。当单纯性肥胖者伴有高胰岛素血症时,即使其空腹血糖和餐后血糖仍然维持正常范围内,但血清 glypican-4 水平却较正常人显著升高^[4]。这种血清 glypican-4 水平升高的现象,在伴有胰岛素抵抗的糖耐量减低者和新诊断的 2 型糖尿病患者中也同样存在,而且进一步的回归分析发现,血清 glypican-4 水平不仅与肥胖、糖尿病患者的空腹胰岛素水平、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数呈正相关,而且在调整了年龄、性别、体重指数等因素后,空腹胰岛素水平和稳态模型评估-胰岛素抵抗指数是血清 glypican-4 水平的独立影响因素^[4]。Glypican-4 在体外培养细胞中,具有类似胰岛素的作用,促进葡萄糖摄取,促进前脂肪细胞分化;而在肥胖和糖尿病患者中,却存在类似胰岛素的抵抗现象。这些研究结果进一步说明, glypican-4 在体内发挥类似胰岛素的作用,在机体出现胰岛素抵抗时,通过代偿性分泌增加,对抗胰岛素抵抗,维持机体血糖在正常范围内^[2,4]。Glypican-4 代偿性分泌增加的调节机制,可能与 GPI 脂肪酶裂解细胞膜结合的 glypican-4 有关^[2]。

综上所述, glypican-4 作为一种新型的脂肪细胞因子,能够高表达于脂肪细胞和脂肪组织中,其表达具有部位、种属和性别特异性。Glypican-4 在内脏脂肪组织中高表达,其表达水平与体重指数和腰臀比等肥胖相关指标呈正相关。还与空腹胰岛素水平和稳态模型评估-胰岛素抵抗指数正相关。体外细胞水平的研究发现, glypican-4 可以直接与胰岛素受体结合,促进胰岛素受体活化及其下游信号转导,促进葡萄糖的摄取和前脂肪细胞的分化,起到类胰岛素的作用。鉴于 glypican-4 与肥胖、胰岛素抵抗的密切关系,其有望成为未来减肥和治疗糖尿病的研究靶点。

参 考 文 献

- [1] Watanabe K, Yamada H, Yamaguchi Y. K-glypican: a novel GPI-anchored heparan sulfate proteoglycan that is highly expressed in developing brain and kidney [J]. J Cell Biol, 1995, 130(5):

- 1207-1218.
- [2] 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.
 - [3] 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.
 - [4] 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.
 - [5] Bülow HE, Hobert O. The molecular diversity of glycosaminoglycans shapes animal development[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 375-407.
 - [6] Nakato H, Futch TA, Selleck SB. The division abnormally delayed (dally) gene: a putative integral membrane proteoglycan required for cell division patterning during postembryonic development of the nervous system in *Drosophila*[J]. *Development*, 1995, 121(11): 3687-3702.
 - [7] Baeg GH, Lin X, Khare N, et al. Heparan sulfate proteoglycans are critical for the organization of the extracellular distribution of Wntless[J]. *Development*, 2001, 128(1): 87-94.
 - [8] De Cat B, David G. Developmental roles of the glypicans[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2001, 12(2): 117-125.
 - [9] Veugelers M, Vermeesch J, Watanabe K, et al. GPC4, the gene for human K-glypican, flanks GPC3 on xq26: deletion of the GPC3-GPC4 gene cluster in one family with Simpson-Golabi-Behmel syndrome[J]. *Genomics*, 1998, 53(1): 1-11.
 - [10] Traister A, Shi W, Filmus J. Mammalian Notum induces the release of glypicans and other GPI-anchored proteins from the cell surface[J]. *Biochem J*, 2008, 410(3): 503-511.
 - [11] Gesta S, Blüher M, Yamamoto Y, et al. Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(17): 6676-6681.
 - [12] Yoo HJ, Hwang SY, Cho CJ, 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.

(收稿日期: 2014-11-30)

• 网上快讯 •

1. 达格列净可降低血糖并改善 β 细胞功能 (J Clin Endocrinol Metab, 2015, [Epub ahead of print].) 24 例 2 型糖尿病患者接受达格列净 ($n=16$) 或安慰剂 ($n=8$) 治疗 2 周, 在治疗前、后分别行 75 g 口服葡萄糖耐量试验及胰岛素钳夹试验。结果显示, 与对照组相比, 达格列净可显著降低空腹血糖、2 h 血糖及血糖浓度曲线下增加的面积 ($\Delta G0-120$, P 均 < 0.01)。达格列净治疗组 C 肽浓度曲线下增加的面积增加 ($\Delta C-Pep0-120$) 及 $\Delta C-Pep0-120/\Delta G0-120$ 显著增加, 而安慰剂组没有变化。胰岛素钳夹试验显示, 达格列净可显著改善机体胰岛素敏感性。而对 β 细胞功能的影响方面, 达格列净治疗组 β 细胞功能 (根据 $\Delta C-Pep0-120/\Delta G0-120 \div$ 胰岛素抵抗指数) 增加 2 倍 ($P < 0.01$)。因此, 达格列净在降低血糖的同时可明显改善 β 细胞功能。

2. 多囊卵巢综合征患者接受二甲双胍治疗血清 irisin 水平升高 (J Clin Endocrinol Metab, 2015, [Epub ahead of print].) 研究显示, irisin 与肥胖及 2 型糖尿病相关的代谢参数有关, 但众多结果并不一致。对 178 例多囊卵巢综合征 (PCOS) 患者及 123 名健康女性进行研究, 其中 47 例 PCOS 女性随机接受口服二甲双胍 (850 mg, 一日两次) 6 个月。口服葡萄糖耐量试验及正糖高胰岛素钳夹试验用于评估葡萄糖耐量及胰岛素敏感性。结果, 超重、肥胖 (体重指数 ≥ 25 kg/m²) 及 PCOS 女性循环 irisin 水平显著升高 ($P < 0.01$)。循环 irisin 水平与体重指数、腰臀比、脂肪含量、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、胰岛素曲线下面积、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数等有关。正糖高胰岛素钳夹试验中, 短期高胰岛素血症对 irisin 有抑制作用, 经过 6 个月的双胍治疗, PCOS 女性循环 irisin 水平在胰岛素抵抗改善后显著降低。Irisin 可能成为 PCOS 女性的一个有用的标志物。

3. 血清 25(OH)D₃ 及脂肪组织维生素 D 受体基因表达与肥胖及 2 型糖尿病的相关性 (J Clin Endocrinol Metab, 2015, [Epub ahead of print].) 118 名受试者根据体重指数 (瘦、超重、肥胖或病态肥胖) 及血糖状态 (正常血糖、糖尿病前期及糖尿病) 进行分组。另外, 30 名肥胖者 (体重指数 > 30 kg/m²) 分为正常血糖、糖尿病前期及糖尿病组。来自不同

体重指数的受试者的脂肪组织在体外给予 1,25(OH)₂D₃ 刺激, 检测前脂肪细胞分化过程中维生素 D 基因的表达。结果, 与血糖正常者相比, 糖尿病前期及糖尿病患者 25(OH)D₃ 水平降低 ($P < 0.05$), 瘦者及病态肥胖者 25(OH)D₃ 水平也降低 ($P < 0.05$)。25(OH)D₃ 与稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 ($r = -0.200$, $P = 0.032$)、血糖 ($r = -0.295$, $P = 0.001$) 呈负相关, 但与体重指数无关。病态肥胖者维生素 D 受体基因表达较瘦者、超重者及肥胖者增加 (P 均 < 0.05)。1,25(OH)₂D₃ 可增加肥胖者脂肪组织中维生素 D 受体基因的表达, 但对瘦者脂肪组织维生素 D 受体基因的表达无影响。因此, 与血糖正常者相比, 糖尿病前期及糖尿病患者 25(OH)D₃ 水平降低, 独立于体重指数, 与葡萄糖代谢指标密切相关, 表明维生素 D 缺乏与碳水化合物代谢的相关性强于肥胖。同时, 脂肪组织因肥胖程度的不同对 1,25(OH)₂D₃ 的反应也不同。

4. 1 型糖尿病发病初期, 甲状腺功能与代谢紊乱相关 (J Endocrinol Invest, 2015, [Epub ahead of print].) 1 型糖尿病常伴有甲状腺功能异常, 为明确甲状腺功能与代谢紊乱的关系, 以及自身免疫对甲状腺功能的影响, 研究选取 152 例 2000—2012 年发病的 1 型糖尿病患者, 平均随访 (5.45 \pm 2.8) 年, 另选取 78 名健康儿童作为对照。检测入选者甲状腺功能以及代谢紊乱情况, 包括酸中毒和代谢控制程度以及肾上腺功能。结果表明, 在糖尿病发病初期, 甲状腺激素水平不受甲状腺自身免疫的影响, 而与代谢紊乱相关, 甲状腺功能受损患者 pH 值及剩余碱明显降低 ($P < 0.0001$)。在糖尿病发病初期甲状腺功能正常的患者, 其游离 T₄/游离 T₃ 比值较非糖尿病儿童降低 (0.24 \pm 0.4 vs. 0.3 \pm 0.4, $P < 0.005$)。随访中发现, 甲状腺功能异常与代谢紊乱的相关性消失。在糖尿病发病初期发现甲状腺自身抗体的患者, 其在随访期间需要左甲状腺素治疗的风险增加 ($P < 0.05$)。可见, 在 1 型糖尿病发病初期, 甲状腺功能主要与代谢紊乱相关, 而与甲状腺自身免疫无关。评估甲状腺自身抗体可能有助于判断患者是否具有发生甲状腺功能减退症的风险。

(刘欣, 饶颖翻译整理)