



Relation between HOMA-IR and insulin sensitivity index determined by hyperinsulinemic-euglycemic clamp analysis during treatment with a sodium-glucose...

So, Anna

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2020-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7736号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007736>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Relation between HOMA-IR and insulin sensitivity index determined by hyperinsulinemic-euglycemic clamp analysis during treatment with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

SGLT2 阻害薬服用下における、HOMA-IR と

正常血糖高インスリンクランプ法によるインスリン感受性指標との関係

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

糖尿病・内分泌内科学

(指導教員：小川 渉教授)

宗 杏奈

【背景】

HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance) は、空腹時の血糖値とインスリン濃度から簡便に算出可能なインスリン抵抗性/感受性指標であり、正常血糖高インスリンクランプ法より算出されるゴールドスタンダードであるインスリン抵抗性/感受性指標とよく相關することが報告されている。

一方、糖尿病治療薬である Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害剤は、主に尿糖排泄を促進することにより血糖降下作用を発揮するが、ホルモンや代謝に対するさまざまな二次的効果を引き起こすと考えられている。そのような変化による影響がある中で、SGLT2 阻害薬服用下においても HOMA-IR がインスリン抵抗性/感受性を正確に反映するかどうかは不明である。

そこで、SGLT2 阻害薬服用下における HOMA-IR が正常血糖高インスリンクランプ法より算出されるインスリン感受性を反映するかどうかを検討した。

【方法】

SGLT2 阻害薬服用群は、20～75 歳の 2 型糖尿病患者で空腹時血糖が 140 mg/dl 以下にコントロールされており、主治医により SGLT2 阻害薬の一つであるダバグリフロジンの投与が必要と判断された 22 名であった。除外基準は、(1) ダバグリフロジンまたは他の SGLT2 阻害薬による治療歴がある者、(2) 1 型糖尿病（緩徐進行性 1 型糖尿病を含む）または他の種類の糖尿病と診断されている者、(3) 妊娠または授乳中の者、(4) 血糖変動に影響を与える可能性のあるインスリン抗体が存在している者、(5) 他の臨床研究へ参加中である者、(6) 重度の肝機能障害（AST または ALT が基準値上限の 2 倍以上）、(7) 腎機能障害（推定糸球体濾過率<50 mL min⁻¹ 1.73 m⁻²）、(8) 重度の心機能障害（NYHA> II）、(9) ピオグリタゾン、持効型インスリン、長時間作用型 GLP-1 受容体アゴニスト、週 1 回の DPP-4 阻害剤を使用している者、(10) インスリンアレルギーを有する者、(11) 頻回の低血糖や重度の低血糖、糖尿病性ケトアシドーシスによる入院歴がある者、(12) 精神障害を有する者、(13) ダバグリフロジンが禁忌である者、(14) 糖代謝に影響を与える他の薬物（ β 遮断薬、ステロイドなど）による治療を受けている者、(15) その他の理由で研究者が参加するのに適切ではないと判断をした者とした。Control 群は、2008 年 10 月～2018 年 4 月末までの間に当院で正常血糖高インスリンクランプを実施した 2 型糖尿病患者症例の中から、SGLT2 阻害薬を使用しておらず、SGLT2 阻害薬服用群と同程度の血糖コントロールであり、かつ除外基準に抵触しない 44 名とした。

SGLT2 阻害薬服用群の対象者には、ダバグリフロジン（5mg/日）服用開始後、6 日以内に正常血糖高インスリンクランプ法を実施した。ダバグリフロジン以外の糖尿病治療薬は、検査当日朝は休薬した。クランプ法は人工胰臓（STG-22 もしくは 55: Nipkiso、Shizuoka、Japan）を用い、血漿インスリン濃度が 100 μ U/ml になるように速効型インスリンを 40 mU/m² min⁻¹ で静脈内に持続的に注入し、目標血糖値 90mg/dl を維持するために 10% ブドウ

糖濃度の注入速度 (Glucose Infusion Rate: GIR) を自動的に変えるように設定した。検査開始 0、90、120 分後に採血を行い、血糖値、血清インスリン濃度を測定した。また、SGLT2 阻害薬による尿糖排泄の影響を考慮するため、SGLT2 阻害薬群はクランプ実施前と終了後に排尿をさせ、2 度目の尿サンプルの尿量と尿糖濃度から総尿糖排泄量を計算し、検査時間である 120 分で除して尿糖排泄速度を算出した。HOMA-IR は、クランプ法を施行した日の空腹時血糖値(mg/dL) × 空腹時インスリン値 (μU/ml)/405 で算出した。SGLT2 阻害薬服用群における組織グルコース取り込み率 (tissue glucose uptake rate: TGUR) は、クランプ最終 30 分間の平均 GIR から尿糖排泄速度を差し引いて算出した。コントロール群では尿糖排泄量を考慮する必要がないため、TGUR は GIR と等しいとみなした。高インスリン正常血糖クランプ法から得られるインスリン感受性指標である Insulin Sensitivity Index (ISI) は、TGUR をクランプ終了時の血糖値 (mg / dL) と血清インスリン濃度 (μ U/ mL) で除して算出した。

【結果】

SGLT2 阻害薬服用群 22 名と Control 群 44 名を対象に年齢、性別、BMI、TGUR で傾向スコアマッチングを行い、17 組を選んだ。

2 群において、糖尿病罹病期間、空腹時血糖値および血清インスリン濃度、HbA1c に有意差はなかった。定常状態の GIR、TGUR、および血清インスリン濃度は両群で有意差を認めなかったが、定常状態の血糖値は SGLT2 阻害薬服用群よりもコントロール群で低かった。糖尿病治療の併用薬については、スルホニル尿素薬の服用率は Control 群のほうが SGLT2 阻害薬服用群よりも有意に多く ($p = 0.044$) その他の併用薬の服用率は、2 群間で有意差を認めなかった。

HOMA-IR は非正規分布のため対数変換を行い検討を行った。両群において、 $\log[\text{HOMA-IR}]$ と ISI は有意な相関関係を認めた (SGLT2 阻害薬群: $r = -0.527$, $p = 0.030$, Control 群: $r = -0.534$, $p = 0.027$)。また、単回帰分析を行い $\log[\text{HOMA-IR}]$ と ISI の回帰式は、SGLT2 阻害薬服用群: $y = (-1.52 \times 10^{-4}) x + (4.50 \times 10^{-4})$, ($p = 0.030$, $R^2 = 0.277$)、およびコントロール群: $y = (-1.92 \times 10^{-4}) x + (6.15 \times 10^{-4})$, ($p = 0.027$, $R^2 = 0.286$) であった (y : ISI, x : $\log[\text{HOMA-IR}]$)。両群の回帰直線の傾きに有意差はなかった ($p = 0.716$) が、切片は有意に異なり ($p = 0.002$)、同じ ISI に対応する HOMA-IR 値は両群で異なっていた。

そこで、SGLT2 阻害薬服用群と Control 群の両方で HOMA-IR から ISI を予測する回帰式を算出した。SGLT2 阻害薬服用の有無と $\log[\text{HOMA-IR}]$ を独立変数として重回帰分析を行い、 $y = (6.10 \times 10^{-4}) - (1.78 \times 10^{-4}) x - (1.59 \times 10^{-4}) z$ (y : ISI, x : $\log[\text{HOMA-IR}]$, z : SGLT2 阻害服用群では 1, Control 群では 0, $p = 0.018$, $R^2 = 0.327$) であった。さらに、この式より 2 群の HOMA-IR を換算する式: $\text{HOMA-IR}_{\text{control}} = \text{HOMA-IR}_{\text{SGLT2a}} \times 2.45$ を算出した。

【考察】

HOMA-IR とクランプ法により得られた ISI の相関関係は、Control 群と比較して SGLT2

阻害薬服用群でも同程度に維持されており、HOMA-IR が SGLT2 阻害薬服用下においてもインスリン抵抗性/感受性の適切な指標であることを示された。しかし、同じ ISI に対応する HOMA-IR の絶対値は、Control 群よりも SGLT2 阻害薬群の方が低値であった。2 群間の HOMA-IR の関係は、 $\text{HOMA-IR}_{\text{control}} = \text{HOMA-IR}_{\text{SGLT2a}} \times 2.45$ の式であらわされた。我々の研究は、SGLT2 阻害薬服用下における HOMA-IR とクランプ法による ISI の関係を特徴付ける最初の報告である。

既報でスルホニル尿素薬服用中の患者と食事療法のみの患者において、 $\log[\text{HOMA-IR}]$ とインスリン感受性指標が良好に相関することが示されている。この報告では、2 群の回帰直線の傾きと切片が類似しており、同じ ISI に対応する HOMA-IR はスルホニル尿素薬服用の有無に関わらず同じであることを示していた。

我々の検討では、SGLT2 阻害薬服用群と Control 群の両群における $\log[\text{HOMA-IR}]$ と ISI の回帰直線の傾きは類似していたが、切片は SGLT2 阻害薬服用群の方が Control 群よりも低値となるため、同じ ISI に対応する HOMA-IR が SGLT2 阻害薬服用下では非内服時と比べて低値を示すことを明らかにした。SGLT2 阻害薬が尿糖排泄を促進することを考えると、同程度のインスリン感受性が存在している場合では、SGLT2 阻害薬服用時の方が非内服時よりも血糖値を一定レベルに維持するために必要な循環インスリンの量は少なくなる。その結果、HOMA-IR は服用時の方が低値になると考えられた。高インスリン血症はさまざまな状態のリスク増加と関連しているため、血糖値の維持に必要なインスリン量が少ないとすることは、SGLT2 阻害薬の有益な臨床的特徴に関連している可能性がある。

この研究では SGLT2 阻害薬服用群と Control 群でスルホニル尿素薬の服用率に有意差を認めたが、スルホニル尿素薬は既述のように HOMA-IR と ISI の関係に影響を与えないことが報告されており、今回の結果にも影響を与えたかったと考えられた。

この研究の限界は同一症例での SGLT2 阻害薬服用前後における HOMA-IR と ISI を評価していないことである。しかし、Control 群として異なるコホートを用いて検討を行い、2 群間の背景因子の差を最小限にするために傾向スコアマッチングを行った。少人数の検討であるため、さらに症例数を増やした研究が必要である。

【結論】

SGLT2 阻害薬服用下における HOMA-IR は ISI と良好な相関関係を認めたが、同じ ISI に対応する HOMA-IR の絶対値は、非服用時よりも低値となることが明らかとなった。したがって、医療従事者や臨床研究に携わる者は、SGLT2 阻害薬服用中の患者で HOMA-IR を評価する際にはこの違いに留意する必要がある。

SGLT2 阻害薬服用時の HOMA-IR から非服用時の HOMA-IR を予測する変換式: $\text{HOMA-IR}_{\text{control}} = \text{HOMA-IR}_{\text{SGLT2a}} \times 2.45$ は、SGLT2 阻害薬服用下における HOMA-IR の解釈に有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2953号	氏名	宗 杏奈
論文題目 Title of Dissertation	<p>Relation between HOMA-IR and insulin sensitivity index determined by hyperinsulinemic-euglycemic clamp analysis during treatment with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor</p> <p>SGLT2 阻害薬服用下における、HOMA-IR と正常血糖高インスリンクランプ法によるインスリン感受性指標との関係</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 Chief Examiner</p> <p>副査 Vice-examiner</p> <p>副査 Vice-examiner</p>	<p>西慎一 平岡健一 石田達郎</p>	

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景と目的】 HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance) は、インスリン抵抗性/感受性指標であり、正常血糖高インスリンクランプ法より算出されるゴールドスタンダードであるインスリン抵抗性/感受性指標とよく相関する。新規糖尿病薬 Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害剤は、主に尿糖排泄促進により血糖降下作用を発揮するが、ホルモンや代謝に対するさまざまな二次的効果を引き起す。SGLT2 阻害薬服用下においても HOMA-IR がインスリン抵抗性/感受性を正確に反映するかどうか不明である。正常血糖高インスリンクランプ法より算出されるインスリン感受性を反映するかどうか検討した。

【方法】 SGLT2 阻害薬服用群は、20～75 歳の 2 型糖尿病患者で空腹時血糖が 140 mg/dl 以下にコントロールされている 22 名を対象とした。除外基準は、(1) ダバグリフロジンまたは他の SGLT2 阻害薬による治療歴がある者、(2) 1 型糖尿病（緩徐進行性 1 型糖尿病を含む）または他の種類の糖尿病と診断されている者、(3) 妊娠または授乳中の者 (4) 腎機能障害（推定糸球体濾過率<50 mL min⁻¹1.73 m⁻²）、(5) 重度の心機能障害（NYHA II）など 15 項目を設定した。Control 群は、2008 年 10 月～2018 年 4 月末までの間に当院で正常血糖高インスリンクランプを実施した 2 型糖尿病患者症例の中から、SGLT2 阻害薬非服用で対象群と同程度の血糖コントロールであり、かつ除外基準に抵触しない 44 名とした。

SGLT2 阻害薬服用群の対象者には、ダバグリフロジン（5mg/日）服用開始後、6 日以内に正常血糖高インスリンクランプ法を実施した。クランプ法は人工胰臓 (STG-22 もしくは 55: Nikkiso, Shizuoka, Japan) を用い、血漿インスリン濃度が 100 μU/ml になるように速効型インスリンを 40 mU/m²min⁻¹ で静脈内に持続的に注入し、目標血糖値 90mg/dl を維持するために 10% ブドウ糖濃度の注入速度 (Glucose Infusion Rate: GIR) を調節した。検査開始 0, 90, 120 分後に採血を行い、血糖値、血清インスリン濃度を測定した。また、SGLT2 阻害薬による尿糖排泄の影響を考慮するため、SGLT2 阻害薬群はクランプ実施前と終了後に排尿をさせ、2 度目の尿サンプルの尿量と尿糖濃度から総尿糖排泄量を計算し、検査時間である 120 分で除して尿糖排泄速度を算出した。HOMA-IR は、クランプ法施行日の空腹時血糖値 (mg/dl) × 空腹時インスリン値 (μU/ml) / 405 で算出した。SGLT2 阻害薬服用群における組織グルコース取り込み率 (tissue glucose uptake rate: TGUR) は、クランプ最終 30 分間の平均 GIR から尿糖排泄速度を差し引き算出した。コントロール群では尿糖排泄量の考慮は不要であり、TGUR は GIR と等しいとした。高インスリン正常血糖クランプ法から得られるインスリン感受性指標である Insulin Sensitivity Index (ISI) は、TGUR をクランプ終了時の血糖値 (mg/dL) と血清インスリン濃度 (μU/mL) で除して算出した。SGLT2 阻害薬服用群 22 名と Control 群 44 名を対象に年齢、性別、BMI、TGUR で傾向スコアマッチングを行い 17 組を選んだ。

【結果】 2 群において、糖尿病罹病期間、空腹時血糖値および血清インスリン濃度、HbA1c 有意差はなかった。定常状態の GIR、TGUR、および血清インスリン濃度は両群で有意差はなかった。定常状態の血糖値は SGLT2 阻害薬服用群よりもコントロール群で低かった

HOMA-IR は非正規分布のため対数変換を行い検討を行った。両群において、 $\log[\text{HOMA-IR}]$

と ISI は有意な相関関係を認めた (SGLT2 阻害薬群: $r = -0.527$, $p = 0.030$, Control 群: $r = -0.534$, $p = 0.027$)。また、単回帰分析を行い $\log[\text{HOMA-IR}]$ と ISI の回帰式は、SGLT2 阻害薬服用群: $y = (-1.52 \times 10^{-4})x + (4.50 \times 10^{-4})$, ($p = 0.030$, $R^2 = 0.277$)、およびコントロール群: $y = (-1.92 \times 10^{-4})x + (6.15 \times 10^{-4})$, ($p = 0.027$, $R^2 = 0.286$) であった (y : ISI, x : $\log[\text{HOMA-IR}]$)。両群の回帰直線の傾きに有意差はなかった ($p = 0.716$) が、切片は有意に異なり ($p = 0.002$)、同じ ISI に対応する HOMA-IR 値は両群で異なっていた。

そこで、SGLT2 阻害薬服用群と Control 群の両方で HOMA-IR から ISI を予測する回帰式を算出した。SGLT2 阻害薬服用の有無と $\log[\text{HOMA-IR}]$ を独立変数として重回帰分析を行い、 $y = (6.10 \times 10^{-4}) - (1.78 \times 10^{-4})x - (1.59 \times 10^{-4})z$ (y : ISI, x : $\log[\text{HOMA-IR}]$, z : SGLT2 阻害薬服用群では 1, Control 群では 0, $p = 0.018$, $R^2 = 0.327$) であった。さらに、この式より 2 群の HOMA-IR を換算する式: $\text{HOMA-IR}_{\text{control}} = \text{HOMA-IR}_{\text{SGLT2i}} \times 2.45$ が得られた。

【考察と結論】HOMA-IR とクランプ法により得られた ISI の相関関係は、Control 群と比較して SGLT2 阻害薬服用群でも同程度に維持されており、HOMA-IR が SGLT2 阻害薬服用下においてもインスリン抵抗性/感受性の適切な指標であることを示された。我々の研究は、SGLT2 阻害薬服用下における HOMA-IR とクランプ法による ISI の関係を特徴付ける最初の報告である。

SGLT2 阻害薬服用群と Control 群の両群における $\log[\text{HOMA-IR}]$ と ISI の回帰直線の傾きは類似していたが、切片は SGLT2 阻害薬服用群の方が Control 群よりも低値となるため、同じ ISI に対応する HOMA-IR が SGLT2 阻害薬服用下では非内服時と比べて低値を示すことを明らかにした。SGLT2 阻害薬が尿糖排泄を促進することを考えると、同程度のインスリン感受性が存在している場合では、SGLT2 阻害薬服用時の方が非内服時よりも血糖値を一定レベルに維持するために必要な循環インスリンの量は少なくなる。その結果、HOMA-IR は服用時の方が低値になると考えられた。高インスリン血症はさまざまな状態のリスク増加と関連しているため、血糖値の維持に必要なインスリン量が少ないことは、SGLT2 阻害薬の有益な臨床的特徴に関連している可能性がある。

この研究では SGLT2 阻害薬服用群と Control 群で SU 薬の服用率に有意差を認めたが、SU 薬は既述のように HOMA-IR と ISI の関係に影響を与えないことが報告されており、今回の結果にも影響を与えたかったと考えられた。

この研究の限界は同一症例での SGLT2 阻害薬服用前後における HOMA-IR と ISI を評価していないことである。しかし、Control 群として異なるコホートを用いて検討を行い、2 群間の背景因子の差を最小限にするために傾向スコアマッチングを行った。少人数の検討であるため、さらに症例数を増やした研究が必要である。

本研究は SGLT2 阻害薬服用下でも HOMA-IR はインスリン抵抗性/感受性の適切な指標であることを証明した研究で、重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。