

· 综述 ·

逆转 2 型糖尿病: 梦想还是现实?

曹雯¹ 范尧夫² 孙洪平² 胡咏新² 杨昱¹ 赵一璟¹ 刘超² 王昆¹¹南京医科大学附属江宁医院内分泌科 211100; ²南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌院区 210028

通信作者: 刘超, Email: liuchao@nfmcn.com; 王昆, Email: doc_kunwang@163.com

【摘要】目前,国内外权威指南和临床医生对 2 型糖尿病的治疗大多着眼于控制高血糖,而极少关注采取积极可行的措施促进 2 型糖尿病的缓解和逆转。早在 20 世纪 60 年代,就有学者致力于逆转糖尿病可行性及其机制的研究。逆转糖尿病可以通过四大举措得以实现,包括预防糖尿病前期向糖尿病的转化、基于减重的策略、基于短期强化治疗策略以及基于代谢手术的策略。这些措施均被证明能够有效缓解或逆转本病的发生、发展,这对糖尿病等慢性疾病管理的传统观念提出了挑战,并为糖尿病的合理治疗提供了新的思路。

【关键词】2 型糖尿病; 糖尿病逆转; 生活方式干预; 抗糖尿病药物; 代谢手术

基金项目: 江苏省中医药局课题项目 (FY201808)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20191110-11015

Reversing type 2 diabetes mellitus: dreams or reality? Cao Wen¹, Fan Yaofu², Sun Hongping², Hu Yongxin², Yang Yu¹, Zhao Yijing¹, Liu Chao², Wang Kun². ¹Department of Endocrinology, The Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China; ²Endocrine and Diabetes Center, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfmcn.com; Wang Kun, Email: doc_kunwang@163.com

【Abstract】At present, both guidelines and clinicians for the management of diabetes are mostly focused on the control of hyperglycemia, while very little attention has been paid to positive and feasible measures for promoting the remission or reversal of type 2 diabetes. Back in the 1960s, some scholars studied the feasibility to reverse type 2 diabetes and its mechanisms. It has been found that reversing diabetes can be achieved through four major initiatives, including the prevention of progression from prediabetes to diabetes, strategies based on weight reduction, short-term intensive treatment, and metabolic surgery. The ideas to reverse type 2 diabetes challenge the traditional options for the treatment of chronic diseases and provide a brand new direction for reasonable management of diabetes.

【Key words】Type 2 diabetes mellitus; Reversal of diabetes mellitus; Lifestyle modification; Antidiabetic drugs; Metabolic surgery

Fund program: Jiangsu Province Chinese Medicine Bureau Science and Technology Project (FY201808)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20191110-11015

糖尿病患者中约有 90% 属于 2 型糖尿病 (T2DM)。在疾病早期,胰岛 β 细胞可代偿性地分泌更多的胰岛素,以维持正常的空腹或餐后血糖水平^[1]。随着病程的发展,胰岛 β 细胞功能受损,最终导致糖耐量受损,甚至显性糖尿病。目前,国内、外相关指南和临床医生对 T2DM 的治疗,多聚焦于高血糖的控制,而极少关注疾病的缓解和逆转。2019 年初,英国糖尿病年会上有专家明确建议,针对

T2DM 的处理需要转变观念,应把原先提倡的糖尿病终身“管理”,易名为糖尿病“治疗”。因为早期治疗,有可能使部分糖尿病得以逆转,由此免除终身管理的沉重负担。其实,早在 20 世纪 60 年代,就有学者对此展开了研究,晚近的资料进一步证实,逆转糖尿病早已不是空谈,而是行之有效的举措。

1 糖尿病逆转的定义

糖尿病逆转亦被称作糖尿病缓解,众多英文文

献并未对这两个词汇的异同有明确的界定和区分。目前,对于糖尿病逆转的定义有诸多观点。一般而言,糖尿病逆转包括部分逆转和完全逆转。部分逆转是指不用任何降糖药物至少 1 年, HbA1c < 6.5%, 空腹血糖 < 7.0 mmol/L; 完全逆转则要求不用任何降糖药物至少 1 年, HbA1c < 6.5%, 空腹血糖 < 5.6 mmol/L。

值得一提的是, ADA 及 WHO 早在 2002 年即达成共识, 所谓糖尿病逆转, 即指糖尿病患者停用降糖药物至少 2 个月, 空腹血糖 < 7.0 mmol/L, HbA1c < 6.5%^[2]。即定义 T2DM 逆转应符合 3 个标准: (1) 体重下降。(2) 空腹血糖及 HbA1c 达到前述标准, 并维持至少 2 个月。(3) 2 个月以上没有使用任何降糖药物^[3]。在英国, 基于证据的 T2DM 营养管理指南提出: 诊断为 T2DM 之后, 减重 15 kg 或以上, 可有效促进糖尿病的逆转^[4]。

2 糖尿病是否可以逆转

2016 年 WHO《全球糖尿病报告》增加了一个关于糖尿病逆转的章节, 并承认可以通过减肥和限制热量来实现。大量研究表明, 通过早期合理的干预, 可以有效逆转 T2DM。

首先, 预防糖尿病前期向糖尿病转化是最直接的干预策略。无论是基于生活方式干预的大庆研究, 还是基于使用口服降糖药糖苷酶抑制剂的非胰岛素依赖型糖尿病预防研究 (STOP-NIDDM)、基于二甲双胍的芬兰糖尿病预防研究 (DPS) 以及基于格列酮类药物的艾可拓预防糖尿病研究 (ACT-NOW) 等研究, 均明确提示, 采取相应的干预手段, 可以显著降低糖尿病前期向糖尿病进展的几率^[5]。

一旦发生糖尿病, 则可以通过如下举措, 使得糖尿病得以逆转: 药物 (胰岛素、口服降糖药物)、生活方式干预、代谢手术等^[6]。一项韩国研究纳入平均病程 7.2 年、经口服降糖药和 (或) 胰岛素控制不佳的 T2DM 患者, 接受 (53.6 ± 38.9) d 短期胰岛素泵持续皮下输注强化治疗后, 部分患者 (34.4%) 可获得约 (13.6 ± 8.9) 个月的血糖缓解^[7]。

合适的饮食调整可以逆转糖尿病。英国国家医疗服务系统计划对国内初发的 5 000 例 T2DM 患者采用低热卡饮食 (800 kcal/d) 干预的方式, 治疗其糖尿病, 以期逆转这些患者的 T2DM^[8]。对生酮饮食的研究发现, 生酮饮食治疗可使 T2DM 患者血糖明显下降, 疾病得到缓解^[9]。

研究显示, 血糖在代谢手术后数日即可恢复正

常, 远远早于体重的下降。有学者对于代谢手术的长期影响进行观察, 发现手术后 T2DM 的缓解率是 72.3%, 15 年后为 30.4%, 均远高于对照组, 提示代谢手术与常规治疗相比, 糖尿病缓解率更高, 同时并发症更少^[10]。

3 糖尿病可以逆转的机制

T2DM 的发病机制非常复杂, 可以认为是由遗传及环境等多种因素共同作用于机体所导致的代谢性疾病。糖尿病的发生主要缘于胰岛素不足和胰岛素抵抗, 其上游是体重增加等因素。Taylor 和 Barnes^[11]认为, 其发病机制基于“双胞胎恶性循环学说”, 即当达到个人脂肪阈值 (personal fat threshold) 时, 肝脂肪沉积 (脂肪肝) 就进一步造成胰腺脂肪沉积 (脂肪胰), 由此导致胰岛 β 细胞功能不全。

胰岛功能不足还与糖毒性、脂毒性、胰淀素毒性、胰岛素原毒性和细胞因子毒性等相关。有学者认为, T2DM 的发生同慢性炎症反应有关, 在长期高血糖、高血脂等多种因素刺激下, 机体会产生大量细胞因子, 胰岛 β 细胞周围发生炎症反应, 进而影响其分泌功能及细胞活力, 最终导致其功能障碍, 甚至凋亡, 促进 T2DM 的发生^[12]。肥胖作为糖尿病发病的独立因素, 已经被广泛认知。肥胖患者的细胞膜上, 胰岛素受体存在缺陷, 使得胰岛素无法正常同受体结合发挥生理效应。肥胖还可以使胞膜脂质构成异常, 影响葡萄糖跨膜转运, 降低葡萄糖清除能力, 诱发胰岛素抵抗。近年研究证实, 表观遗传通过对 DNA、组蛋白等修饰, 调控相关基因的表达和转录, 进而影响胰岛 β 细胞的发育和分化, 损坏分泌功能, 降低机体胰岛素敏感性。另外, 肠道菌群同糖尿病的关系也成为近年研究的热点, 其机制和作用研究正在进一步深入, 其有望成为糖尿病治疗的新靶点。通过对糖尿病发病机制的探讨, 通过代谢手术、减重或解除糖毒性等措施, 即有望将体重降至个人脂肪阈值之下, 打破恶性循环, 使去分化的胰岛 β 细胞转分化为胰岛素产生细胞, 进而逆转 T2DM 的发生、发展。

4 糖尿病逆转的举措

4.1 针对糖尿病前期的治疗 对糖尿病前期及早进行干预, 可以有效预防糖尿病的发生、发展。减重可以改善全身胰岛素敏感性, 保留 β 细胞功能和减少糖尿病前期进展。药物治疗提供了另一种策略来改善胰岛素敏感性和保存 β 细胞功能。噻唑烷二酮类 (TZDs) 药物是预防 T2DM 的有效药物; 胰高血

糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物可增加 β 细胞功能, 同时促进减肥, 可有效预防糖耐量异常发展为 T2DM; 也有报道糖尿病前期使用二甲双胍治疗, 但其效果远不如 TZDs 或 GLP-1 类似物^[13]。

4.2 生活方式干预(饮食控制与运动) 研究表明, 低热卡饮食能够逆转糖尿病。低热卡饮食治疗亦称限食疗法、热量限制疗法, 即通过限制每日食物热量摄入, 降低体重, 改善机体代谢状态。限食可能通过改善胰岛 β 细胞功能障碍, 进而逆转糖尿病。Steven 等^[14] 对 30 例 T2DM 患者, 给予 8 周极低热量饮食干预, 此后逐步恢复正常饮食, 6 个月后 40% 的患者体重平均下降 10 kg, 空腹血糖 < 7 mmol/L, HbA1c 维持在 5.9% ~ 7.8%, 表明 T2DM 是一种可逆性疾病。

ADA 于 2018 年提出的糖尿病指南中, 建议糖尿病成年个体每周坚持中等强度的有氧体力活动(最大心率的 50% ~ 70%) 150 min, 每周至少 3 d, 避免连续 2 d 不运动; 对于年轻或体力较好的患者, 可以采取每周 75 min 的高强度的或间隔训练, 这样可以有效预防 T2DM 的发展。有学者以糖尿病早期 kKay 小鼠为实验组, C57BL/6J 小鼠为对照组。前期以高脂饮食喂养 2 周, 当小鼠 7 周龄时, 实验组小鼠分为高脂喂养组及运动组, 对照组给予常规饲料, 干预时间为 8 周。15 周龄时高脂喂养组 kKay 小鼠自然发展为糖尿病, 运动组小鼠同对照组一样, 无 1 例发展为糖尿病, 且小鼠血糖、体重、胰岛形态及体积均优于糖尿病小鼠^[15]。Stephan 等^[16] 对 12 例久坐不动的 T2DM 患者进行试验, 使患者每周高强度运动 3 次, 每次 10 ~ 20 min。试验前、后分别检测患者的葡萄糖耐量。结果提示, 经过运动锻炼, 患者的 β 细胞功能明显提升, 胰岛素分泌增加。对于发展为 T2DM 的患者来说, 仅仅通过限制热量摄入就可以很容易地逆转病情。积极主动的 T2DM 患者最好遵循“1-2”的方法: 首先, 在短时间内达到目标体重(热量限制, 不做额外的运动), 其次, 保持体重(适度的食物限制, 增加日常活动)。这样可以更好的维持血糖达标。

4.3 短期强化治疗(胰岛素与口服降糖药物) 运用胰岛素强化治疗初发糖尿病, 取得良好效果。Li 等^[17] 采用持续胰岛素皮下注射的方式治疗初发 T2DM 138 例, 患者空腹血糖超过 11.1 mmol/L, 治疗时间为 2 周。对这批患者动态随访, 分别于 3 个月、6 个月、12 个月、24 个月进行检测, 糖尿病的缓

解率分别 72.6%、67%、47.1%、42.3%。这可能与早期胰岛素强化改善了胰岛 β 细胞功能, 改善胰岛素第一时相分泌有关。一项研究比较了几种治疗方法(短期持续胰岛素皮下注射、多次胰岛素注射、口服降糖药) 对初发糖尿病的疗效。这是一项多中心、随机试验, 共 382 例患者纳入研究, 分别比较治疗前及治疗 1 年后胰岛功能及糖尿病缓解率, 结果提示新诊断的 T2DM 患者早期强化胰岛素治疗与口服降糖药物治疗相比, 在细胞功能恢复和维持, 及血糖长期缓解方面具有良好的疗效^[18]。

TZDs 药物是一种胰岛素增敏剂, 可以提高周围组织对于葡萄糖的吸收, 并减少肝糖原过量蓄积, 减少胰岛素抵抗, 从而降低血糖。目前临床应用比较广泛的为吡格列酮。研究表明, 早期运用 TZDs 能够有效逆转糖尿病。初诊且未接受降糖药物治疗的 2 型糖尿病患者接受艾塞那肽、胰岛素或口服降糖药物治疗对血糖和 β 细胞功能的影响: 一项多中心、随机、平行组对照研究(CONFIDENCE 研究) 纳入 416 例新诊断的 T2DM 患者, 分别给予预混胰岛素和吡格列酮治疗, 经过 48 周治疗, 吡格列酮组糖化血红蛋白 $< 7\%$ 的比例达 75.4%, $< 6.5\%$ 的比例达 57.9%, 与胰岛素组相比, 达标率差异无统计学意义^[19]。Einhorn 研究是一项 16 周、双盲、开放的试验, 纳入的 328 例患者随机接受吡格列酮联合二甲双胍治疗或安慰剂联合二甲双胍治疗。研究显示, 与安慰剂组相比, 吡格列酮治疗能显著改善胰岛素抵抗及患者的 HbA1c 和空腹血糖, 且两组治疗均显著改善 β 细胞功能^[20]。

格列齐特是常用的胰岛素促泌剂, 有研究将其同胰岛素相比, 治疗初发糖尿病。分别于治疗后 6 个月和 12 个月评估糖尿病缓解率, 6 个月时胰岛素组缓解率为 80%, 而格列齐特组为 3.3%; 12 个月时胰岛素组缓解率为 62.5%, 格列齐特组为 0.5%, 提示胰岛素明显优于格列齐特^[21]。

一项持续 4 年的前瞻性、安慰剂对照研究, 随机将 48 例患有糖尿病酮症酸中毒和严重高血糖的非裔美国人受试者在正常血糖缓解后, 分别给予二甲双胍 1 000 mg/d ($n = 17$)、西格列汀 100 mg/d ($n = 16$) 或安慰剂 ($n = 15$)。结果提示, 二甲双胍组糖尿病缓解率为 66%, 西格列汀组为 56%, 安慰剂组为 23%, 由此表明, 西格列汀和二甲双胍治疗同样能维持较长时间的血糖正常期, 这与 β 细胞功能改善有关^[22]。

Banting 奖获得者 DeFronzo 教授早在 2008 年即提出糖尿病治疗新策略,即生活方式干预联合药物治疗(二甲双胍、TZDs、GLP-1),与现有的治疗相比,该方法可以保存胰岛 β 细胞功能,有可能延缓或逆转糖尿病的自然病程^[23]。

4.4 代谢手术 大量临床试验已证明,减重手术作为一种有效的干预方式,除了能够降低体重外,对纠正体内代谢紊乱,及其引起的并发症具有良好效果,尤其是伴有肥胖的 T2DM 患者。

减重手术可能通过多种机制来逆转糖尿病,包括改善体内胃肠激素、脂肪因子、炎性介质、胆汁酸、肠道菌群等。胃生长激素释放肽(ghrelin)具有促进食欲,增加进食作用,同时能够抑制胰岛素分泌,改善其敏感性,升高血糖。早在 2002 年 Cummings 等^[24]就报道肥胖患者经 RYGB 减重手术后,较单纯饮食干预者血浆 ghrelin 水平下降明显,且其分泌节律消失,这些改变可能由于 RYGB 手术改善机体代谢所致。脂肪组织分泌多种细胞因子,脂联素作为其中一种,具有提高机体胰岛素敏感性的作用。研究发现,肥胖患者行 RYGB 术后,血浆脂联素水平上升,网膜脂肪组织内脂联素相关基因表达增加,机体胰岛素敏感性得以改善^[25]。炎性介质如肿瘤坏死因子、白细胞介素、C 反应蛋白等,能够降低机体对于葡萄糖的利用,促进胰岛素抵抗。研究表明,对 fa/fa 糖尿病大鼠采取 RYGB 干预,手术改变了大鼠的肠道菌群,通过对盲肠菌群的修饰,手术组大鼠的糖耐量得以改善^[26]。

5 糖尿病逆转的预测因素

通常认为,糖尿病病程、血糖控制情况(HbA1c)及基线胰岛 β 细胞功能是预测糖尿病逆转的因素。其实除此之外,性别、他汀类药物的使用,以及是否伴有高血压、神经病变、缺血性心脏病等均是较好的预测指标。

Kramer 等^[27]研究发现,对于 T2DM 早期患者给予胰岛素强化治疗,48 周后仍有 56% 的患者糖尿病是缓解的(未使用降糖药, HbA1c < 6.5%)。同未治疗组相比,缓解组基线 HbA1c 较低,且基线胰岛 β 细胞分泌功能较好, logistic 回归分析提示, HbA1c 及基线胰岛 β 细胞是预测糖尿病缓解的独立因素。

既往研究认为,女性更容易被诊断为 T2DM,但近年来,男性久坐不动的生活方式越来越多,这使他们患 T2DM 的几率越来越高。目前的研究发现,与男性相比,女性更有可能逆转 T2DM^[28]。

他汀类药物的使用增加了 T2DM 发病风险。有研究发现,未使用他汀类药物的糖尿病患者,其逆转糖尿病的几率更大^[29]。

高血压和 T2DM 通常同时发生,并有一些共同的危险因素,如肥胖、炎症反应和胰岛素抵抗。高血压和 T2DM 也有共同的通路,如与交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统相关的通路。在糖尿病人群中,高血压得以控制也与 T2DM 逆转有关^[30]。神经病变和糖尿病通常是联系在一起的。超过 50% 的 T2DM 患者有神经病变,超过 50% 的神经病变患者有 T2DM,针对 65 岁以上老年糖尿病患者的研究发现,若患者没有神经病变存在,其糖尿病更易出现逆转^[29]。缺血性心脏病是指冠状动脉弹性丧失和增厚,导致进行性动脉供血不足。一些具有慢性缺血性心脏病的患者更有可能发生 T2DM 逆转。可能因为这部分患者更关注自身的健康,可能会时刻保持警惕,在糖尿病早期即作出干预,避免了更高血糖的出现^[29]。

随着 T2DM 持续时间的延长,逆转糖尿病的机会逐渐减少。患者年龄较大,糖尿病控制不佳,血糖长期控制不理想,这些均减少糖尿病逆转的可能性。由此认为,早期干预,尤其是在确诊后的前 2 年,是决定短期内诱导糖尿病缓解的关键因素,而最佳逆转时机,是在诊断糖尿病之时。

6 问题和展望

T2DM 作为代谢性疾病,常与“十高”同时出现,即高血糖、高血脂、高血压、高体重、高腰围、高尿酸、高凝状态、高胰岛素、高炎症、高同型半胱氨酸。在降低血糖的同时,对血脂、血压、尿酸、炎症反应等进行干预处理,是否能够有利于糖尿病的逆转? 亦或使逆转率更高? 是否所有初发糖尿病患者都适合进行逆转糖尿病的处理? 有没有人群不能逆转? 中医中药治疗亦是糖尿病治疗的有力武器,是否可以配合逆转糖尿病的治疗措施进行干预? 联合治疗后能否取得更好的效果? 这些都是有待探究的问题。

目前对于 T2DM 的干预治疗方式多样,部分已经有肯定的疗效,但其稳定性及长期性尚无法保证,还需要不断深入研究。对于糖尿病的预防,既要做到“未病先防”,即对广大人群做好糖尿病知识教育,普及糖尿病知识,提高警惕;又要做到“已病逆转”,在发现糖尿病的早期,根据个体差异,积极采取相应方法干预,避免其发生、发展。只有充分了解糖尿病相关知识,才能做到早发现、早治疗,避免后期严重

合并症和并发症的出现,从而阻断T2DM所带来的危害。当T2DM“缓解”以后,它意味着需要定期检查和需要对体重保持警惕,以避免在将来某一时点复发的可能。

参 考 文 献

- [1] Araujo TG, Oliveira AG, Carvalho BM, et al. Hepatocyte growth factor plays a key role in insulin resistance-associated compensatory mechanisms [J]. *Endocrinology*, 2012, 153 (12) : 5760-5769. DOI:10.1210/en.2012-1496.
- [2] Herdizik E, Safranow K, Ciechanowski K, et al. Comparison of ADA and WHO diagnostic criteria for diabetes diagnosis and other categories of glucose intolerance [J]. *Pol Merkuriusz Lekarski*, 2002, 13(76):316-320.
- [3] Steven S, Lim E, Taylor R. Population response to information on reversibility of type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2013, 30: e135-e138. DOI:10.1111/dme.12116.
- [4] Dyson PA, Twenefour D, Breen C, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes [J]. *Diabet Med*, 2018, 35 (5) : 541-547. DOI: 10.1111/dme.13603.
- [5] Lean MEJ, Sattar N. Da Qing 30 years on: more reasons to extend diabetes prevention [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(6):417-419. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30138-X.
- [6] Ang GY. Reversibility of diabetes mellitus: narrative review of the evidence [J]. *World J Diabetes*, 2018, 9(7):127-131. DOI:10.4239/wjd.v9.i7.127.
- [7] Park S, Choi SB. Induction of long-term normoglycemia without medication in Korean type 2 diabetes patients after continuous subcutaneous insulin infusion therapy [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2003, 19(2):124-130. DOI:10.1002/dmrr.343.
- [8] Feinmann J. Type 2 diabetes: 5000 patients to test feasibility of "remission service" [J]. *BMJ*, 2018, 363: k5114. DOI: 10.1136/bmj.k5114.
- [9] Evans M. Keto diets: good, bad or ugly? [J]. *J Physiol*, 2018, 596(19):4561. DOI:10.1113/JP276703.
- [10] Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications [J]. *JAMA*, 2014, 311(22):2297-2304. DOI:10.1001/jama.2014.5988.
- [11] Taylor R, Barnes AC. Translating aetiological insight into sustainable management of type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(2):273-283. DOI:10.1007/s00125-017-4504-z.
- [12] Zhou Y, Qi C, Li S, et al. Diabetic nephropathy can be treated with calcium dobesilate by alleviating the chronic inflammatory state and improving endothelial cell function [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3):1119-1133. DOI:10.1159/000495491.
- [13] Daniele G, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. What are the pharmacotherapy options for treating prediabetes? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15 (14) : 2003-2018. DOI: 10.1517/14656566.2014.944160.
- [14] Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, et al. Very low-calorie diet and 6 months of weight stability in type 2 diabetes: pathophysiological changes in responders and nonresponders [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5):808-815. DOI:10.2337/dc15-1942.
- [15] Li Y, Xiao J, Tian H, et al. The DDP-4 inhibitor MK0626 and exercise protect islet function in early pre-diabetic kky mice [J]. *Peptides*, 2013, 49:91-99. DOI:10.1016/j.peptides.2013.08.021.
- [16] Nieuwoudt S, Fealy CE, Foucher JA, et al. Functional high-intensity training improves pancreatic β -cell function in adults with type 2 diabetes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 313(3):E314-E320. DOI:10.1152/ajpendo.00407.2016.
- [17] Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(11):2597-2602. DOI:10.2337/diacare.27.11.2597.
- [18] Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicenter randomized parallel-group trial [J]. *Lancet*, 2008, 371 (9626) : 1753-1760. DOI: 10.1016/j.lancet.2007.07.005.
- [19] Xu W, Bi Y, Sun Z, et al. Comparison of the effects on glycaemic control and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: a multicenter randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study) [J]. *J Intern Med*, 2015, 277 (1) : 137-150. DOI: 10.1111/joim.12293.
- [20] Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 study group [J]. *Clin Ther*, 2000, 22 (12) : 1395-1409. DOI:10.1016/S0149-2918(00)83039-8.
- [21] Chandra ST, Priya G, Khurana ML, et al. Comparison of gliclazide with insulin as initial treatment modality in newly diagnosed type 2 diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2008, 10 (5) : 363-368. DOI:10.1089/dia.2008.0045.
- [22] Vellanki P, Smiley DD, Stefanovski D, et al. Randomized controlled study of metformin and sitagliptin on long-term normoglycemia remission in African American patients with hyperglycemic crises [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 (11) : 1948-1955. DOI:10.2337/dc16-0406.
- [23] Muscelli E, Mari A, Casolaro A, et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes*, 2008, 57 (5) : 1340-1348. DOI:10.2337/db07-1315.
- [24] Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (21) : 1623-1630. DOI: 10.1056/NEJMoa012908.
- [25] Chen J, Spagnoli A, Torquati A. Omental gene expression of adiponectin correlates with degree of insulin sensitivity before and after gastric bypass surgery [J]. *Obes Surg*, 2012, 22 (3) : 472-477. DOI:10.1007/s11695-011-0568-x.
- [26] Arora T, Seyfried F, Docherty NG, et al. Diabetes-associated microbiota in fa/fa rats is modified by Roux-en-Y gastric bypass [J]. *ISME J*, 2017, 11 (9) : 2035-2046. DOI: 10.1038/ismej.2017.70.
- [27] Kramer CK, Zinman B, Choi H, et al. Predictors of sustained drug-free diabetes remission over 48 weeks following short-term intensive insulin therapy in early type 2 diabetes [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016, 4(1):e000270. DOI:10.1136/bmjdc-2016-000270.
- [28] Manke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the united states, 1988-2012 [J]. *JAMA*, 2016, 314:1021-1029. DOI:10.1001/jama.2015.10029.
- [29] Tangelloju S, Little BB, Esterhay RJ, et al. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) "Remission" in non-bariatric patients 65 years and older [J]. *Front Public Health*, 2019, 7:82. DOI:10.3389/fpubh.2019.00082.
- [30] Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14: 160-166. DOI:10.1007/s11883-012-0227-2.

(收稿日期:2019-12-05)

(本文编辑:饶颖)