

## · 述评 ·

## “逆转”2 型糖尿病, 梦想照进现实

陈莉明

天津医科大学朱宪彝纪念医院、天津市内分泌研究所、国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室、天津市代谢性疾病重点实验室 300134  
通信作者: 陈莉明, Email: xfx22081@vip.163.com

【摘要】 2 型糖尿病是由于遗传以及环境等多种因素共同作用而形成的慢性疾病, 传统观点认为, 2 型糖尿病是终身性疾病, 然而很多证据支持 2 型糖尿病是可以缓解的疾病。2 型糖尿病的缓解取决于合适的治疗时机以及治疗方案。生活方式干预、药物治疗和代谢手术均被证明能够有效缓解糖尿病, 这对糖尿病管理提出了新的思路。

【关键词】 2 型糖尿病; 缓解; 强化治疗; 代谢手术

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210927-09082

**Remission type 2 diabetes mellitus, dream into reality** Chen Liming. NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China

Corresponding author: Chen Liming, Email: xfx22081@vip.163.com

【Abstract】 Type 2 diabetes mellitus is a chronic disease caused by a combination of genetic and environmental factors. Traditionally, type 2 diabetes mellitus is regarded as a lifelong disease. However, many evidences support that type 2 diabetes mellitus is a disease that can be alleviated. Remission of type 2 diabetes depends on the time of treatment and whether the strategy is appropriate. Lifestyle interventions, medicine and metabolic surgery have all been shown to be effective in alleviating diabetes, which provides new ideas for diabetes management.

【Keywords】 Type 2 diabetes mellitus; Remission; Intensive therapy; Metabolic surgery

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210927-09082

2 型糖尿病 (T2DM) 是由遗传及环境等多种因素共同作用而形成的慢性疾病, 成为全球性健康问题。传统观点认为, T2DM 是一种终身性疾病, 然而较多证据支持 T2DM 是可以“逆转”的疾病, 为 T2DM 的防治带来了新的曙光。T2DM 的“逆转”取决于合适的治疗时机及治疗方案, 在合适的时机进行强化干预可以达到糖尿病缓解的目的。生活方式干预、药物治疗和代谢手术均被证明能够有效缓解 T2DM, 这对糖尿病管理提出了新的思路。

## 1 糖尿病缓解定义的变迁

目前, 有诸多描述 T2DM 患者糖尿病无病状态的词汇, “缓解” (remission) 是比解决 (resolution)、逆转 (reversal) 或治愈 (cure) 更好的一个术语, 因为这种改善可能不是永久性改变, 尽管血糖正常, 但胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能障碍可能仍然存在, 它只是在糖尿病不活跃和进展之间达到了“适当平衡”<sup>[1]</sup>。

美国糖尿病协会 (ADA) 及世界卫生组织 (WHO) 早在 2002 年即达成共识, 所谓糖尿病缓解, 即指糖尿病患者停用降糖药物至少 2 个月, 空腹血糖 (FPG)  $<7.0$  mmol/L, 糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)  $<6.5\%$ 。定义 T2DM 缓解应符合 3 个标准: (1) 体重下降。 (2) FPG 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<sup>[2]</sup>。

2009 年 ADA“如何定义糖尿病治愈专家联合声明”中对糖尿病缓解进行了如下定义: 在至少持续 1 年未进行药物 (降糖药物、免疫抑制剂) 或手术治疗的情况下, 将缓解分为部分缓解、完全缓解及长期缓解。部分缓解: 患者从糖尿病状态转变为糖尿病前期的状态, 即不需要用药或其他持续治疗方案的情况下, HbA1c  $<6.5\%$ , FPG 为  $5.6 \sim 6.9$  mmol/L, 持续至少 1 年; 完全缓解: 从糖尿病状态转变为血糖正常状态, 即不需要用药或其他持续治疗方案的情况

下,血糖稳定于正常水平,即HbA1c < 5.7%、FPG < 5.6 mmol/L,持续至少1年;长期缓解是完全缓解时间持续至少5年<sup>[3]</sup>。

中华医学会糖尿病学分会肥胖与糖尿病学组于2018年制定了《2型糖尿病代谢手术后管理中国专家共识》,对代谢手术缓解糖尿病的疗效设定了相应的标准。糖尿病部分缓解:术后仅通过改变生活方式干预即可控制血糖,HbA1c < 6.5%,FPG为5.6~6.9 mmol/L,且餐后2 h血糖7.8~11.0 mmol/L,须保持1年以上。完全缓解:术后无须降糖药,通过改变生活方式干预即可控制血糖,HbA1c < 6.0%,空腹血糖 < 5.6 mmol/L,且餐后2 h血糖 < 7.8 mmol/L,须保持1年以上。长期缓解是指达到完全缓解,并持续5年以上。失效:血糖一度缓解,后又恢复至术前水平。与ADA缓解标准相比,该共识增加了餐后2 h血糖值及失效的概念<sup>[4]</sup>。

2019年,英国临床糖尿病学家联合会(ABCD)和初级保健糖尿病协会(PCDS)发表了一份关于病情缓解的手术立场声明,将糖尿病缓解定义为至少间隔6个月的两次FPG < 7.0 mmol/L和HbA1c < 6.5%<sup>[5]</sup>。

2021年ADA、内分泌学会、欧洲糖尿病研究协会和英国糖尿病协会的一项联合共识中,将糖尿病缓解定义为HbA1c < 6.5%且持续至少3个月。该报告提出了缓解的单一定义和确定缓解的单一首选方法——HbA1c < 6.5%,无论是自发还是经过干预,且在任何降糖药物治疗终止后至少持续3个月。当HbA1c不能使用时,FPG < 7.0 mmol/L,或根据持续血糖监测(CGM)估算的HbA1c < 6.5%可以作为缓解的替代标准<sup>[6]</sup>。

## 2 糖尿病缓解的时机

并不是所有T2DM患者都可以缓解。研究显示,极低热量饮食干预8周,30例T2DM患者中有13例达到了FPG < 7.0 mmol/L。与非应答者相比,应答者有较短的糖尿病病程和较高的初始空腹血浆胰岛素水平,其中应答者病程为(3.8 ± 1.0)年,非应答者病程为(9.8 ± 1.6)年。采用生活方式干预及药物联合治疗,年龄 < 50岁、糖尿病病程 < 5.2年、起始HbA1c < 8.5%的女性T2DM患者可达糖尿病缓解,提示T2DM患者年龄、病程、胰岛素分泌状态和及时治疗是预判糖尿病缓解的关键因素<sup>[7]</sup>。

Counterbalance研究关注了T2DM在多长时间内是可逆的?该研究招募病程0~4年和8~23年的T2DM患者,对于糖尿病持续时间 < 4年的患者,

极低热量饮食第8周的平均FPG为(5.8 ± 0.2) mmol/L;糖尿病持续时间为8~12年,平均FPG为(6.2 ± 0.7) mmol/L,患者控制效果较差;而糖尿病持续时间 > 12年的患者,FPG控制效果为(10.6 ± 1.7) mmol/L。该研究发现,糖尿病的持续时间与减重后空腹血糖相关。值得注意的是,在体重减轻之前,糖尿病持续时间的增加与空腹血浆胰岛素水平和T2DM脂肪肝含量均有关<sup>[8]</sup>。

## 3 糖尿病缓解的途径

可使T2DM缓解的方法有3种:针对超重/肥胖患者的强化生活方式干预,针对新诊断患者的药物治疗(包括强化胰岛素治疗和口服降糖药治疗)和代谢手术治疗。

3.1 生活方式干预 DiRECT研究是一项开放、随机对照试验,以评估实施强化体重管理能否实现T2DM的缓解。该研究在英国49个社区医疗中心进行,纳入了306例体重指数(BMI)27~45 kg/m<sup>2</sup>的成人T2DM患者,年龄20~65岁,随机分为干预组或对照组:干预组采用3~5个月的低热量饮食(825~853 kcal/d)并维持日常体力活动进行减重,随后采用结构化饮食以保持体重,对照组采用指南推荐的标准治疗。主要复合终点是观察体重变化和糖尿病缓解(停用所有降糖药物 ≥ 2个月,HbA1c < 6.5%)。随访12个月后,46%的干预组患者达到糖尿病缓解,平均减重10.0 kg,对照组缓解率仅为4%,平均减重1.0 kg。体重降幅越大,糖尿病缓解率越高:体重减轻0~5 kg、5~10 kg、10~15 kg或 ≥ 15 kg的患者,缓解率分别为7%、34%、57%和86%<sup>[9]</sup>。DiRECT研究公布后2年的研究数据显示,干预组仍有36%的患者达到糖尿病缓解,而对照组仅有3%,对于体重减轻 ≥ 10 kg的患者,缓解率可高达64%<sup>[10]</sup>。

3.2 药物治疗 短期胰岛素强化治疗可迅速而有效地控制新诊断T2DM患者的高血糖,可以使部分患者达到糖尿病缓解。1997年,Ilkova等<sup>[11]</sup>率先对新诊断的T2DM患者进行短期胰岛素强化治疗,13例患者经2周的持续皮下胰岛素输注(CSII)治疗后,9例仅通过规律运动和饮食干预即可使血糖维持在FPG < 7.8 mmol/L,餐后2 h血糖(2 hPG) < 10.0 mmol/L达9~36个月。2004年,翁建平团队采用CSII对138例初发T2DM患者进行短期强化治疗,结果显示,第3、6、12、24个月时的缓解率分别为72.6%、67.0%、47.1%和42.3%,并首次提出胰岛β细胞功能尤其是急性胰岛素反应(acute insulin

reaction) 的恢复与糖尿病缓解有关<sup>[12]</sup>。该研究人群随访 2 年后,进一步证实短期胰岛素强化治疗后急性胰岛素反应改善维持时间长与患者获得糖尿病缓解密切相关<sup>[13]</sup>。随后,团队对 382 例新诊断的 T2DM 患者进行了一项多中心、随机、平行对照研究,比较了几种治疗方法(短期 CSII、多次皮下胰岛素注射、口服降糖药)对初发 T2DM 的疗效。随访 1 年的结果显示,口服降糖药的缓解率为 26.7%,两个胰岛素强化治疗组的缓解率更高,CSII 组和每日多次皮下注射胰岛素组分别为 51.1% 和 44.9%<sup>[14]</sup>。

**3.3 代谢手术治疗** 代谢手术,如 Roux-en-Y 胃旁路术(Roux-en-Y gastric bypass,RYGB)、垂直袖状胃切除术(vertical sleeve gastrectomy,VSG)、胆胰分流术(iliopancreatic diversion)和可调节胃束带(adjustable gastric band,AGB)以不同的方式改变了胃肠道,作为一种有效的干预方式,代谢手术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的效果。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。许多糖尿病患者在术后获得了缓解,手术后高血糖下降优于药物治疗和(或)热量限制<sup>[15]</sup>。

首个针对糖尿病进行代谢手术的随机临床试验(RCT)采用 AGB 作为手术术式,在该试验中,将患有 T2DM 的 60 例肥胖患者随机分入 AGB 或强调热量限制和运动的医学/生活方式干预组,并随访 2 年。在此期间,接受 AGB 的受试者体重平均降低了 20%,而生活方式组平均降低 1.4%。手术治疗后糖尿病的缓解率为 73%,显著高于药物/生活方式干预治疗的 13%,体重下降程度预测了近 50% 的缓解率变化<sup>[16]</sup>。

外科手术治疗和药物有效根除糖尿病(surgical treatment and medication potentially eradicate diabetes efficiently, STAMPEDE)试验是糖尿病代谢手术的里程碑式研究<sup>[17]</sup>。该试验将 150 例肥胖且 T2DM 控制不佳的患者随机分配至 RYGB、VSG 或强化医疗/生活方式管理组,药物治疗组在第一年,体重减轻 > 5 kg, HbA1c 从 8.9% 降低到 7.5%,其结果被认为高于 T2DM 标准管理的平均水平;RYGB 和 VSG 组的体重分别下降 29 kg 和 25 kg。此外,两个手术组中约有 40% 的患者达到了 HbA1c ≤ 6% 的主要结局,远远超过了达到此目标的药物治疗组的 12%,STAMPEDE 试验结果表明,VSG 治疗高血糖的疗效比单纯药物治疗更为有效<sup>[18]</sup>。SLEEVEPASS 研究是

比较 RYGB 和 VSG 的随机试验,其中 40% 为 T2DM 受试者。手术后 1 年,两组患者的体重减轻程度相似,而 VSG 组中 84% 的患者和 RYGB 组中 93% 的患者糖尿病得以缓解或改善<sup>[19]</sup>。

#### 4 糖尿病缓解的病理生理机制

对中国 7 项研究进行的荟萃分析显示,胰岛素强化治疗初发 T2DM 取得良好的缓解效果,可能与早期胰岛素强化改善了胰岛  $\beta$  细胞功能,恢复胰岛素第一时相分泌有关,即通过改善新诊断 T2DM 患者的病理生理机制改变了疾病进程<sup>[20]</sup>。

代谢手术可能通过多种机制逆转糖尿病,包括改善体内脂肪因子、胃肠激素、炎性介质、胆汁酸、肠道菌群等<sup>[21-22]</sup>。2002 年 Cummings 等报道肥胖患者经 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,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。与术前相比较,代谢手术后肝脏的葡萄糖生成(hepatic glucose production,HGP)均明显受到抑制<sup>[15]</sup>。多项研究显示,根据稳态模型评估(HOMA)模型可以确定 RYGB、VSG 和 AGB 改善了胰岛素抵抗<sup>[22]</sup>。减重手术后,肠内信号对胰岛  $\beta$  细胞的刺激增加,与术后餐后胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的分泌增加有关。由于 RYGB 和 VSG 术后胃肠快速运输对胃肠激素的分泌产生了显著影响,这 2 种手术的共同特点是餐后 GLP-1 的释放大幅增加,正常的胃肠道反应是餐后 GLP-1 水平约上升 2 倍,但在代谢手术后由于胃排空加速导致 GLP-1 增加到 10 倍,显著高于基础水平<sup>[23-24]</sup>。对胃肠转运、影响食欲和饱腹感的其他肠道激素调节也有影响,肽 YY 和胆囊收缩素在 RYGB 和胆胰分流术或 VSG 后也显示出更大的餐后分泌。这些结果表明胃肠激素分泌的变化会引起饱腹感,并促进代谢手术后的体重减轻<sup>[25]</sup>。

目前,对 T2DM 的干预方式多样,部分已经有肯定的疗效,但其稳定性及长期性还需要不断深入研究。糖尿病缓解后,每年至少进行一次 HbA1c 检查,还应定期进行视网膜筛查、肾功能检查、足部评估以及心血管风险因素检测,需要对体重保持警惕,以避免将来复发的可能。未来研究宜侧重验证 HbA1c < 6.5% 作为定义缓解的可靠性、评价血糖监测时机、评估缓解期间非血糖指标以及预测缓解的长期结局。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Kalra S, Singal A, Lathia T. What's in a name? redefining type 2 diabetes remission [J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12 (3) : 647-654. DOI:10.1007/s13300-020-00990-z.
- [2] Herdizk 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 Merkuri Lekarski*, 2002, 13 (76) : 316-320.
- [3] Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (11) : 2133-2135. DOI: 10.2337/dc09-9036.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会肥胖与糖尿病学组. 2 型糖尿病代谢手术术后管理中国专家共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10 (3) : 161-167. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.03.001.
- [5] Nagi D, Hambling C, Taylor R. Remission of type 2 diabetes: a position statement from the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and the Primary Care Diabetes Society (PCDS) [J]. *British J Diabetes*, 2019, 19 (1) : 73-76. DOI: 10.15277/bjd.2019.221.
- [6] Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2021, Online ahead of print. DOI:10.1007/s00125-021-05542-z.
- [7] 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.
- [8] Taylor R, Barnes AC. Can type 2 diabetes be reversed and how can this best be achieved? James Lind Alliance research priority number one [J]. *Diabet Med*, 2019, 36 (3) : 308-315. DOI: 10.1111/dme.13851.
- [9] Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10120) : 541-551. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
- [10] Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 (5) : 344-355. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
- [11] Ilkova H, Glaser B, Tunçkale A, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20 (9) : 1353-1356. DOI: 10.2337/diacare.20.9.1353.
- [12] 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.
- [13] Xu W, Li YB, Deng WP, et al. Remission of hyperglycemia following intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a long-term follow-up study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122 (21) : 2554-2559. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.21.006.
- [14] Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial [J]. *Lancet*, 2008, 371 (9626) : 1753-1760. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60762-X.
- [15] Douros JD, Tong J, D'alessio DA. The Effects of bariatric surgery on islet function, insulin secretion, and glucose control [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40 (5) : 1394-1423. DOI: 10.1210/er.2018-00183.
- [16] Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 299 (3) : 316-323. DOI: 10.1001/jama.299.3.316.
- [17] Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (17) : 1567-1576. DOI: 10.1056/NEJMoa1200225.
- [18] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (21) : 2002-2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1401329.
- [19] Helmiö M, Victorzon M, Ovaska J, et al. Comparison of short-term outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric bypass in the treatment of morbid obesity: a prospective randomized controlled multicenter SLEEVEPASS study with 6-month follow-up [J]. *Scand J Surg*, 2014, 103 (3) : 175-181. DOI: 10.1177/1457496913509984.
- [20] Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1 (1) : 28-34. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70006-8.
- [21] 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.
- [22] Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 (9) : 726-736. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30076-2.
- [23] Basso N, Soricelli E, Castagneto-Gissey L, et al. Insulin resistance, microbiota, and fat distribution changes by a new model of vertical sleeve gastrectomy in obese rats [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (10) : 2990-3001. DOI: 10.2337/db16-0039.
- [24] Pérez-Pevida B, Escalada J, Miras AD, et al. Mechanisms underlying type 2 diabetes remission after metabolic surgery [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10 : 641. DOI: 10.3389/fendo.2019.00641.
- [25] Castagneto Gissey L, Casella Mariolo J, Mingrone G. Intestinal peptide changes after bariatric and minimally invasive surgery: relation to diabetes remission [J]. *Peptides*, 2018, 100 : 114-122. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.12.010.

(收稿日期: 2021-09-27)