

# 医学参考报

## 内分泌学专刊 Endocrinology and Metabolism

第五期 NO.05

### 糖尿病缓解的思考：希望与挑战

北京协和医院内分泌科 肖新华

#### 专家简介



#### 肖新华 教授

医学博士、教授、博士研究生导师，就职于北京协和医院内分泌科。

中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会主任委员，中华医学会糖尿病学分会常委兼副秘书长，北京医学会糖尿病分会候任主任委员，中国中西医结合学会内分泌专业委员会副主任委员，《中华糖尿病杂志》副总编辑，《医学参考报·内分泌专刊》副主编。

发表SCI文章130余篇，荣获2020年首届“人民好医生—科技创新典范奖”，2021年度中国十大医学影响力专家。

国际糖尿病联盟（IDF）发布的最新数据显示，全球约5.37亿人（10.5%）患有糖尿病，其中中国糖尿病患者人数高达1.4亿，是糖尿病的重灾区。尽管目前糖尿病健康宣教工作卓有成效，糖尿病控制率有所改善，但整体仍处于较低水平。随着糖尿病患者病程的延长，长期慢性高血糖状态可引起多种微血管、大血管并发症，包括视网膜病变、神经病变、糖尿病肾病及糖尿病足等，显著增加心脑血管疾病患病风险，成为威胁国民的健康“杀手”，造成了严重的社会经济负担。

传统观念认为，糖尿病是“无法治愈的终身性疾病”，一旦确诊糖尿病，则不能逆转，患者需要通过合理用药和生活方式干预控制血糖，延长并发症的发生时间。值得欣喜的是，随着对糖尿病研究的深入，糖尿病不能逆转的观念受到了挑战。早在1940年，Jackson首次描述了儿童1型糖尿病缓解现象，称之为“蜜月期”，即患儿发病早期应用外源性胰岛素治疗，用量逐渐减少，甚至部分患儿可完全停用胰岛素维持数月。1997年以色列Erol Cerasi博士开展了针对13例2型糖尿病患者（T2DM）患者的短期胰岛素强化治疗研究，结果发现有9例患者强化治疗后停用胰岛素，在此后的9~50个月内可以不用降糖药物维持血糖正常，即T2DM“蜜月期”。近年来，越来越多T2DM缓解的临床研究证实，糖尿病缓解也可以是糖尿病治疗的结局之一，其中包括国内翁建平教授团队开展的强化血糖管理可实现糖尿病缓解的研究、美国糖尿病患者健康行动（Look AHEAD）研究、瑞典肥胖受试者（SOS）研究及英国糖尿病缓解临床试验（DiRECT）研究等。

随着国内外糖尿病缓解相关研究的有序开展，缓解概念、缓解策略及缓解机制等随着研究的深入日趋明晰，目前已有多项国内外专家共识发布。2021年美国糖尿病学会（ADA）联合欧洲糖尿病学会（EASD）共同发布了新版糖尿病缓解专家共识，提出将患者在停用降糖药物至少3个月后，维持糖化血红蛋白（HbA<sub>1c</sub>）<6.5%作为T2DM缓解的标准。同年，由邹大进教授、张征教

授、纪立农教授牵头组织国内专家，结合国内外研究成果及ADA的共识报告，制定了一部符合我国糖尿病患者健康需求的《缓解2型糖尿病中国专家共识》。国内专家共识沿用了ADA/EASD共识糖尿病缓解概念，同时进一步明确了解糖尿病缓解的机制、基本条件及治疗方法。这两项重要共识的提出对当前糖尿病缓解相关工作的开展具有重要临床指导意义。正如纪立农教授在《缓解2型糖尿病中国专家共识》定稿会上所言：“共识”不仅仅要得到在座少数专家的共识，更要成为全体医生的共识以及共同实践，希望我们的新运动在5年内能惠及国内10~20万新诊断的肥胖型T2DM患者，让他们终身受益、让他们的家庭受益、国家受益。

糖尿病缓解之所以能够引起如此密切的关注，是因为这一概念中包含了希望与愿景。有没有机会能跟糖尿病和平共处，甚至找到“逆转”的节点是广大糖尿病患者最迫切关注的问题。对于临床医生而言，诱导糖尿病缓解是T2DM治疗的新策略，应该成为常规临床实践。

《缓解2型糖尿病中国专家共识》中指出T2DM缓解与纠正肥胖或显著改善体重、脂肪肝、脂肪胰、胰岛素抵抗（IR）、高胰岛素血症相关，并与纠正高糖毒性及胰岛β细胞去分化与转分化相关。基于此病理生理机制及越来越多的循证医学证据，能够缓解IR、改善体重和内脏脂肪异位沉积、缓解高糖毒性的治疗策略均可一定程度上缓解糖尿病，包括强化饮食和运动等生活方式干预、体重指数（BMI）≥32.5 kg/m<sup>2</sup>的重度肥胖患者代谢手术、新诊断2型短期胰岛素强化治疗及非胰岛素类降糖药物如GLP-1RA和SGLT2I等。其中，强化生活方式干预被推荐为T2DM缓解的基本方案，得到了Look AHEAD研究及DiRECT研究等多项大型研究的证实。

DiRECT研究是一项在T2DM患者中进行的临床研究，以评估强化体重管理对T2DM缓解的作用为研究目的。该研究纳入了2014—2016年期间招募的病程在6年内的T2DM患者，随机分为干预组和对照组，总计298例患者参与研究，各组149例。干预组停用降糖、降压药物，接受体重管理，以低热量液体饮食替代日常饮食，每天摄入的热量控制在825~853 kcal，共持续3~5个月，随后逐渐恢复正常饮食，在随访期间研究人员一直为干预组患者提供减肥支持。对照组则接受当前指南推荐的最优治疗。研究持续至第12个月，结果如图1显示，接受体重管理计划治疗的干预组患者中，有24%的受试者成功减重15 kg以上，而对照组无人达到该减重效果。干预组有46%的受试者达到糖尿病缓解标准，而对照组仅4%。同时，数据还显示，T2DM缓解率与减重幅度密切相关，减重15 kg以上，T2DM缓解率高达86%。

合并肥胖的T2DM患者加强体重管理，限制能量摄入并配合适量运动，维持稳定的体重控制可在一定程度上缓解T2DM。美国生活方式医学会最新发布了一份名为《以缓解为目标的成人2型糖尿病饮食干预》的专家共识声明，进一步强调了饮食干预的重要性。此外，国内外专家已推出多部糖尿病缓解策略相关专家共识，例如，中华医学会糖尿病学分会肥胖与糖尿病学组制定了《2型糖尿病代谢手术术后管理中国专家共识》，就代谢手术治疗T2DM的术后管理模式、随访策略、疗效干预、常见并发症的防治给予推荐。

由此可见，糖尿病缓解是一系统工程，需要内分泌科、营养科及外科代谢手术团队等共同协作完成，且目前发布的国内外专家共识还有很多问题亟待进一步深入讨论。因而，糖尿病缓解工作的推进目前还面临一些挑战，2022年ADA及EASD会议中多位专家也进行了热烈的讨论，包括但不限于以下几点：①关于HbA<sub>1c</sub>的诊断切点的讨论；②是否只能在停用降糖药的情况下诊断T2DM缓解？③T2DM缓解后如何长期维持精细化管理策略及早期预测因子。

综上，本期我与北大医院袁戈恒组织了全国多位知名专家就2型糖尿病缓解的概念、基础、方法和缓解后管理等内容，希望能够对大家工作有所帮助，不足之处不吝赐教。

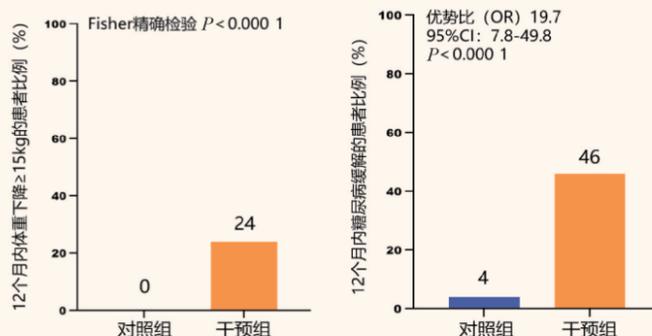


图1 两组12个月内体重下降与糖尿病缓解情况

#### 执行主编简介



#### 袁戈恒 主任医师

博士、主任医师，现任北大医院内分泌科副主任，北大滨海医院内分泌科主任，北大医学部研究生导师。

曾获北京市青年岗位能手，国家卫生健康委员会高级人才评审专家，中华医学会糖尿病学分会全国委员，北京医学会糖尿病分会常务委员，国家糖尿病远程管理协会委员。

《国际内分泌杂志》和《临床药物治疗》等杂志编委。基础研究肠促胰素与代谢，临床关注肾上腺疾病和糖尿病足病。

#### 导读

- “治糖先治胖”——肥胖2型糖尿病管理的优先策略 **2版**
- 2型糖尿病缓解——“因时制宜”代谢手术影响因素及预测模型 **3版**
- 2型糖尿病缓解的饮食方案 **4版**
- 糖尿病缓解——药物争锋 **5版**
- 短期胰岛素强化治疗逆转2型糖尿病专家共识解读 **6版**
- 2型糖尿病缓解后的管理策略 **7版**
- 病例报告：孕前糖尿病缓解，降低新诊断2型糖尿病妇女妊娠风险 **8版**

## “治糖先治胖”——肥胖 2 型糖尿病管理的优先策略

【据《Lancet》2022年1月报道】题：肥胖管理作为2型糖尿病的主要治疗目标；是时候重新构建对话了（美国得克萨斯大学西南医学中心作者 Ildiko Lingvay 等）

肥胖是多种慢性疾病的危险因素，且增加死亡率。2型糖尿病（T2DM）是肥胖的代谢并发症之一，肥胖和T2DM是两种相互关联的异质性疾病，胰岛素抵抗和β细胞功能障碍是T2DM发生的主要病理生理机制，而胰岛素抵抗与肥胖拥有共同的病理生理学途径。从肥胖进展为糖尿病是个疾病连续过程，体重增加、中枢性肥胖和胰岛素抵抗是导致最终高血糖的潜在代谢异常，通常出现在T2DM诊断前的几十年。减重可以增加胰岛素的敏感性，帮助逆转胰岛素抵抗，对于以胰岛素抵抗为主的T2DM患者将从减重中受益最大，但以β细胞功能障碍为主的T2DM患者不太可能通过减重得到缓解。尽管如此，减重可以最大限度地减少胰岛素需求，并可能减少β细胞脂毒性和糖毒性，从而改善代谢。这种以体重为中心的干预将打断T2DM的潜在病理生理，逆转或减缓疾病进程，同时有益于其他相关心血管疾病风险因素，并可以预防2型糖尿病的微血管和大血管并发症的发生。

T2DM缓解临床试验—DiRECT研究是一项开放、随机对照试验，研究周期为2年。272名参与者随访2年后进行事后分析，显示在减重<5kg, 5~10kg, 10~15kg, >15kg

情况下的糖尿病缓解率分别为5%, 29%, 60%, 70%。这表明糖尿病逆转率随着减重量的增加而逐步增加，即减重越多，糖尿病逆转率越高，并且减重15%可缓解大多数早期T2DM患者的病情。

目前减重措施包括强化生活方式干预，药物辅助治疗及代谢手术。2016年，《中国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识》推荐生活方式干预应当作为所有T2DM合并肥胖治疗的基础性措施并长期坚持。生活方式干预包括医学营养治疗、运动治疗、心理干预，DiRECT研究采用饮食+运动治疗，虽然结果显示其控制体重的效果明显优于对照组，但是通过生活方式干预达到长期的减重效果往往达不到临床医生和患者的期望，很少有参与者（通常是每10名参与者中有2名参与者）可以对生活方式干预做出长期反应，因此需要额外的干预措施来减重和维持体重。

目前有5种药物（即奥利司他、芬特明-托吡酯、纳曲酮-安非他酮、利拉鲁肽3.0mg和司美格鲁肽2.4mg）经全球一个或多个监管机构批准用于体重管理，有助于T2DM患者在12个月内减少3%~7%的剔除安慰剂效应减重。利拉鲁肽和司美格鲁肽作为GLP-1受体激动剂，不仅有减重效果，还可以作为降糖药物，另外几种降糖药物SGLT-2抑制剂、双胍类（二甲双胍）和胰淀素类似物（普兰林肽）也有减重效果，这些药物在治疗6~12个月后的平均体重减轻1.4~

1.9kg, HbA<sub>1c</sub>降低0.4%~0.9%。与其他相关的活性对照药（包括艾塞那肽2mg、卡格列净300mg和利拉鲁肽1.2mg）相比，司美格鲁肽1mg能够更大幅度的降低体重、HbA<sub>1c</sub>和主要不良心血管事件。

几种正在研发的药物模拟了多种肠源性激素的作用，有可能改变目前的状况，使T2DM患者持续、更有效的减重。如双重激动剂Tirzepatide和cotadutide。Tirzepatide是葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（GIP）受体和胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体双重激动剂，每周皮下注射剂量为5mg、10mg和15mg三种剂量分别减重8.2%、9.3%和11.9%。Cotadutide是胰高血糖素样肽-1（GLP-1）和胰高血糖素受体的双肽激动剂，最高剂量的Cotadutide（300mg）可使体重平均降低5%。Cagrilintide是一种长效胰淀素类似物，4.5mg的cagrilintide的减重效果优于3.0mg利拉鲁肽（10.8% vs 9.0%）。Cagrilintide 2.4mg联合2.4mg司美格鲁肽可导致体重减轻17.1%，并且耐受性较好，这表明这两种互补的作用机制可以结合在固定剂量的产品中，潜在的附加减重可以达到20%~25%的体重减轻。

代谢手术是治疗肥胖T2DM患者的有效方法，它可以降低血糖，甚至使部分患者达到糖尿病“缓解”，并允许在手术后几天内减少降糖药物的使用，有效地使75%的患者在短期至中期（最多5年）和37%~51%的患者长期（最长20年）处于T2DM缓解状

态。T2DM药物与代谢手术随机对照研究（ARMMS-T2D研究）旨在评估代谢手术与药物/生活方式干预治疗改善T2DM管理的长期疗效和安全性。这项前瞻性观察性研究纳入STAMPEDE研究、TRIABETES研究、SLIMM-T2D研究和CROSSROADS研究中的316例T2DM患者，随机分配至手术治疗或药物/生活方式干预治疗，主要终点是3年后糖尿病缓解率[在未接受降糖治疗的情况下糖化血红蛋白（HbA<sub>1c</sub>）<6.5%持续3个月以上]。相比于药物/生活方式治疗，手术治疗组糖尿病缓解率更高（2.6% vs 37.5%），体重下降更显著（-22.7%±10.5% vs -5.0%±8.7%），降压、调脂等疗效更具优势，且不良事件发生率更低。尽管通过任何减重方式都能改善代谢，但代谢手术能发挥独立于减肥的作用，诱导胃肠道激素释放的改变，调节食欲，通过肠-脑轴影响进食行为，也能直接降低血糖。因而，在临床实践中，对于满足代谢手术适应证的T2DM肥胖者，建议考虑代谢手术治疗。《2型糖尿病缓解中国专家共识》指出对于BMI≥32.5kg/m<sup>2</sup>的T2DM患者推荐积极手术，27.5kg/m<sup>2</sup>≤BMI<32.5kg/m<sup>2</sup>的患者经过改变生活方式与药物治疗失效，且至少符合2个额外代谢综合征组分或存在合并症，可慎重考虑建议手术。手术治疗T2DM的前提是患者尚具备足够的胰岛β细胞功能。

综上所述，减重可以扭转肥胖T2DM的潜在代谢异常，

### 专家介绍



沈云峰 主任医师

教授、博士研究生导师，现任南昌大学第二附属医院内分泌代谢科副主任。江西省百千万人才，江西省青年科学家，中华医学会糖尿病学分会肥胖学组、胰岛素抵抗学组委员，中国医促会老年健康医学分会委员，江西省研究型医院学会内分泌代谢病学分会主任委员，江西省医学会糖尿病学分会候任主任委员。

改善血糖控制，在肥胖T2DM患者中，减重15%或更多可以逆转糖尿病，这是任何其他降糖干预措施都无法达到的结果。并且随着减重方式的增多，降糖合并减重药物的研究开发，现在是时候考虑将大幅度（即两位数）减重作为治疗许多T2DM患者的主要目标。这种方法将解决T2DM疾病过程的病理生理学问题，认识到脂肪组织病理学是肥胖、T2DM和心血管疾病连续体的关键潜在驱动因素，并获得远远超过血糖的代谢益处。

（南昌大学第二附属医院内分泌代谢科 沈云峰 编译）

### 医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明  
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷  
理事会秘书长：周赞 副社长：周赞

社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403  
邮编：100055  
总机：010-63265066  
网址：www.yxckb.com

### 内 分 泌 学 专 刊

主 编：郭立新  
副 主 编：（按姓氏笔画排序）  
杨涛 肖新华 陈莉明 单忠艳 洪天配 秦贵军  
夏维波 姬秋和  
常务编委：（按姓氏笔画排序）  
匡洪宇 向光大 刘静 杜建玲 李玉秀 李全民  
李启富 徐勇 冀京涛 潘琦 薛耀明  
编 委：（按姓氏笔画排序）  
王广 王清 王颜刚 叶山东 冉兴无 邝建  
巩纯秀 向菲 刘建英 孙亚东 李军 李红（函）  
李玲 李霞 李冬梅 李益明 杨静 杨丽辉  
肖建中 沈洁 张波 张梅 张俊清 张惠莉  
陆颖理 陈宏 陈开宁 陈树春 周嘉强 赵冬  
袁慧娟 徐向进 徐静 章秋 梁瑜祯 谢晓敏

#### 内分泌学专刊第一届青年编辑委员会

主任编委：郭立新  
副主任编委：潘琦  
青年编委：（按姓氏笔画排序）  
于珮 王海宁 申晶 权金星 吕朝晖 任路平  
全会标 刘煜 关海霞 沈云峰 张化冰 陈晓平  
武晓泓 林夏鸿 胡吉 侯新国 袁戈恒 袁明霞  
徐玉善 高凌 陶红 鹿斌 蒋升 蔡晓凌  
编辑部主任：潘琦  
编 辑：张化冰 王海宁 于洋  
学术发展部：吕朝晖 袁戈恒

## 2型糖尿病缓解——“因时制宜”代谢手术影响因素及预测模型

甘肃省人民医院内分泌科 马婧 刘菊香 权金星

## 专家简介



权金星 主任医师

医学博士，主任医师，兰州大学博士研究生导师。现任甘肃省人民医院内分泌科主任，甘肃省内分泌代谢病重点实验室主任。

甘肃省医学会糖尿病学分会主任委员，中国研究型医院糖尿病专委会委员，中国健促会老年保健与健康分会常务委员。

先后在美国俄克拉荷马州立大学和梅奥医学中心访学，主持国家自然科学基金项目3项，省厅级课题5项，发表SCI和CSCD论著50余篇。

目前减重手术在肥胖2型糖尿病患者治疗中越来越多。然而，我们看到并不是所有减重达标的患者都可以获得糖尿病缓解，这也提示了还有其他机制参与其中。共识指出2型糖尿病缓解与纠正肥胖或显著改善体重、脂肪肝、胰岛素抵抗等相关，推荐采用“ABCD”4个维度综合评估2型糖尿病缓解的概率，选择合适的方法。基于对2型糖尿病缓解越来越多的关注，对于其影响因素的研究不断深入。探讨2型糖尿病缓解的影响或预测因素有助于识别出合适的患者，具有重要的临床意义和价值。

早在20年前有学者提出2型糖尿病是一种潜在的可治愈性疾病的假设，代谢手术作为2型糖尿病缓解的主要治疗策略之一，在西方国家较为常见，而在中国肥胖2型糖尿病患者手术治疗相对较少。近年来一项回顾性研究纳入肥胖2型糖尿病患者，对比腹腔镜Roux-en-Y手术(RYGB)与药物治疗1年的有效性、安全性，其中40例行RYGB，36例为药物治疗，研究发现与药

物治疗相比，RYGB显著降低体重，改善血糖、血压、血脂水平，增加糖尿病、高血压和NAFLD缓解率，但术后营养缺乏相关的疾病风险有所增加。迄今有关代谢手术治疗2型糖尿病随访时间最长的一项研究数据近期发表在《柳叶刀》杂志，研究纳入2009年4月至2011年10月期间60例病情严重的2型糖尿病患者，通过10年随访，研究发现，在所有接受手术治疗的患者中，有15例(37.5%)患者在整个研究的10年期间都一直保持糖尿病缓解。随访10年时，接受代谢手术的患者中，87.5%的患者达到了HbA<sub>1c</sub>小于7.0%的目标，而常规医学治疗组的患者在10年后均未达到目标。总的来说，这项研究结果表明，在长期控制2型糖尿病方面，代谢手术比常规医学和生活方式干预更有效。越来越多的证据表明代谢手术可使肥胖患者获得T2DM缓解，不仅缓解率高，且持续时间长。然而，术后并发症(切口感染、吻合口瘘、倾倒综合征、营养不良等)是代谢手术治疗2型糖尿病不可忽视的问题。因此，找出合适的患者是重中之重，越来越多的研究去探究代谢手术缓解2型糖尿病的适应证及风险预测模型的建立。

经过数十年的实践与探索，袖状胃切除术(sleeve gastrectomy, SG)与RYGB已经成为主流的经典术式，多数研究发现RYGB在减重幅度及糖尿病缓解率方面要优于SG，但在远期疗效方面不尽如人意。于浩泳教授就内分泌视角谈代谢手术是能量稳态与行为认知的重新调定，发现病程5年以内的糖尿病患者术后缓解率最高，提出手术应适时启动而不宜视为内科治疗全部失败后才不得已而采取的补救手段。目前已有10余种积分系统用以预测代谢手术缓解2型糖尿病，Lee教授最早系统总结出“ABCD”简易评分系统，包含年龄、体重指数、C肽和病程4个指标，发现糖尿病病程对糖尿病缓解至关重要，2年内效果最佳，2~5年其次，>10年疗效不佳，ABCD评分越高，意味着糖尿病缓解的概率越高。此后Aminian等教授基于2型糖尿病严重程度(分

为轻度、中度和严重)，构建和验证不同代谢手术效果，提出IMS积分系统，包括降糖药数目、胰岛素使用与否、糖尿病病程和HbA<sub>1c</sub>水平。研究发现轻度T2DM(IMS评分≤25)中，两种手术均显著改善了T2DM。在严重T2DM(IMS评分>95)中，当临床特征表明β细胞功能储备有限时，两种方法对糖尿病缓解的疗效同样低。然而，在中度组RYGB明显比SG更有效。Simona等人利用逻辑回归模型，提出公式Log(odds)=0.089+(-0.145×空腹血糖)+(-0.21×糖尿病病程)+(0.059×BMI)。分值越高提示糖尿病缓解的可能性就越高。预测评分系统还有DiaRem(包括年龄、HbA<sub>1c</sub>水平、二甲双胍以外的糖尿病药物和胰岛素的使用)、Ad-DiaRem(包括年龄、HbA<sub>1c</sub>水平、二甲双胍以外的糖尿病药物、胰岛素的使用、降糖药物种类和糖尿病病程)、DiaBetter(包括HbA<sub>1c</sub>水平、降糖药物种类和糖尿病病程)和Robert等(包括BMI、HbA<sub>1c</sub>水平、糖尿病病程、空腹血糖和糖尿病药物治疗)提出的预测系统。此外，还有Dixon等(包括BMI和糖尿病病程)、Hayes等(包括胰岛素使用和HbA<sub>1c</sub>水平)、Park等(包括年龄、HbA<sub>1c</sub>水平、C肽、BMI和胰岛素使用)、Ana等(包括性别、年龄、空腹血糖、糖尿病病程、胰岛素使用和C肽)提出的逻辑回归模型。不难发现，糖尿病病程和糖化血红蛋白是所有模型中最常用的变量。

目前预测系统或模型的主要局限性是，大多数是使用RYGB队列开发的，而目前SG也是常用代谢手术方式。Shen等研究纳入128例患者至少随访1年的SG术后患者作为验证队列，首次对SG后1年糖尿病缓解风险预测模型进行综合外部验证，7个模型表现出良好的预测能力，评分模型因其易于使用而更被推荐，Hayes等和Robert等的模型辨别能力较差(AUC<0.7)。研究提示IMS、ABCD、DiaRem、Ad-DiaRem和DiaBetter评分模型，使用方便且具有很强的识别能力。此外，Shen等还计算了每个模型的临床应用的最好分界点。

使用分界点，可以识别出糖尿病缓解概率较高的患者，有助于术前筛选。

BMI作为预测代谢手术2型糖尿病缓解的重要指标之一，对于低BMI的2型糖尿病患者代谢手术的有效性及其安全性研究较少。近期一项纳入213例患者的多中心研究[平均年龄(47.4±9.5)岁，70.4%男性，平均BMI为(28.6±2.2)kg/m<sup>2</sup>]随访一年手术组43例患者(60.6%)和药物组11例患者(19.7%)到达2型糖尿病缓解，发现BMI(25.0~32.5kg/m<sup>2</sup>)2型糖尿病患者中，RYGB在解决代谢紊乱方面比药物治疗更有效，2型糖尿病缓解比例更高，同时也出现相关手术并发症。因此，对于低BMI的2型糖尿病患者，需要建立或验证相关的预测风险模型，评估影响因素，综合利弊，在临床决策过程中应考虑并发症的风险。为了增加预测能力，Guerron等提出一种考虑人口统计学、手术方法和合并症的方法，研究发现DiaRem评分是一个预测糖尿病缓解的可靠工具，其新模型考虑了手术类型，且该模型在预测糖尿病缓解方面比单独DiaRem表现得更好。最近，有学者通过LABS和Look AHEAD研究的重度肥胖

患者预测2型糖尿病缓解和体重减轻的生物标志物，发现支链氨基酸(BCAA)和氧化三甲胺(TMAO)微生物组相关通路与肥胖个体进行代谢手术后持续的糖尿病缓解独立且相关，试图通过生物化学标志物使预测更容易。

我们可以发现，在这些模型中，糖尿病病程都占有比较高的权重，是2型糖尿病缓解的一个重要预测因素，这一点已在多项研究中得到一致报道。不难理解，糖尿病病程一定程度上也是胰岛功能的体现，随着糖尿病病程的进展，由于不可逆的β细胞损伤，大多数接受多种抗糖尿病药物治疗的患者即使在减肥手术后体重显著下降也无法获得缓解。年龄较轻、病程较短、胰岛功能较好预示患者有较大的机会通过代谢手术获得糖尿病的缓解。

加强T2DM缓解的相关研究，积极探索影响代谢手术预测影响因素，评估不同代谢手术对不同人群的干预效果，识别出不同缓解方法的最佳人群，努力提高缓解率及依从性，降低复发率。积极探索，寻找适合的目标人群，不断积累总结，打破学科壁垒，不断加深对肥胖、对手术、对代谢的认识，多学科协作。

## 公益广告



科学佩戴口罩是预防呼吸道传染病的重要措施之一，养成随身携带口罩的习惯，有需要时及时正确佩戴。

中宣部宣教局、国家卫生健康委宣传司 指导  
中国健康教育中心 制作

## 2型糖尿病缓解的饮食方案

苏州大学附属第二医院 王师佳 方晨 胡吉

大众普遍认为2型糖尿病是一种需终身用药、不可治愈的慢性疾病。其实,健康的饮食方式和生活习惯就可以缓解2型糖尿病。

ADA于2021年8月发布了《共识报告:2型糖尿病缓解的定义和解释》。中国专家于2021年5月在北大糖尿病论坛期间召开定稿会讨论了《缓解2型糖尿病中国专家共识》,均提到了饮食缓解方案。2022年5月18日,美国生活方式医学会(ACLM)在线发布了一份名为《以缓解为目标的成人2型糖尿病饮食干预》的专家共识声明,更加肯定了饮食方案的重要性。共识声明同时指出:限能量地中海饮食、DASH饮食、全食品(whole-food)饮食、植物性饮食等模式是2型糖尿病长期持续缓解的首选。

下面结合共识针对几种饮食方案做逐个介绍及点评。

**限热量膳食(calorie-restricted diet, CRD):**是在限制能量摄入的同时保证基本营养需求的膳食模式,其宏量营养素的供能比例应符合平衡膳食的要求,而减少热量摄入可以通过减少食物的体积、分量、能量,或将这些方法组合使用来实现,在合并肥胖的2型糖尿病患者中能够有助于减重并且促进早期2型糖尿病缓解,可作为缓解2型糖尿病的基本方案。

**地中海饮食:**泛指希腊、西班牙、法国和意大利南部等处于地中海沿岸的南欧各国,以大量升糖指数较低的植物性食物(蔬菜、水果、五谷杂粮),适量鱼或禽类肉、奶制品、少量红肉,以及以橄榄油为主的饮食模式并适当控制总能量。有助于降低心血管疾病风险,增加胰岛素敏感性,是长期(持续)缓解2型糖尿病的首选。

**DASH饮食(dietary approaches to stop hypertension):**针对高血压的患者,采用低钠、高钾、高钙、高镁、高纤维的饮食方法,饮食中含有足够多蔬菜,低升糖指数水果,脱脂奶,尽量减少饮食中的油脂量(尤其是动物性油脂)。适量全谷物、鱼肉、禽肉和坚果;控制油盐糖和红肉。低热量DASH饮食及基于豆类的低热量DASH饮食均可显著改善空腹血糖、胰岛素、胰岛素抵抗、三酰甘油、总胆固醇和LDL胆固醇,而基于豆类的低热量DASH饮食对空腹血糖和胰岛素抵抗的改善作用更为明显。但对于高钾血症患者,慢性肾病、严重肠炎等患者不宜用此种饮食。

**东方膳食模式:**和地中海饮食、DASH饮食等一样,东方膳食模式鼓励摄入全谷物、多种蔬菜水果和脂肪不过高的奶类食物,要求经常摄入水产品。和地中海饮食相比,东方膳食模式没有要求喝红酒,没有要求用橄榄油烹调,而且摄入的鱼中并不要求全部是海水鱼,淡水鱼也同样被纳入膳食中。和DASH饮食相比,东方膳食模式没有要求完全不吃白米白面,也没有要求完全不吃红肉。可以避免营养元素的缺乏和肥胖的发生,并且降低了慢性病的发生率,同时可改善空腹血糖,但目前相关研究还比较少,需进一步研究。

**间歇式断食(intermittent fasting):**是指采用5+2模式,每周5d相对正常进食,其余2d(非连续)摄取平常的1/4能量(女性约500kcal/d,男性约600kcal/d)。在合并肥胖的2型糖尿病患者中能够促进早期2型糖尿病缓解,有计划的间歇性禁食可能有助于逆转2型糖尿病。

**低碳水化合物饮食(low carbohydrate diet, LCD):**是指在满足蛋白质、维生素、矿物质、膳食纤维和水这五大元素的基础上,适量减少脂肪和碳水化合物的

摄取,减去正常自由进食能量的30%~50%。通常需要在医生监督下进行。摄入碳水化合物低于130g/d或低于520kcal/d,归为低碳水化合物饮食(LCD),在合并肥胖的2型糖尿病患者中能够促进早期2型糖尿病缓解,可使空腹血糖和体质指数明显降低,胰岛素敏感性明显改善。

**极低热量膳食(very-low calorie diet, VLCD):**通常指摄入400~800kcal/d,主要来自蛋白质,严格限制脂肪和碳水化合物的摄入。由于机体处于饥饿状态,易引起非脂肪性体重减少、痛风发生风险增加以及电解质平衡紊乱等不良反应,因此必须在医生严格指导下进行,预防副作用和相关并发症的发生。摄入碳水化合物20~50g/d或能量占比低于200kcal/d,归为极低碳水化合物饮食(VLCDs),在合并肥胖的2型糖尿病患者中能够促进早期2型糖尿病缓解。英国一项针对30例2型糖尿病患者为期8周的研究显示,在经过6个月正常能量饮食后第一时相胰岛素分泌恢复正常。阶段性极低热量膳食可以帮助2型糖尿病患者达到快速缓解。

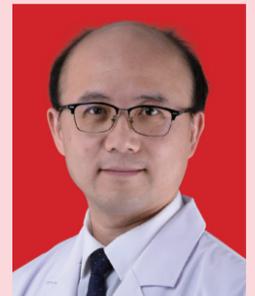
**生酮饮食(ketogenic diet):**是一种脂肪摄入量比例高(70%~75%)、蛋白质摄入量比例中等(20%~27%)、碳水化合物摄入量比例极低(3%~5%)的饮食方法。其本质是促使人体产生酮体,帮助快速减脂。它在减重作用之外,还可改善糖尿病患者的胰岛素抵抗和血糖控制,甚至可以降低糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>),减轻患者对降糖药物的依赖。但由于该饮食模式营养极不均衡,需要在专业医师和营养师的指导下,4~8周短暂施行,随后恢复限能量平衡饮食。同时注意禁止与SGLT2抑制剂联用。

**高蛋白膳食(High protein diet):**每日蛋白质摄入量超过每日总能量的20%或1.5g/(kg·d),但一般不超过每日总能量的30%或2.0g/(kg·d)的膳食模式。减少碳水化合物含量、高蛋白含量和适度增加脂肪含量的饮食可以改善血糖控制,提高调节血糖水平的能力。合并CKD患者应慎重选择高蛋白饮食。

在实行上述饮食方案时,使用经评估和国家相关权威部门认可的辅助控糖食品或功能食品,可起到增加饱腹感、辅助控糖、降低饮食管理难度等作用,有利于减重和缓解2型糖尿病。

综上所述,上述饮食方案需根据自身情况进行选择,持续缓解的饮食干预应尽量减少超加工食品,方能最大化地缓解2型糖尿病。

### 专家简介



胡吉 主任医师

医学博士,主任医师,副教授,博士研究生导师。现任苏州大学附属第二医院内分泌科主任,内科副主任。哈佛大学Joslin糖尿病中心博士后。

中华医学会糖尿病学分会胰岛调控与再生医学学组委员、胰岛素抵抗学组委员,江苏省医学会内分泌学分会常务委员、江苏省中西医结合学会内分泌分会副主任委员。

研究方向集中于糖尿病神经并发症、1型糖尿病。主持多项国家、省、市级科研项目。在国内外期刊发表学术论文70余篇。

## 基于不同糖化血红蛋白水平2型糖尿病缓解治疗方案的选择

中日友好医院内分泌科 李照青 陈晓平

### 专家简介

陈晓平 主任医师



主任医师、硕士研究生导师,现任中日友好医院内分泌科副主任,获丹麦奥胡斯大学医学博士学位。

中华医学会糖尿病学分会基层糖尿病防治学组委员、中华医学会内分泌分会肝病与代谢学组委员、中国老年医学学会内分泌分会常务委员、北京医师协会内分泌分会常务理事、北京医学会糖尿病学分会第八届委员会常务委员。

2型糖尿病(T2DM)是一种慢性进展性代谢性疾病,既往认为T2DM需要长期的生活方式干预和药物治疗。随着对T2DM研究的深入,证实通过严格的生活方式干预、或及时合理的药物治疗、或代谢手术均可有效控制血糖并逆转糖尿病的代谢紊乱获得“糖尿病缓解”。

对于HbA<sub>1c</sub>≥9.0%的患者,短期胰岛素强化治疗(short-term intensive insulin

therapy, SIIT)有助于糖尿病缓解或控制。

体外细胞学试验证实高血糖可直接损伤胰岛β细胞,如高血糖持续时间短,尽早胰岛β细胞发生组织学改变前解除糖毒性有望恢复其功能。研究表明,经SIIT治疗后患者的胰岛素分泌指数HOMA-β及早时胰岛功能指数ΔI<sub>30</sub>/ΔG<sub>30</sub>均较治疗前升高,即SIIT可改善患者胰岛功能,而对于病程5~10年的T2DM患者,HOMA-β、ΔI<sub>30</sub>/ΔG<sub>30</sub>治疗前后差异无统计学意义。不同病程的T2DM患者经SIIT治疗后胰岛素抵抗指数HOMA-IR均较治疗前下降,胰岛素敏感性得到了改善。临床常用的SIIT包括胰岛素泵治疗、一日多次胰岛素注射等。对于伴有明显高血糖症状的新诊断T2DM患者,SIIT可使近50%患者获得1年以上的临床缓解期,治疗2年后缓解率约为40%。有学者对平均病程3年的糖尿病患者进行每日4次胰岛素注射治疗4周,56%的患者获得了1年的糖尿病缓解。病程越短,诊断时HbA<sub>1c</sub>和空腹血糖越低,短期胰岛素强化治疗可获得更好的胰岛功能改善和更高比例的患者获得临床缓解。长病程患者因其胰岛功能已逐步退化,应用SIIT的目的主要为缓解糖毒性获得更平稳的血糖控制,相关糖尿病缓解研究尚缺乏。因目前SIIT逆转新诊断T2DM的临床证据多来自血糖显著升高人群,故《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》《短期胰岛素强化治疗逆转2型糖尿病专家共识》均建议当新诊断的T2DM

下转第5版 ▶

## 糖尿病缓解——药物争锋

北京大学人民医院内分泌科 杨文嘉 蔡晓凌

2型糖尿病的病理生理机制复杂，公认的机制包括胰岛素分泌受损、胰岛素抵抗、肥胖等，目前已有证据证实生活方式干预、药物治疗和代谢手术可以缓解糖尿病前期发展到糖尿病，或使糖尿病患者的高血糖状态逆转并维持在正常水平，即2型糖尿病缓解。本文将对具有缓解糖尿病证据的药物进行综述。

## 一、胰岛素强化治疗

胰岛素强化治疗是目前缓解2型糖尿病证据最为充足的治疗方案，针对胰岛素强化治疗缓解2型糖尿病已展开了一系列研究。

一项来自中国的多中心随机对照研究(RCT)中，新诊断2型糖尿病患者随机接受胰岛素治疗[包括CSII和每日多次胰岛素皮下注射(MDI)]或口服降糖药物治疗2周。研究结果显示，胰岛素治疗组达到血糖控制目标的患者比例较口服降糖药物组更高(CSII组97.1%，MDI组95.2%，口服药物组83.5%)，达到血糖控制目标的时间更短。此外，胰岛素治疗组1年缓解率显著高于口服降糖药物组( $P=0.0012$ )。胰岛素组在接受强化治疗后HOMA- $\beta$ 及AIR水平均显著改善。该研究证实了与口服降糖药物相比，早期胰岛素强化治疗有利于新诊断2型糖尿病患者的病情缓解、维持 $\beta$ 细胞功能。

来自荟萃分析的结果显示，胰岛素强化治疗后3个

月缓解率为66.2%，6个月为58.9%，12个月为46.3%，24个月为42.1%。胰岛素强化治疗可以显著改善2型糖尿病患者的胰岛 $\beta$ 细胞功能、降低胰岛素抵抗水平，提示短期胰岛素强化治疗通过改善2型糖尿病患者的病理生理而实现糖尿病的缓解。

那么，具备哪些特征的2型糖尿病患者更有可能获得缓解呢？在一项对短病程2型糖尿病患者( $\leq 7$ 年)开展的RCT中给予这些受试者4周胰岛素强化治疗。研究结果发现，基线HbA<sub>1c</sub>水平和 $\beta$ 细胞功能是糖尿病缓解的独立预测因子。此外，糖尿病病程 $< 2$ 年这一因素预示着持续缓解的可能性更高。RESET-IT Main结果显示，短期胰岛素强化治疗只能缓解病程 $< 2.5$ 年患者的胰岛 $\beta$ 细胞功能。前文所述的荟萃分析研究中还发现，在基线体质指数(BMI)更高，空腹血糖水平更低的患者实现糖尿病缓解的可能性更大。在临床中识别出这些更有可能获得缓解特征的患者，并予以早期、积极的干预具有重大意义。

## 二、非胰岛素类降糖药物

胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂在高血糖状态下刺激胰岛素分泌，在高血糖或正常血糖状态下抑制胰高血糖素分泌，延缓胃排空，抑制食欲。目前尚无以糖尿病缓解作为终点的研究，但诸多研究证实，GLP-1受体激动剂能够显著改善2型糖尿病患者血糖水

平、纠正胰岛素抵抗、降低体重，以上均是实现2型糖尿病缓解的重要因素。

一项基于RCT的荟萃分析结果显示，去除安慰剂效应后，接受利拉鲁肽治疗的2型糖尿病患者HbA<sub>1c</sub>水平较基线下降1.18%，体重较基线下降2.51 kg；接受艾塞那肽治疗的患者HbA<sub>1c</sub>水平较基线下降0.82%，体重较基线下降1.69 kg；接受度拉糖肽治疗的患者HbA<sub>1c</sub>水平较基线下降1.15%，体重较基线下降1.07 kg。关于司美格鲁肽对比安慰剂或其他阳性药物所开展的一系列研究显示，司美格鲁肽每周1.0 mg皮下注射可以使2型糖尿病患者HbA<sub>1c</sub>水平较基线下降1.5%~1.8%，HbA<sub>1c</sub>达标率为67%~79%，体重较基线下降4.5~6.5 kg。

葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)是健康人体中重要的肠促胰岛素，它同样能够刺激胰岛素的分泌，但与GLP-1不同的是，它以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰高血糖素分泌。在高血糖状态下，GIP刺激胰岛素释放，降低胰高血糖素水平，而在正常血糖或低血糖状态下，促进胰高血糖素样肽水平升高。除此以外，GIP在脂肪组织中分布广泛，能够增加脂肪组织对胰岛素的敏感性，防止异位脂肪沉积。Tirzepatide是目前已经在美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的GIP/GLP-1双重受体激动剂，另一个GIP/GLP-1双重受体激动剂Mazdutide(研发代码

IBI362)目前已完成II期临床研究。基于目前的临床研究证据，GIP/GLP-1双重受体激动剂在2型糖尿病患者及肥胖人群中展现出了强有力的降糖和降低体重效果。

SURPASS-2研究是一项对比每周1次Tirzepatide与司美格鲁肽治疗的RCT，研究结果显示，Tirzepatide 5 mg、10 mg和15 mg每周1次可使2型糖尿病患者HbA<sub>1c</sub>较基线下降分别为2.01%、2.24%和2.30%；体重较基线下降分别为7.6 kg、9.3 kg、11.2 kg。

SURMOUNT-1研究是一项在BMI $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>或BMI $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>且合并至少1种肥胖并发症的受试者中开展的RCT，该研究结果显示，接受Tirzepatide 5 mg、10 mg、15 mg每周1次皮下注射治疗72周的受试者体重较基线下降超过5%的比例分别为85%、89%和91%，此外，在Tirzepatide 10 mg、15 mg治疗组中分别有50%和57%的受试者实现了体重下降超过20%。

以上研究提示，GIP/GLP-1双重受体激动剂在帮助2型糖尿病患者控制血糖及降低体重方面作用显著，为实现2型糖尿病缓解带来更多的可能。

综上，胰岛素强化治疗在缓解2型糖尿病方面已经积累了较为充分的机制基础和临床证据，是帮助2型糖尿

## 专家介绍



蔡晓凌 主任医师

主任医师，博士研究生导师，就职于北京大学人民医院内分泌科。中华医学会糖尿病学分会青年委员、教育学组委员，中国女医师协会糖尿病专委会委员，北京医学会糖尿病分会委员。国家自然科学基金获得者。以第一作者或通讯作者身份在国内外期刊发表论著一百余篇。数篇文章被中国糖尿病防治指南及美国糖尿病指南所引用。

病患者实现糖尿病缓解的有效手段。GLP-1受体激动剂和GIP/GLP-1双重受体激动剂在2型糖尿病患者及肥胖高危人群中展现了强有力的降糖、减重、纠正胰岛素抵抗效果。减重类药物同样展现出了改善糖代谢状态的作用。然而，目前尚没有证据证实任何一类药物能够有效地终止2型糖尿病的自然病程。此外，如何根据患者特征个体化、精准化选择缓解治疗方案也是未来研究的方向。

## ◀ 上接第4版

患者HbA<sub>1c</sub> $\geq 9.0\%$ 、空腹血糖 $\geq 11.1$  mmol/L，并伴有明显高血糖症状时推荐SIIT。

对于HbA<sub>1c</sub> 6.5%~10.0%的患者，可通过以下治疗方案，获得糖尿病缓解。

1. 强化生活方式干预 在合并肥胖的T2DM患者中，可通过严格控制每日热量摄入、增加运动，以获得持续稳定的减重效果来实现糖尿病缓解。控制热量摄入方面，限能量饮食、低碳水化合物饮食(LCDs)、极低能量饮食(VLCD)、间歇性断食、生酮饮食均能促进早期T2DM的缓解。促进糖尿病缓解的运动推荐有氧运动结合阻抗运动。糖尿病缓解临床试验研究给予合并肥胖的T2DM患者短期VLCD的完全膳食替代方案联合运动干预，结果显示，干预1年及2年后糖尿病缓解率分别为46%和36%，当体重减轻 $\geq 15$  kg时，糖尿病缓解率可高达86%。以小组为基础的低能量配方饮食治疗T2DM合并肥胖患者，治疗1年后平均减重11.6 kg，65.6%的患者可达糖尿病缓解。在中国T2DM人群中也发现BMI $< 25$  kg/m<sup>2</sup>的患者经LCDs结合有氧运动6月后，可与BMI $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>的患者获得相似的糖尿病缓解率，分别为60.6%和64.5%。

2. 药物治疗 短期基础胰岛素联合口服药物强化降糖治疗可使部分糖尿病患者也可获得糖尿病缓解。有学者在糖尿病病程 $< 8$ 年的T2DM患者中予以甘精胰岛素+二甲双胍+达格列净+严格饮食运动治疗12周后停药，停药后12周、24周、36周、52周糖尿病缓解率分别为24.7%、28.6%、24.7%和14.3%。对糖尿病病程 $< 5$ 年的T2DM患者给予甘精胰岛素+二甲双胍+西格列汀治疗12周，入组前患者基线HbA<sub>1c</sub> $< 9.5\%$ ，糖尿病用药 $< 2$ 种，停药后12周、24周、36周、52周糖尿病缓解率分别为16.0%、14.0%、14.0%、12.0%。如前所述，减重与T2DM糖尿病缓

解密切相关，已有新型降糖药物减重效果明确，应用胰高血糖素样肽-1受体激动剂联合二甲双胍和钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂相较于目前的其他降糖方案减重效果最佳，对于糖尿病缓解有良好的临床应用前景。奥利司他是国内唯一获批的减肥药物，有国内研究显示奥利司他联合轻度低热卡饮食治疗半年可使18%的肥胖T2DM患者获得糖尿病缓解。

3. 代谢手术 2016年起首次将代谢手术作为T2DM标准治疗手段之一，随着循证证据的不断累积，代谢手术已被证实为可长期缓解T2DM的治疗方法，其通过减少能量摄入、改善中枢对摄食的调控、改善胃肠道激素和菌群以及影响肝糖代谢等多重机制达到糖尿病缓解。常用代谢手术术式分别为袖状胃切除术(sleeve gastrectomy, SG)和Roux-en-Y胃旁路术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)。近年来多项研究对比了不同术式对T2DM缓解率，多数研究证实SG和RYGB对于糖尿病缓解率无差异，手术后1年缓解率在55.0%~87.3%，5年后缓解率30.4%。也有少数研究认为RYGB糖尿病缓解率更高。此外，单吻合口十二指肠回肠旁路联合袖状胃切除术、保留胃幽门的胃肠减重手术等一些新术式也逐渐应用于临床并显示出一定优势。南亚人群研究对比腹腔镜下袖状胃切除术及单吻合口胃旁路术后糖尿病缓解情况，随访1年、2年、3年两种术式糖尿病缓解率无差异，但单吻合口胃旁路术后5年糖尿病缓解率更高，约85%。

综上，强化生活方式干预、药物及代谢手术等多种治疗方式，可使一部分病程短的T2DM患者获得临床缓解。临床上需要根据患者的个体情况，采用个体化的精准治疗模式。糖尿病缓解状态的持续维持有助于降低糖尿病相关的慢性并发症及并发症发生风险，提升患者生活质量，从而使糖尿病患者终生获益。

# 短期胰岛素强化治疗逆转 2 型糖尿病专家共识解读

中山大学附属第一医院 刘烈华 李延兵

随着现代生活方式的改善,我国糖尿病的患病率逐年升高。最新调查显示,成人糖尿病的患病率已高达 12.4%,其中,新诊断患者超过 50%;在接受治疗的患者中,血糖能达到控制目标者仅约 50%,这一情况未因降糖新药不断上市而出现根本性的改观。多个大型的队列研究表明,疾病早期的高血糖暴露将显著增加十余年后微血管和大血管病变的风险,这些风险不能被后期的强化降糖干预所避免。这说明,起病早期开始即开始持续优化血糖管理具有重要的意义。

## 一、共识的背景

2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 的早期具有一定的可逆性。近年来,短期胰岛素强化治疗 (short-term intensive insulin therapy, SIIT)、生活方式减重和代谢手术均已被用于 T2DM 的逆转治疗。其中,SIIT 是“具有中国特色”的逆转治疗方式:一方面,中国学者对此实践最为广泛、研究更为深入;另一方面,国人 T2DM 与西方人群不同,重度肥胖、显著胰岛素抵抗者少,轻度超重但血糖显著升高、 $\beta$  细胞功能异常者居多,对此 SIIT 具有独到的治疗作用。

## 二、正确认识 SIIT 逆转 2 型糖尿病的作用和机制

SIIT 的治疗效应与高糖毒性的解除诱导胰岛  $\beta$  细胞功能和胰岛素敏感性的恢复有关,而  $\beta$  细胞恢复依赖于外源性胰岛素的替代所带来的代谢应激减轻。基础研究也证实,外源性胰岛素可使发生去分化的  $\beta$  细胞重新分化为成熟表型,并减轻氧化应激和内质网应激造成的功能性损伤。

## 三、SIIT 治疗的标准化是确保获益的前提

### 适用人群

我国 2 型糖尿病防治指南推荐在显著高血糖 ( $HbA_{1c} \geq 9.0\%$  或空腹血糖  $\geq 11.1$  mmol/L,伴有明显高血糖症状) 的新诊断患者中实施 SIIT。实际上,在轻中度高血糖患者中,SIIT 也可收到较好的效果。因此共识推荐,除上述患者外,在  $HbA_{1c}$  为 7.5% ~ 8.9% 或空腹

血糖为 8.0 ~ 11.0 mmol/L 的患者中,可结合患者意愿决定是否施行 SIIT。对于口服药失效或胰岛素治疗的患者,如  $\beta$  细胞功能尚存 (空腹 C 肽  $\geq 0.4$  nmol/L)、病程较短 (< 15 年),强化治疗也可能发挥逆转病情、延缓治疗升级或诱导治疗降阶的作用。

## 四、SIIT 的降糖目标和实施标准

血糖尽可能正常化是最大程度地减轻高糖毒性,使  $\beta$  细胞得以充分恢复的前提。既往的 SIIT 研究多以空腹及餐前血糖 < 6.1 mmol/L 和餐后 2 h 血糖 < 8.0 mmol/L 作为降糖目标。一项队列分析发现,治疗期间更低的血糖水平 (空腹及餐前血糖 < 5.6 mmol/L 和餐后 2 h 血糖 < 7.6 mmol/L,平均血糖 < 6.1 mmol/L) 可能有益且不致增加低血糖的风险。关于 SIIT 的实施手段,贴近生理分泌需求模式的胰岛素泵更有利于达成严格的血糖目标。关于疗程,多数研究集中在 1 周在 3 个月之间,以 2 ~ 4 周为多,因此共识推荐强化治疗持续到血糖达标后 2 周。

**起始剂量设置** 一项纳入 104 例新诊断 2 型糖尿病患者 (平均  $HbA_{1c}$  11.0%) SIIT 队列的研究对强化治疗过程中的胰岛素剂量进行了描述。在达标当日,胰岛素剂量达到峰值

( $0.82 \pm 0.2$ ) U/kg,较指南中推荐的 0.5 U/kg 起始量大。该研究中推荐参考  $0.35 \times$  体重 (单位 kg) +  $2.05 \times$  空腹血糖 (单位 mmol/L) +  $4.24 \times$  三酰甘油 (单位 mmol/L) +  $0.55 \times$  腰围 (cm) - 49.1 估计,取计算值的 70% ~ 80% 作为初始用量可避免低血糖。

**胰岛素的调整和达标** 血糖严格达标是 SIIT 的难点。胰岛素的调整原则可参考《中国胰岛素泵治疗指南 (2021 年版)》。迅速达标的诀窍,既在于对胰岛素调整原则的熟练掌握和密切的床旁观察 (每日一次到数次调整),又在于重视胰岛素以外因素与治疗的相互配合。患者的饮食和运动干预需具有较强的规律性。

## 五、SIIT 治疗的后续管理

新诊断 2 型糖尿 SIIT 后获得 1 年以上长期缓解的比例约 50%。对长期结局进行准确预判是精准逆转治疗的前提。目前国内外研究中,长期缓解患者的主要特征包括:年轻、病程较短 (< 2 年)、基线血糖更低、胰岛素抵抗更明显;治疗过程中减量迅速、血糖严格控制甚至出现轻微低血糖;治疗后胰岛素敏感性和胰岛功能恢复更显著、撤除胰岛素后次日空腹血糖 < 6.1 mmol/L、随访过程中对生活

方式依从性较好等。对于预计能获得长期缓解者,可考虑停药定期观察。需要强调,缓解不等于治愈。缓解时长因人而异,良好的后续管理、对疾病正面的态度可显著延缓高血糖复发。

长病程患者 SIIT 以延缓治疗升级和治疗降阶为主要目标,相关研究相对较少,在不同的队列中成功逆转的比例在 30% ~ 60% 不等。与新诊断患者类似,病程较短 (< 15 年)、治疗前胰岛功能更好、治疗过程中减量趋势更明显的患者,实现病情逆转的机会更大。“先强化后简化”的分阶段降阶策略可能更实用:先以 SIIT 改善  $\beta$  细胞功能和胰岛素敏感性,视患者年龄、病程、血糖状态、胰岛功能恢复情况以及 SIIT 期间胰岛素使用情况,决定是否降阶治疗。降阶时可采用基础胰岛素 + 口服药或预混胰岛素作为过渡,根据患者的治疗反应,酌情降低治疗强度,直至使用简单的方案达成长期的血糖控制。

## 六、展望

SIIT 被系统引入 T2DM 的管理已将近 20 年。SIIT 的独特疗效和机制,使其在糖尿病逆转实践的浪潮中占一席之地。诚然,SIIT 的大范围规范应用还有一些问题需要解决,

## 专家简介



李延兵 教授

内分泌博士、博士生导师、中山大学名医,现任中山大学附属第一医院内分泌科主任,广东省医学会内分泌学分会主任委员,广东省国家级医学领军人才。一直致力于胰岛  $\beta$  细胞功能保护与糖尿病慢性并发症防治,发表科研论文 200 余篇,以第一作者或通讯作者论著发表在 *Lancet*、*Diabetes Care*、*JCEM*、*Thyroid* 等著名学术刊物;获 2011 年度国家科技进步奖二等奖、2008 年广东省科技进步奖一等奖和 2007 年教育部科技进步奖一等奖。获 2015 年中国胰岛素研究组成就奖;现主持国家重大慢性病重点专项、国家自然科学基金、教育部博士点基金、广东省自然科学基金重点项目、广州市重大民生项目等多项基金项目。

比如基于更精准预测模型的个体化治疗、治疗获益的长期维持、新诊疗技术 (如动态血糖监测技术、智能化诊疗技术) 的引入、医疗中心和社区资源的整合和应用场景拓展、SIIT 的社会经济学评估等方面,还需要大量高质量的临床证据。

表 1 共识建议的 T2DM 逆转状态定义

逆转或缓解状态	定义
糖尿病缓解	脱离降糖药物及持续治疗措施 (如重复的代谢性手术操作、胃肠腔内装置更换及可调节胃束带等), $HbA_{1c} < 6.5\%$ , 空腹血糖 < 7.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 < 10.0 mmol/L
高血糖逆转 <sup>a</sup>	恢复原治疗方案或使用较治疗前强度更低的降糖方案, 维持 $HbA_{1c} < 6.5\%$ 、空腹血糖 < 7.0 mmol/L、餐后 2 h 血糖 < 10.0 mmol/L
短期缓解或逆转	达到上述缓解或逆转的标准, 持续时间达到 3 个月以上
长期缓解或逆转	达到上述缓解或逆转的标准, 持续时间达到 1 年以上

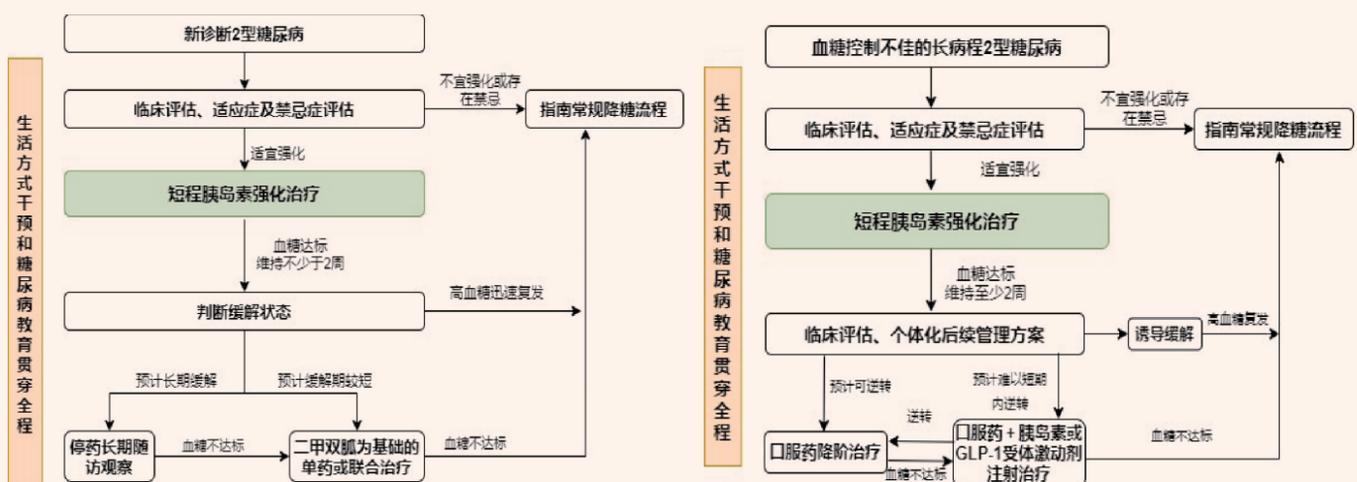


图 1 不同病程糖尿病患者短期强化逆转治疗路径

## 2 型糖尿病缓解后的管理策略

中山大学附属第七医院内分泌科 黄辛炜 汤嘉豪 周丹莉 陈妍 林夏鸿

本文将对 2 型糖尿病 (T2DM) 缓解及其后续的管理策略进行综述, 以期对糖尿病缓解后时代的综合管理提供思路。

### 一、T2DM 缓解方法

目前证实可缓解 T2DM 的方法有 3 类: 超重或肥胖患者的强化生活方式干预、代谢手术治疗和短程胰岛素强化治疗。强化生活方式干预是诱导 2 型糖尿病缓解的方法, 美国的 Look AHEAD 研究、英国的 DiRECT 研究等多项大型多中心研究结果均支持, 通过限制热量及一定强度体力活动的干预减轻体重, 可促使部分 T2DM 缓解。代谢手术可以有效改善肥胖 T2DM 患者的体重和代谢紊乱情况, 在 BMI  $\geq 32.5$  kg/m<sup>2</sup> 的 T2DM 患者, 如果药物不能很好改善其体重和代谢状态, 可考虑施行代谢手术; 代谢手术的减重效果及缓解率较生活方式干预更高, 糖尿病并发症发生风险更小。

### 二、T2DM 缓解后的生活方式及药物治疗

糖尿病的缓解并不等同于“糖尿病治愈”。尽管患者可通过非药物治疗使血糖达标, 但 T2DM 的潜在病理生理学特征 (包括胰岛素缺乏和对胰岛素作用的抵抗等) 很少能通过干预完全正常化。即便患者获得缓解, 随着时间的推移, 体重增加、 $\beta$  细胞的持续衰退、其他疾病带来代谢压力和糖皮质激素或抗精神病药物等治疗措施均可引起高血糖复发。因此, 保持 T2DM 缓解状态需要持续的干预措施。

然而, 目前对于 T2DM 缓解后人群的研究仍方兴未艾。既往大多临床研究集中于关注各种强化干预方式对患者血糖缓解的作用, 患者在缓解后仅获得生活方式指导及定期随访

观察, 而缓解后长期维持的方案少有报道。笔者认为, 缓解后的 T2DM 人群可参考既往糖尿病高风险人群预防相关研究成果, 进行系统管理, 以期获得长期的缓解。具体方案如下。

1. 生活方式干预 多项临床研究结果表明, 饮食及运动等生活方式干预可通过减轻体重, 改善胰岛素抵抗、保护胰岛  $\beta$  细胞功能, 促进糖尿病前期患者恢复正常糖代谢状态。我国进行的大庆研究结果显示, 6 年的积极生活方式干预可获得长达 20 年的预防糖尿病作用, 并能降低心脑血管并发症的发生率、死亡率; 并证实不良生活习惯是 T2DM 的病因, 生活方式干预可减少糖尿病及其并发症的发生。无独有偶, 国外缓解 T2DM 临床试验 (DiRECT 研究) 表明长期结构化饮食以实现体重维持有助于 T2DM 患者血糖的长期缓解, 另一项 Look AHEAD 大型多中心研究也证实接受强化生活方式干预 (1 200 ~ 1 800 kcal/d 限制热量饮食及每周  $\geq 175$  min 中等强度体力活动) 可以获得更长久的血糖缓解。相反, Karter 等对 12.2 万例新诊断 T2DM 患者长达 7 年跟踪随访发现, 如不进行强力的生活方式干预, T2DM 的长期缓解率仅有 0.01%。一系列研究结果表明, 持之以恒地饮食、运动等强化生活方式管理, 有助于糖尿病的长期缓解。

2. 药物干预 T2DM 缓解的机制目前认为与控制体重密切相关, 另外脂肪肝、脂肪胰的改善, 胰岛  $\beta$  细胞分泌功能、胰岛素抵抗的恢复, 胃肠激素、胆汁酸、肠道菌群的变化等因素亦见报道相关。因而, 一些降糖药物, 如噻唑烷二酮类、二甲双胍、阿卡波糖、GLP-1

受体激动剂、SGLT-2 抑制剂等药物, 在其本身降糖作用外兼具有保护胰岛功能或减轻体重的作用, 理论上对 T2DM 的缓解可能有作用。XENDOS 研究显示, 糖尿病前期的肥胖患者在接受奥利司他治疗 1.5 年后, 糖尿病的发生风险可降低 37%; 类似结果在我国史轶繁等的临床研究中亦有报道; 提示奥利司他对糖尿病缓解可能具有作用。基于我国饮食结构特点而进行的 ACE 研究结果表明, 阿卡波糖能显著预防糖尿病前期人群糖尿病的发生发展。此外, 目前已有研究探讨 SIIT 结束后序贯药物方案对缓解的有效性, 多项 RCT 结果表明, SIIT 后联合罗格列酮或二甲双胍 3 个月能有效提高 T2DM 缓解率; 然而 3 项强化治疗后序贯 GLP-1 受体激动剂的研究结果却表明,  $\beta$  细胞功能改善、血糖及体重控制的获益均在药物停用后迅速消退。新型降糖药物及其组合方案对于体重控制具有良好作用, 具有大血管及肾脏并发症保护作用, 且安全性良好, 低血糖风险小, 可能对于糖尿病缓解后时代具有除降糖外的获益, 是否应长期使用改善终点结局, 仍有待进一步研究探讨。

### 三、T2DM 缓解后的随访周期

T2DM 患者缓解后虽然血糖能处于无药达标状态, 但由于代谢记忆的存在, 即使在缓解后糖尿病的常见慢性并发症, 包括视网膜病变、肾病、神经病变和大血管病变仍然可能发生。在强化治疗结束后, 达到临床缓解的 T2DM 患者, 仍需要定期监测血糖。早在 2013 年由中华医学会糖尿病学分会发布的《新诊断 2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗专家共识》中,

即有推荐在胰岛素强化治疗达标且获得临床缓解的患者, 前 3 个月每月进行空腹及餐后 2 小时血糖监测, 之后每 3 个月进行 1 次血糖监测。综合近年来国内外多个 T2DM 强化治疗的大型临床研究方案设计, 缓解后随访复查周期多为 1 ~ 3 个月 (前 3 个月), 主要监测空腹血糖、餐后 2 小时血糖、HbA<sub>1c</sub>、体重等指标, 在 3 个月之后血糖仍控制良好者可考虑随访复查周期延长至 3 ~ 6 个月, 间隔时间最长不超过 1 年。

### 四、T2DM 缓解后复发高血糖的处理

目前尚缺乏对于 T2DM 缓解后随访过程中出现高血糖复发如何处理的相关系统性研究。在 RESET-IT Main 研究中, 诱导缓解后每 3 个月定期重复给予 2 周的胰岛素强化治疗并不优于二甲双胍维持治疗对  $\beta$  细胞功能的影响, 故有专家认为给予短期胰岛素强化周期性疗程的治疗策略似乎不能在最初疗程的效果之外保留  $\beta$  细胞功能。在代谢手术治疗后缓解再复发高血糖的相关报道中, 即使缺乏足够的临床数据, 但二甲双胍、SGLT-2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂均有助于代谢手术后高血糖控制; 而磺脲类药物由于低血糖风险高及导致体重增加的原因, 并非首选药物, 目前还没有关于在接受过减重手术患者使用磺脲类药物的研究; 鉴于减重手术后胃肠功能紊乱很常见,  $\alpha$  糖苷酶抑制剂可能会进一步加剧这些问题, 故也不应作为首选药物。目前糖尿病缓解后再复发的相关研究尚且不足, 在临床上大部分遵循糖尿病诊疗指南进行方案选择, 有待进一步探讨个中优劣。

### 五、展望

总而言之, 尽管目前已有

### 专家简介



林夏鸿 主任医师

医学博士、主任医师、研究生导师, 就职于中山大学附属第七医院 (深圳) 内分泌科。长期从事糖尿病神经病变及其他慢性并发症研究。任中华糖尿病学分会神经病学组委员、微血管并发症学组委员, 中国神经科学学会神经内稳态与内分泌分会常委, 中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会常委。日本东京女子医科大学糖尿病中心高级访问学者, 英国谢菲尔德大学皇家医院糖尿病中心进修。Diabetes Care 中文版编委, 《医学参考报·内分泌学专刊》青年编委, 国内外多个杂志审稿专家。主持课题 10 项, 以第一作者或通讯作者发表 SCI/CSCD 论文 40 多篇, 参与国内指南、专家共识撰写 4 篇。荣获省科技进步奖 1 项。

大量临床研究、综述就糖尿病缓解的方案进行探讨, 但大多研究仅关注不同方案的缓解率、维持时间及副作用等, 对 T2DM 缓解后的管理仍处于探索阶段。T2DM 是我国一类主要慢病, 对其缓解后的管理仍是新兴领域, 有效的管理策略将对于人民健康生活及卫生经济学具有重大意义, 亟待进行更深入的研究探讨。

## 胰岛 $\beta$ 细胞功能恢复在 2 型糖尿病缓解中的作用

### 专家简介



申晶 副主任医师

医学博士, 副主任医师, 现任解放军总医院第八医学中心内分泌科主任。

主要研究方向为干细胞与胰腺再生、器官移植与内分泌代谢紊乱, 糖尿病大血管病变防治, 担任全军内分泌代谢病专业委员会青年委员会副主任委员, 北京医学会糖尿病学分会委员兼学术秘书。

【据《International Journal of Molecular Sciences》2022 年 1 月报道】题: 胰岛  $\beta$  细胞功能恢复在 2 型糖尿病缓解中的作用 (意大利比萨大学临床和实验医学系 作者 Mara Suleiman 等)

胰腺  $\beta$  细胞衰竭是 2 型糖尿病 (T2DM) 发生发展的重要病理生理机制之一。80% ~ 90% 的 T2DM 是由于  $\beta$  细胞数量减少和功能缺陷造成的, 而在特定条件下, 受损的  $\beta$  细胞功能可以恢复。文章回顾了非糖尿病或 T2DM 受试者  $\beta$  细胞功能恢复的体内和体外证据, 讨论了胰岛  $\beta$  细胞功能恢复在 2 型糖尿病缓解中的作用。

### 一、 $\beta$ 细胞功能恢复的体内证据

非糖尿病受试者  $\beta$  细胞功能恢复的体内证据: 自 UKPDS 以来, 人们一直认为  $\beta$  细胞功能下降先于 T2DM 发病, 并且  $\beta$  细胞的胰岛素分泌功能随病程延长而逐

下转第 8 版 ▶

## 病例报告：孕前糖尿病缓解，降低新诊断2型糖尿病妇女妊娠风险

【据《Clin Obes.》2022年2月报道】题：孕前糖尿病缓解，降低近期诊断为2型糖尿病的妇女妊娠风险的可行方法：病例报告和临床讨论（巴西圣保罗大学 作者 Bruno Halpern）

我国年轻人群肥胖患病率正在急剧增加，而平均妊娠年龄也在延后。因此，肥胖妇女往往在妊娠前即有可能诊断为2型糖尿病（T2DM）。T2DM妇女的妊娠增加母婴风险，如子痫前期、剖宫产、巨大儿、早产、死产、先天性缺陷和胎死宫内。孕产妇高血糖和肥胖都与胎儿的长期体脂增加和胰岛素抵抗有关。妊娠期T2DM的金标准治疗是胰岛素，尽管在控制血糖方面非常有效，但通常会导致体重进一步增加，加重胰岛素抵抗，引起恶性循环。

减肥手术后早期热量限制体重明显减轻，可能逆转糖尿病的自然病程，并使相当一部分患者得到缓解。多项研究表明，近期诊断为T2DM且HbA<sub>1c</sub>水平较低的年轻患者在大幅减重后缓解率较高，尽管仍存在一些争议，糖尿病缓解的概念已逐渐被认可并纳入临床指南。

糖尿病在30~40岁的女性中比年轻女性更多发，大大增加育龄期T2DM女性妊娠的可能。尽管缺少相关研究，但相比于目前建议的孕前减重5%~10%，更严格的减重10%~15%可能使部分女性获得糖尿病缓解以降低妊娠风险。

本文是关于1名备孕的新诊断T2DM患者接受强化减重方案（包括使用GLP-1受体激动剂）的病例报告。该患者于妊娠前几个月停用降糖药物，达到了T2DM缓解的标准，成功妊娠并顺产。虽然这只是个案，但糖尿病缓解是育龄期T2DM女性可实现的目标，更好保证母婴安全。

### 一、病例报告

38岁女性，确诊为T2DM1个月，糖化血红蛋白为8.9%，空腹血糖为10.3 mmol/L。随即开始服用二甲双胍1000mg，每天1次。近6年长期口服避孕药。育有一子7岁，无妊娠糖尿病（GDM）病史，其子出生时为巨大儿（体重4.0公斤），计划未来几个月内再次妊娠。

体格检查方面，身高153 cm，体重为78.4 kg，体重指数（BMI）为33.5 kg/m<sup>2</sup>，腰围102 cm。三酰甘油及肝酶升高，血压正常，未见黑棘皮。腹部超声示“肝脏回声增强，提示I度脂肪变性”。自诉每日进食5~6次，大量食用精（细）加工食品、糖果和果汁。无吸烟饮酒史。在专业教练指导下每周锻炼两次，每次1小时，并有意增加锻炼时间。无多囊卵巢综合征病史。家族史：两位叔父及外祖母患T2DM。

### 二、诊疗

告知患者在妊娠前明显减重后糖尿病缓解的可能。患者表明愿意配合，倾向妊娠前使用有助于减重的药物，予以GLP-1受体激动剂联合饮食和运动以控制血糖及减轻体重。利拉鲁肽起始剂量为每天0.6 mg，以周为单位滴定至每天1.2 mg及1.8 mg；营养师推荐患者平衡的低热量饮食（约1200千卡/天）。在膳食建议中，增加全谷物、水果和蔬菜、瘦肉和低脂乳制品的摄入量；减少单糖的摄入，如含糖饮料和糖果。

建议患者前3个月每2周回诊所进行医疗和营养随访。两个半月后，患者仍保持每天应用1.8 mg利拉鲁肽，听从建议饮食，每周进行5次体育锻炼（每

次1小时），体重为70.6 kg（减重7.8 kg，即初始体重的-9.9%），复查：HbA<sub>1c</sub>:5.3%，空腹血糖：5 mmol/L。

6个月后，体重为64.4 kg（减重14 kg，即初始体重的-17.9%）。计划在未来几个月妊娠，利拉鲁肽减至每天1.2 mg维持1个月，下一月减至每天0.6 mg。此后，停用除二甲双胍外的其他口服药物，体重为61.5 kg（减重16.9 kg，即初始体重的-21.6%）。1个月后再次复查，糖化血红蛋白为4.9%，空腹血糖为5.2 mmol/L，三酰甘油为151 mg/dl。随后停用二甲双胍。

患者于体重61.4 kg时妊娠并开始监测指尖血糖，空腹值约4.4 mmol/L，饭后1小时平均值约6.1 mmol/L。在孕早期，空腹血糖未超过5 mmol/L，餐后血糖未超过7.2 mmol/L。在妊娠9周时空腹血糖4.9 mmol/L，糖化血红蛋白5.1%。

每月咨询内分泌专业医生和营养师，并在整个孕期定期锻炼。她的体重于孕早期增加了3.6 kg，孕中期几乎无变化，孕晚期增加了6.5 kg。她继续监测空腹和餐后1小时指尖血糖，在大部分妊娠期间，包括妊娠晚期，餐后血糖都很少超过美国糖尿病协会的妊娠期血糖目标（少于10%）。在妊娠前实现糖尿病缓解，口服75 g糖耐量试验2小时血糖测量为10.4 mmol/L，符合“妊娠糖尿病（GD）”，但在整个妊娠期间能够不用药物治疗而通过饮食和锻炼将血糖维持在目标范围内。妊娠23周时，胎儿生长百分比处于5%；因此，建议在升糖指数较低的情况下增加患者的食物摄入量，再次向患者确认糖尿病已得到控制。32周时，胎儿的生长百分比处于18%，37周时为20%。39周零5天正常分娩1名体重3.4 kg的男婴，无任何并发症。

### 三、讨论

本例为孕前大幅度减重后实现T2D缓解，之后成功妊娠和安全平稳生产。

本例中最初使用利拉鲁肽，但在妊娠前几月停用。停用后坚持减重，血糖控制仍然很好。因此，无论妊娠与否，积极关注体重管理起始使用GLP-1受体激动剂，即使随后停用也可以实现T2D缓解。然而FDA提醒，来自大鼠和兔子数据显示“动物生殖研究发现妊娠期间使用会增加不良发育结局”，而很少有人类数据。因此，医生在开具处方前要与患者认真沟通，确保患者知晓使用利拉鲁肽时应当避免孕。

停药至少3个月后糖化血红蛋白（HbA<sub>1c</sub>）低于6.5%（47.5 mmol/mol），定义糖尿病缓解。该患者妊娠是在停用二甲双胍约2个月后，停用利拉鲁肽约5个月后。妊娠期间低水平的糖化血红蛋白，证实了2型糖尿病的缓解。

本病例中妊娠期间是否需行OGTT存在争议，但为了进一步评估病理生理和预测孕晚期的血糖控制，我们还是进行了此项检查。虽然按照ADA标准该患者应被诊断为“GDM”，但按血糖轻度升高可以被归类为轻度血糖波动，因为胰岛素抵抗在妊娠晚期增加。尽管如此，她通过营养建议、饮食调整、随访监测就控制了这种“妊娠期糖尿病”。

正如DIRECT这样的研究所展示的，对于病程较短的T2DM患者来说，糖尿病缓解是一个可以实现的目标。因此我们建议，T2DM的缓解可以作为女性受孕前的安全目标，以减少妊娠的血糖负担。我们同样相信这将会是未来对改善母婴结局有重大意义的研究。

（郭嘉 编译 袁戈恒 审校）

### ◀ 上接第7版

步衰竭。目前已提出在遗传易感性的基础上，长期脂毒性、葡萄糖毒性或糖脂毒性作用触发β细胞线粒体功能障碍、内质网应激、氧化应激以及其他机制，从而导致β细胞功能衰竭。

越来越多的证据表明，改善脂代谢紊乱可以改善β细胞功能，甚至诱导T2DM缓解。1990年，一项对健康受试者输注脂肪乳后β细胞胰岛素分泌的观察研究，证明体内“脂毒性”诱导的β细胞功能改变存在可逆性。而具有T2DM易感性的受试者，其血浆脂肪酸增加会引起β细胞功能损伤；但改善脂代谢后，β细胞功能可以恢复。

T2DM受试者β细胞功能恢复的体内证据：通过限制碳水化合物和低热量饮食联合体育锻炼、药物治疗和减肥手术，可以缓解不同病程的T2DM。一些临床研究已证明T2DM的β细胞功能具备恢复能力。二甲双胍、吡格列酮、DPP-4抑制剂、GLP-1受体激动剂和外源性胰岛素单独或联合使用可增强β细胞功能，但除了极少数，大多数治疗后这个增强作用在停药后不久就会消失。减重手术，可促进T2DM缓解，尤其对仍有残存β细胞功能的恢复效果更显著，并且其血糖改善会持续数年，但这却与体重减轻无关，所以目前减重手术后促进β细胞功能恢复的机制仍不清楚。

总之，体内证据表明，一些T2DM中β细胞功能可以恢复，并且可以维持T2DM缓解。

### 二、β细胞功能恢复的体外证据

非糖尿病受试者β细胞功能恢复的体外证据：过去几年中，在人类离体胰岛细胞中已有直接证据证明β细胞受损后的可逆性。最近，为评估糖脂毒性对β细胞功能的直接影响以及这些影响在冲洗后的持续性或可逆性，将非糖尿病受

试者离体胰岛细胞分离后，在对照培养基（含5.5 mmol/L葡萄糖）中保存2天，然后在单独或组合的11.1 mmol/L或22.2 mmol/L葡萄糖和0.5 mmol/L棕榈酸酯存在下培养2天，随后冲洗，将胰岛在正常培养基中再培养4天，发现与棕榈酸酯和（或）22.2 mmol/L葡萄糖孵育后的胰岛细胞，葡萄糖刺激下的胰岛素分泌能力下降；并且后续观察到在棕榈酸酯或高葡萄糖培养的胰岛细胞的胰岛素分泌功能可恢复，但在棕榈酸酯、高葡萄糖组合下培养的胰岛细胞功能没有恢复，这表明β细胞功能恢复在某些条件下是可逆的；而对暴露于棕榈酸酯和（或）高葡萄糖的非糖尿病胰岛进行转录组分析，其部分基因表达特征与T2DM胰岛的转录组模式重叠。

T2DM受试者β细胞功能恢复的体外证据：与非糖尿病胰岛相比，T2DM胰岛显示出胰岛素含量降低、成熟胰岛素颗粒减少、葡萄糖诱导的胰岛素分泌受损、胰岛素mRNA表达减少、细胞凋亡增加、氧化应激基因的表达增多。一些研究评估了T2DM供体的离体β细胞功能恢复情况，包括对二甲双胍、肠促胰岛素、自噬调控对β细胞功能、存活和超微结构影响的研究。肠促胰岛素对人类β细胞有益作用的潜在机制尚不完全清楚，而自噬调控的恢复可以改善人β细胞功能。

总之，现有证据表明，可以通过减少内质网氧化应激和（或）促进自噬调控的治疗来促进T2DM的β细胞功能恢复。

### 三、结论

β细胞功能衰竭对T2DM的进程至关重要，文章回顾了β细胞功能恢复与T2DM缓解相关的研究与数据。体内和体外数据表明，通过缓解脂代谢可直接改善β细胞功能；而胰岛细胞的分子特征变化可能会成为促进β细胞功能恢复以达到T2DM缓解的靶向目标。

（解放军总医院第八医学中心内分泌科 赵琳 申晶 编译）