

如何评估和实现糖尿病缓解

宋君 冯波*

同济大学附属东方医院内分泌科,上海 200120

摘要 长期以来,人们一直认为2型糖尿病是进展性终身性疾病,需长期药物治疗。然而,近年来研究表明,部分糖尿病患者经生活方式干预、药物或代谢手术治疗后可免于药物治疗,血糖仍可处于达标或正常状态,即实现糖尿病缓解。根据2021年美国糖尿病学会(ADA)和欧洲糖尿病学会(EASD)联合发布的《糖尿病缓解专家共识》及《缓解2型糖尿病中国专家共识》将停用降糖药物至少3个月后糖化血红蛋白 $<6.5\%$ 定义为糖尿病缓解。目前实现糖尿病缓解的方法包括生活方式干预、药物及代谢手术。糖尿病缓解对患者、家庭及整个社会意义重大,然而并非所有患者均可实现糖尿病缓解。充分评估糖尿病缓解的条件,将有助于更好地实现和维持糖尿病缓解。临床上应加强对已实现糖尿病缓解患者的管理,定期随访,长期监测,以及时发现复发,改善预后。

关键词 糖尿病缓解;生活方式;药物治疗;代谢手术

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzz20230401

How to evaluate and achieve diabetes remission SONG Jun, FENG Bo*. Department of Endocrinology, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China

Corresponding author: FENG Bo, E-mail: fengbofyy@tongji.edu.cn

Abstract Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a progressive and lifelong disease characterized by hyperglycemia, which requires long-time treatment. Recently, accumulated studies have shown that some diabetes patients can achieve diabetes remission by lifestyle intervention, medication and metabolic surgery. According to the Expert Consensus jointly issued by the American Diabetes Association (ADA) and the European Diabetes Association (EASD) in 2021 and the Chinese Expert Consensus on Type 2 Diabetes Remission, diabetes remission is defined as HBA1c $<6.5\%$ after discontinuation of hypoglycemic agents for at least three months. Diabetes remission is of great significance to patients, families, and society. However, not all patients can achieve diabetes remission. Early recognition of the characteristics of diabetes remission will facilitate to achieve and maintain diabetes remission. In clinical practice, long-term monitoring and regular follow-up should be conducted in patients with diabetes remission to discover recurrence in time, prevent and delay the development of complications, improve the quality of life and the prognosis.

Key words Diabetes remission; Lifestyle interventions; Medication; Metabolic surgery

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)既往一直被认为是一种进展性终生性疾病,需长期药物治疗。但随着对糖尿病认识的不断深入及治疗领域的进展,部分糖尿病患者通过强化生活方式干预、药物及代谢手术等方法治疗后可完全停用药物,血糖水平仍可保持达标或正常状态,即实现糖尿病缓解。糖尿病缓解极大提高了患者生活质量,节省了医疗费用,也有助于延缓糖尿病进展,对预防并发症的发生发展、改善疾病预后具有重要意义。

如何评估糖尿病缓解?

“糖尿病缓解”于2009年提出^[1],随后多项以

糖尿病缓解为主要研究终点的RCT研究陆续展开,证实了生活方式干预、代谢手术等可实现糖尿病缓解。“缓解”较以往使用的“逆转(reversal)”、“治愈(cure)”等更为贴切,既反映了糖尿病并不总是活动及进展性的,也体现了这种改善可能不是永久性的。2021年美国糖尿病学协会(American Diabetes Association, ADA)及欧洲糖尿病学会(European Association for Study of Diabetes, EASD)联合发布了《糖尿病缓解专家共识》,将停用降糖药物至少3个月后糖化血红蛋白 $<6.5\%$ 定义为糖尿病缓解^[2]。如果糖化血红蛋白不能真实反映血糖水平,可采用空腹血糖 <7.0 mmol/L或通过连续葡萄糖监测计算的

* 通信作者:冯波, E-mail: fengbofyy@tongji.edu.cn, 上海市即墨路150号

估计糖化血红蛋白(eA1c) < 6.5% 作为替代标准。我国《缓解2型糖尿病中国专家共识》也采用该标准^[3]。

糖尿病缓解临床试验(DiRECT)研究^[4]首次证实通过强化生活方式干预可实现T2DM缓解,具有里程碑意义。研究发现干预组1年糖尿病缓解率可达46%,且体重降幅越大,缓解率越高,减重 ≥ 15 kg组糖尿病缓解率更是高达86%。然而并非所有糖尿病患者都可实现糖尿病缓解。因此,识别出更易实现糖尿病缓解的特征,将有助于更好地诱导和维持糖尿病缓解。那么哪些患者更容易实现糖尿病缓解?

超重/肥胖是T2DM主要的危险因素,积极的生活方式干预和体重管理可改善能量代谢失衡,是实现2型糖尿病缓解的根本策略。正如DiRECT研究发现,在糖尿病缓解过程中减重是关键^[4]。

除减重外,病程在5年以内的糖尿病患者缓解率较高。随着病程的延长,糖尿病缓解的可能性下降^[5]。因此应抓住糖尿病缓解的黄金期,糖尿病一经诊断即积极干预,加强管理,提高糖尿病缓解率。此外肝脏脂肪含量下降及胰岛细胞功能的恢复与糖尿病的缓解密切相关,肝脏胰岛素抵抗较轻及胰岛细胞功能较好的患者糖尿病缓解率较高^[6]。目前对于自身免疫性糖尿病,病程较长、并发症严重、胰岛功能较差的患者缓解的临床证据尚不充分。

《缓解2型糖尿病中国专家共识》中提出了采用“ABCD”多维度方法评估T2DM缓解的基本条件^[3]:

A. 检测糖尿病相关抗体:谷氨酸脱羧酶抗体及其他胰岛相关抗体阴性,表示患者不存在破坏胰岛细胞的自身抗体;

B. 评估体重指数: BMI ≥ 25 kg/m²(或男性腰围 > 90 cm, 女性腰围 > 85 cm);

C. 评估胰岛功能:空腹C肽 ≥ 1.1 μ g/L,餐后2 h C肽 ≥ 2.5 μ g/L,提示存在一定胰岛功能,也是糖尿病缓解的基础;

D. 糖尿病病程 ≤ 5 年。

具有以上“ABCD”特征的2型糖尿病人群更容易实现糖尿病的缓解。

关于糖尿病缓解的机制目前尚不清楚。糖尿病缓解与肝脏及胰腺内脂肪减少、胰腺形态学修复及第一时相胰岛素分泌恢复有关^[7,8]。

如何实现糖尿病缓解?

目前实现糖尿病缓解的方法主要包括生活方式干预、药物及代谢手术等,其中减重和限制能量摄入

是实现2型糖尿病缓解的核心策略。

生活方式干预 饮食和运动是缓解糖尿病的基础。当减重目标达到“10%~15%或更高”时有助于实现2型糖尿病的缓解^[4,9~11],因此超重/肥胖的糖尿病患者应加强体重管理,尽早实现体重减轻10%~15%或更高的目标,以进一步提高糖尿病缓解率。

每周进行至少150 min的中等强度有氧运动,同时配合抗阻训练有助于减重目标的实现。联合饮食控制和运动具有额外获益。新诊断T2DM患者通过强化生活方式(低热量饮食1500 kcal/d和快走1 h/d),2年结束时46.9%的患者实现糖尿病缓解^[12]。

药物治疗

1. 减重药物。奥利司他(120 mg,3次/d)应用可作为BMI ≥ 27 kg/m²合并T2DM缓解的辅助方法。XENDOS研究显示奥利司他合并生活方式干预4年,与单纯生活方式干预相比,可减少肥胖合并(BMI ≥ 30 kg/m²)糖尿病前期患者糖尿病发生风险^[13]。其主要不良反应是脂肪泻。

2. 胰岛素强化治疗。对新诊断糖尿病患者早期胰岛素泵强化治疗1年糖尿病缓解率可达51.1%,在胰岛 β 细胞功能恢复以及糖尿病缓解率方面均优于口服降糖药物治疗^[14]。

3. 非胰岛素类降糖药物。二甲双胍、钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GLP)-1 RA联合治疗,体重下降最为明显,心脑血管疾病和全因死亡风险最低^[15]。但目前尚缺乏随机、对照的临床研究以证实其在糖尿病缓解中的作用。其他新型减重药物如葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)和GLP-1双激动剂替西帕肽(Tirzepatide)、GLP-1和胰高糖素双重受体激动剂玛仕度肽(Mazdutide)等减重效果显著^[16],对糖尿病缓解的效果值得期待。

代谢手术

代谢手术减重效果显著,持续时间长,被认为是最有效的糖尿病缓解方法^[17]。与药物治疗或生活方式干预相比,代谢手术不仅缓解率高,而且缓解持续时间更长^[18~20]。此外,代谢手术还显著降低复合心血管事件和远期死亡风险。然而代谢手术为有创性,会带来各种手术并发症和长期营养不良的风险。因此,术前对患者进行全面的风险效益比评估非常重要。

以上糖尿病缓解的方法各有利弊,不同缓解方法机制亦有所不同。强化生活干预,是实现糖尿病缓解的最佳手段,能有效减少肝脏脂肪沉积,改善胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能以实现T2DM缓解,但需要患者超强毅力,往往难以长期坚持;代谢手术缓解率最高,但有严格手术指征,且存在手术并发症及营养缺乏风险;胰岛素强化治疗,可改善胰岛 β 细胞功能,但不能从根本上解决能量失衡问题,且存在低血糖及体重增加风险;减重为主的药物,存在胃肠道反应等。临床实践中,我们需根据患者病情选择个体化糖尿病缓解策略。

问题及展望

实现T2DM缓解并不意味着“治愈”糖尿病,缓解后仍有复发风险。T2DM缓解维持时间越长,糖尿病并发症及全因死亡率越低。因此应加强对已实现糖尿病缓解患者的管理,评估缓解效果及体重改善程度,定期随访,长期监测,及时发现复发,改善预后。

糖尿病缓解的研究方兴未艾,尚有不少问题亟待解决:①糖尿病缓解对于糖尿病复发的风险及远期心脑血管疾病结局的风险如何,尤其是停用GLP-1受体激动剂或SGLT2抑制剂等以心肾保护为主的降糖药物,是否对并发症风险有影响?②糖尿病缓解维持的时间及不同缓解策略持续时间是否存在差异;③缓解后复发的危险因素及复发后的治疗选择如何。

参考文献

- Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(11):2133-2135.
- Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(10):2438-2444.
- 缓解2型糖尿病中国专家共识. *中国糖尿病杂志*. 2021, 29(9):641-652.
- 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.
- Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes[J]. *JAMA*, 2012, 308(23):2489-2496.
- Roncero-Ramos I, Gutierrez-Mariscal FM, Gomez-Delgado F, et al. Beta cell functionality and hepatic insulin resistance are major contributors to type 2 diabetes remission and starting pharmacological therapy: from CORDIOPREV randomized controlled trial[J]. *Transl Res*, 2021, 238:12-24.
- Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Shaw JAM, et al. 2-year remission of type 2 diabetes and pancreas morphology: a post-hoc analysis of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(12):939-948.
- 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.
- Sattar N, Welsh P, Leslie WS, et al. Dietary weight-management for type 2 diabetes remissions in South Asians: the South Asian diabetes remission randomised trial for proof-of-concept and feasibility (STANDby)[J]. *Lancet Reg Health Southeast Asia*, 2023, 9:100111.
- Dambha-Miller H, Day AJ, Strelitz J, et al. Behaviour change weight loss and remission of Type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study[J]. *Diabet Med*, 2020, 37(4):681-688.
- Reynolds A, Diabetes, Nutrition Study Group of the European Association for the Study of D. Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes[J]. *Diabetologia*, 2023, 66(6):965-985.
- Sarathi V, Kolly A, Chaithanya HB, et al. High rates of diabetes reversal in newly diagnosed Asian Indian young adults with type 2 diabetes mellitus with intensive lifestyle therapy[J]. *J Nat Sci Biol Med*, 2017, 8(1):60-63.
- Sjostrom L. Analysis of the XENDOS study (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects)[J]. *Endocr Pract*, 2006, 12(Suppl 1):31-33.
- 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 multicentre randomised parallel-group trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9626):1753-1760.
- Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrom CT, et al. Antidiabetes agents and incident depression: a nationwide population-based study[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2):3050-3060.
- Blucher M, Aras M, Aronne LJ, et al. New insights into the treatment of obesity[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(8):2058-2072.
- Sjostrom 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.
- Kirwan JP, Courcoulas AP, Cummings DE, et al. Diabetes remission in the alliance of randomized trials of medicine versus metabolic surgery in type 2 diabetes (ARMMS-T2D)[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(7):1574-1583.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10271):293-304.
- Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, et al. Three-Year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(10):931-940.