

短期胰岛素强化治疗逆转 2 型糖尿病 专家共识

中国胰岛素分泌研究组

通信作者:李延兵,中山大学附属第一医院内分泌科,广州 510080, Email: liyb@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 2 型糖尿病(T2DM)在早期具有一定的可逆性。短期胰岛素强化治疗可显著改善胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性,是一种逆转 T2DM 的有效手段。为了更好地指导短期胰岛素强化治疗逆转 T2DM 的临床实践,专家组特通过系统整理现有的临床证据,结合实践经验,形成了本共识推荐意见。本共识中给出了糖尿病缓解、高血糖逆转的定义,推荐对符合条件的新诊断 T2DM 患者或原治疗方案无法使血糖达标的 T2DM 患者采用短期胰岛素强化逆转治疗;短期胰岛素强化逆转治疗期间,应以血糖正常化为目标;强化治疗的疗程为血糖达标后至少 2 周;强化治疗后应结合现有的临床证据进行疗效预判,进而制定个体化后续管理方案。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 胰岛素; 共识

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1314100); 广东省重点领域研发计划项目(2019B020230001)

Consensus statement on reversal of type 2 diabetes using short-term intensive insulin therapy

China Group on Insulin Secretion

Corresponding author: Li Yanbing, Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China, Email: liyb@mail.sysu.edu.cn

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2018YFC1314100); Key-Area Research and Development Program of Guangdong Province (2019B020230001)

我国的糖尿病患病率已达到 11.2%^[1], 其中 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者超过 90%, 整体糖尿病人群的血糖控制达标率尚不足 50%^[2]。高血糖对靶器官的损害具有代谢记忆效应, 早期持续的血糖优化控制对减少远期并发症具有重要意义。大样本队列研究结果显示, 在诊断后 1 年内如未进行强化血糖控制, 即使后续血糖改善, 5~10 年后大血管及微血管并发症的风险仍将升高^[3]。近年来大量证据显示, 经过早期积极的干预, 相当一部分的 T2DM 存在可逆性。糖尿病逆转的重要意义在于早期逆转病情才可能最大程度地减少高血糖暴露时间, 进而减少与之相关的远期慢

性并发症风险, 因而极具实际应用价值。

短期胰岛素强化治疗(short-term intensive insulin therapy, SIIT)、生活方式减重(低热量饮食+运动)和代谢手术均已被成功应用于 T2DM 的逆转治疗中。代谢手术可使 50% 以上的患者获得血糖缓解, 部分患者的缓解期可长达 10 年以上^[4-5]。采用生活方式干预逆转 T2DM 的 DiRECT 研究中, 平均基线糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c}) 7.6% 的轻度高血糖患者在接受结构化生活方式干预后, 有 46% 获得了血糖缓解, 其中体重降低 ≥ 15 kg 者缓解率可达 86%^[6]。代谢手术和生活方式干预逆转 T2DM 的核心机制均为体重的显著降

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210719-00395

收稿日期 2021-07-19 本文编辑 张晓冬

引用本文: 中国胰岛素分泌研究组. 短期胰岛素强化治疗逆转 2 型糖尿病专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(10): 949-959. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210719-00395.



低和能量负平衡,证据多来自病程较短、轻中度血糖升高、显著肥胖的人群,而手术相关的创伤、围术期风险、术后长期的营养管理和低热量饮食等生活方式干预的长期依从性等问题尚未完全解决。SIIT 同样具有确切的糖尿病逆转作用。与其他逆转手段相比,SIIT 无手术创伤、干预时间较短,在轻中度高血糖和严重高血糖患者($HbA_{1c} > 9\%$)中均显示出良好的逆转作用,而且有良好的安全性。自 2013 年开始,SIIT 也被我国指南及专家共识推荐作为显著高血糖的规范干预手段之一^[7-8]。然而,由于缺乏指导性的指南,SIIT 的临床实践水平参差不齐,患者的临床疗效和获益也难以得到充分的保证。为此,我们特组织专家对当前 SIIT 逆转 T2DM 的临床和基础研究证据进行汇总分析和系统梳理,结合临床实践经验对该治疗模式的一些关键问题进行解答并给出推荐意见,期望以此规范 SIIT 逆转 T2DM 的治疗实践,并有助于临床开展进一步研究。

问题 1 T2DM 的逆转的定义是什么?

糖尿病逆转本质上是患者 β 细胞功能和胰岛素敏感性的恢复,表现为在降糖治疗强度下调后仍能在一段时间内持续维持血糖良好控制的状态。对于新诊断或病程较短的 T2DM 患者,逆转治疗的目的往往是脱离口服降糖药等治疗措施,即无药缓解。2009 年美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)的共识声明基于停药后的血糖参数,将“脱离降糖药物及持续治疗措施(如重复的代谢手术操作、胃肠腔内装置更换及可调节胃束带等),空腹血糖及 HbA_{1c} 低于糖尿病诊断界值或正常值上限并持续 1 年以上”分别定义为部分缓解或完全缓解,将完全缓解状态超过 5 年以上定义为长期缓解^[9]。不同的临床研究以此为基础,对缓解切点和维持时长等标准进行了修改应用^[10-11]。例如,在

DiRECT 研究中,缓解的定义为 $HbA_{1c} < 6.5\%$ 持续 2 个月以上;一些代谢手术研究仅采用 $HbA_{1c} < 6.0\%$ ^[12],或联合采用 $HbA_{1c} < 6.5\%$ 和空腹血糖 $< 5.6 \text{ mmol/L}$ 作为缓解的切点^[13]。2021 年 ADA 的共识声明对糖尿病缓解的推荐定义进行了更新,将停药后至少 3 个月 $HbA_{1c} < 6.5\%$ 定义为糖尿病缓解;如存在影响 HbA_{1c} 检测准确性的因素,可采用动态血糖监测中以平均血糖估算的 HbA_{1c} (eA_{1c}) $< 6.5\%$ 或空腹血糖 $< 7.0 \text{ mmol/L}$ 作为替代指标。出于概念清晰性以及实用性的考虑,ADA 不再定义“完全缓解”^[14]。

我国人群糖尿病诊断标准与美国有所差别,餐后血糖升高在我国糖尿病患者中更为普遍。另外,在各 SIIT 逆转相关的研究中,糖尿病缓解多被定义为脱离降糖药后空腹血糖 $< 7.0 \text{ mmol/L}$ 、餐后 2 h 血糖 $< 10.0 \text{ mmol/L}$,此切点系根据指南推荐的血糖控制目标范围确定。对于既往具有一定病程、已经使用一种或多种降糖药物血糖控制未达标的 T2DM 患者,寻求治疗的简化和持续的血糖控制达标,延缓治疗升级是更实际的逆转治疗目标。

我们结合文献和我国实际情况,提出了 T2DM 逆转状态的分层定义(表 1)。应当强调,临床缓解属于更高层次的逆转;然而,尽管获得糖尿病缓解的患者可脱离降糖药物等医疗干预措施,但这并不意味着“治愈”糖尿病。即使达到无药缓解,仍需按照现行的指南进行持续的生活方式管理,并定期进行监测以尽早发现和干预高血糖。

问题 2 SIIT 逆转 T2DM 有哪些临床证据?

胰岛素强化治疗是指通过持续性皮下胰岛素输注(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)或一日多次注射胰岛素等方式,使患者的血糖水平获得优化控制甚至正常化的治疗手段。Ilkova 等^[15]于 1997 年首先探讨了 SIIT 对 T2DM 的逆转作用。

表 1 本共识建议的 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 $< 7.0 \text{ mmol/L}$, 餐后 2 h 血糖 $< 10.0 \text{ mmol/L}$
高血糖逆转 ^a	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 $< 7.0 \text{ mmol/L}$ 、餐后 2 h 血糖 $< 10.0 \text{ mmol/L}$
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

注: T2DM 为 2 型糖尿病; HbA_{1c} 为糖化血红蛋白; ^a高血糖的判断:降糖药物剂量稳定 3 个月以上,血糖及 HbA_{1c} 持续不能达到降糖目标,同时排除导致血糖升高的继发因素



该研究中,短期CSII强化治疗使13例新诊断T2DM患者中的9例获得了缓解。国内学者对138例伴严重高血糖的新诊断T2DM患者(平均HbA_{1c}为10.0%)实施了以血糖正常化为控制目标的2周SIIT,在治疗后第3、6、12、24个月时分别有72.6%、67.0%、47.1%和42.3%的受试者保持缓解,缓解伴随着第1时相胰岛素分泌的改善^[16-17]。此后,一项多中心随机对照试验比较了不同强化治疗方式对新诊断T2DM的逆转作用,结果显示,CSII组1年缓解率为51.1%,一日多次胰岛素注射组缓解率为44.9%,均显著高于口服药治疗组(26.7%)^[18],不仅如此,获得缓解的患者中,使用胰岛素强化治疗者的β细胞功能改善和维持也优于口服药治疗者。尽管上述研究所纳入的研究对象主要为显著高血糖的患者,但后续的亚组分析显示基线空腹血糖<11.1 mmol/L(平均基线HbA_{1c}为8.5%)的患者CSII治疗后缓解率显著高于空腹血糖≥11.1 mmol/L(平均基线HbA_{1c}为10.9%)者,两组缓解率分别为57.1%和44.4%^[19]。Kramer等^[20]采用每日4次胰岛素注射方案对轻度高血糖的早期T2DM患者(平均病程3年,基线HbA_{1c}为6.8%)实施4周的SIIT治疗,同样使56%的患者获得了1年缓解。SIIT的逆转作用被Kramer等^[21]在一项纳入了7项临床研究的荟萃分析中证实。多个研究团队独立进行的SIIT所获得的缓解率相近。总体而言,SIIT使大致50%的新诊断T2DM患者获得至少1年的临床缓解,治疗2年后缓解率约为40%,部分患者可望获得更长期的血糖缓解^[16, 18, 20, 22-23]。

在病程较长的T2DM患者中采用SIIT诱导病情逆转的研究相对较少。Valensi等^[24]发现,8~10 d的CSII治疗可在82例口服药失效的T2DM患者中显著改善餐后及胰高糖素刺激后的C肽水平。国内有研究者分别在平均病程3年和6.8年、使用不同降糖方案治疗血糖控制不佳的患者中进行了1~2周的CSII强化治疗,发现SIIT显著改善第一时相分泌以及精氨酸刺激后的C肽分泌^[25-26]。韩国Park和Choi^[27]采用较长时间CSII[(53.6±38.9)d]对不同病程[(7.2±6.9)年,平均基线HbA_{1c}为13.2%]的T2DM患者进行干预,干预后整体缓解率为34.4%,其中病程<5年者缓解率超过50%,而病程>15年者无法获得缓解。两项日本的队列研究发现,病程10~12年的肥胖及非肥胖T2DM患者在1~2周的SIIT后,恢复口服药反应性的比例均为约1/3,治疗后的C肽水平与成功逆转相关^[28-29]。国内一项小样

本研究发现,CSII治疗28 d可使60%的口服降糖药失效患者恢复对口服方案的敏感性^[30]。上述研究提示,具有一定病程的T2DM患者病情仍有一定的可逆性,但该类患者异质性较大,高质量的研究仍较少。

问题3 SIIT逆转T2DM的机制是什么?

SIIT主要通过血糖正常化减轻高糖毒性和高脂毒性对β细胞和胰岛素靶器官的负面影响,改善胰岛β细胞功能和胰岛素敏感性。一项纳入了124例新诊断T2DM患者、随访期2年的多中心研究发现,SIIT同时改善了第一时相胰岛素分泌以及钳夹试验测定的胰岛素敏感性(胰岛素介导的葡萄糖代谢率),并发现两者均与长期缓解密切相关^[22]。综合现有的临床证据,SIIT可显著改善急性胰岛素反应(第一时相分泌)、稳态模型评估β细胞功能指数、早时相胰岛素分泌、口服葡萄糖耐量试验中的胰岛素曲线下面积与葡萄糖曲线下面积之比、精氨酸刺激的C肽反应、胰岛素分泌敏感指数-2等β细胞功能指标,也可显著改善稳态模型评估胰岛素抵抗指数、Matsuda指数等胰岛素敏感性指标,从而增强机体的葡萄糖处置能力^[16, 22, 31-33]。SIIT可能通过消除高血糖的毒性、减少内源性胰岛素分泌需求、减轻胰岛β细胞的代谢负荷,实现β细胞糖敏感性的恢复,从而发挥其促进β细胞修复的作用。这些作用与体重的变化关系不大,因在现有的研究中均未对患者实施低热量饮食,SIIT前后患者体重变化也很轻微。在临床研究中,SIIT过程中平均血糖控制水平更低的患者,长期缓解率更高^[34];内源性C肽水平在胰岛素输注期间受抑制程度更显著的患者,胰岛功能恢复更好^[25],说明SIIT期间胰岛素的充分替代为残存的β细胞提供了进一步修复的环境,具有至关重要的作用。

SIIT对β细胞修复的作用也被诸多基础研究证据所支持。β细胞在高糖、高脂等代谢应激环境下可因内质网应激、线粒体功能异常和氧化应激,发生功能抑制甚至凋亡^[35]。抑制内源性胰岛素分泌需求,则可显著减轻β细胞的内质网应激和氧化应激,从而增强其分泌功能^[36-37]。近年来发现,β细胞在受到损伤时,可发生“去分化”改变,即丧失胰岛素分泌功能、表达祖细胞特征的现象,如损伤因素持续存在甚至可出现表达α细胞特征的转分化。β细胞的去分化被认为是T2DM胰岛素分泌功能衰



竭的重要机制^[38-39]。如迅速解除损伤性因素,去分化的 β 细胞可重新恢复胰岛素分泌的表型(再分化),从而使胰岛 β 细胞功能得以不同程度的恢复^[40]。现已在糖尿病小鼠模型中证实,胰岛素治疗具有诱导去分化的 β 细胞发生再分化、显著改善胰岛素分泌功能的作用^[41],与临床所观察到的现象相符合。此外,Nunez Lopez等^[42]发现,循环中的miR-145-5p、miR-29c-3p等micro RNA的改变可能通过反映 β 细胞的增殖、凋亡通路的变化,预测SIIT后 β 细胞功能的恢复。另一方面,升高的血糖和循环中的游离脂肪酸可在肝脏、脂肪等胰岛素靶器官中,通过降低葡萄糖跨膜转运、干扰胰岛素受体后通路等机制诱发胰岛素抵抗。SIIT则可能通过降低循环中血糖和游离脂肪酸水平,减轻高糖毒性和高脂毒性,改善靶器官的胰岛素敏感性^[43-46]。一些小样本的研究发现,SIIT使餐后胰高血糖素和肠促胰素反应均有所改善,但这些机制对临床结局的意义有待进一步明确^[23, 47-48]。

问题4 SIIT逆转T2DM适用于哪些人群?

SIIT逆转新诊断T2DM的临床证据多来自血糖显著升高的人群。《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》建议,当新诊断的T2DM患者HbA_{1c}≥9.0%或空腹血糖≥11.1 mmol/L,伴有明显高血糖症状时可实施SIIT^[49]。在临床研究的亚组分析中,血糖轻度升高的患者SIIT后病情逆转比例可能更高^[19],因此在患者充分知情并同意、权衡风险和获益的前提下,对空腹血糖为8.0~11.0 mmol/L、HbA_{1c}为7.5%~8.9%的患者也可考虑实施SIIT。出于成本和风险考虑,不建议对空腹血糖<8.0 mmol/L或HbA_{1c}<7.5%的新诊断T2DM患者实施SIIT,通常这些患者可通过常规治疗实现血糖正常化。

对于使用口服降糖药或起始胰岛素治疗3个月以上、HbA_{1c}≥7.5%的T2DM患者,如病程在15年以内、胰岛 β 细胞功能尚存[如空腹C肽≥0.4 nmol/L(1 nmol/L=3.02 ng/ml,下同)],结合患者意愿可考虑实施SIIT诱导逆转。病程15年以上的患者可逆性较差且常有较多合并症,不推荐此类患者常规进行SIIT逆转治疗。

以下人群不宜进行SIIT治疗:(1)诊断为非T2DM;(2)年龄≥70岁或预期寿命<10年;(3)低血糖风险高;(4)确诊冠状动脉粥样硬化性心血管疾病;(5)伴有严重慢性并发症或全身性疾病的

T2DM患者等。

推荐1 新诊断的T2DM患者,HbA_{1c}≥9.0%或空腹血糖≥11.1 mmol/L,或伴有明显高血糖症状时可启用SIIT治疗。

推荐2 新诊断的T2DM患者,HbA_{1c}为7.5%~8.9%或空腹血糖为8.0~11.0 mmol/L,可谨慎实施SIIT治疗。

推荐3 具有一定病程,联合口服降糖药或起始胰岛素治疗3个月以上、HbA_{1c}≥7.5%的T2DM患者,如病程<15年、空腹C肽≥0.4 nmol/L,可结合患者意愿考虑实施SIIT治疗。

问题5 SIIT逆转治疗期间,血糖目标应如何设定?

SIIT逆转T2DM的机制是最大程度地减轻 β 细胞的代谢应激,促进其休整。因轻度高血糖即可对 β 细胞产生损害,若以逆转T2DM作为目标,则强化治疗期间应使血糖尽可能接近正常水平。在新诊断T2DM患者中进行的SIIT临床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作为血糖目标。一项队列分析发现,更低的降糖目标(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^[34]。一项研究还发现SIIT期间的血糖达标时间(time in range, TIR)在70%以上(如每日进行7点血糖监测,至少5点以上血糖达标)患者缓解机会更大^[50]。因此,本共识建议SIIT期间,以空腹及餐前血糖<6.1 mmol/L、餐后2 h血糖<8.0 mmol/L作为降糖目标,每日血糖应至少70%符合上述标准。在不增加低血糖风险的情况下,可以考虑更严格的血糖目标(如空腹及餐前血糖4.4~5.6 mmol/L、餐后2 h血糖4.4~7.6 mmol/L)。

推荐SIIT期间进行每日7次以上指尖血糖监测。动态血糖监测技术将动态血糖曲线、碳水化合物摄入、运动与胰岛素输注等信息进行整合,有助于提高饮食、运动干预的依从性,并将之与胰岛素泵剂量的精细调整进行有机结合,以实现迅速、良好的血糖达标^[51]。但其应用能否改善缓解率等硬终点有待进一步的研究。

推荐4 推荐SIIT逆转治疗期间,以空腹及餐前血糖<6.1 mmol/L和餐后2 h血糖<8.0 mmol/L为目标。

推荐5 在确保安全的基础上,部分患者可采

用更严格的降糖目标(空腹及餐前血糖 4.4~5.6 mmol/L、餐后 2 h 血糖 4.4~7.6 mmol/L)。

推荐 6 推荐 SIIT 期间进行每日 7 次以上指尖血糖监测。

问题 6 SIIT 逆转治疗期间,胰岛素的起始剂量、调整以及疗程应如何设置?

我国 2 型糖尿病防治指南中建议的 SIIT 方案包括基础-餐时胰岛素注射方案、CSII 以及每日 2~3 次预混胰岛素类似物注射方案。实现病情逆转的临床研究多数采用 CSII 作为强化治疗方式^[16, 18, 22],部分研究采用基础-餐时模式一日多次注射^[20],预混胰岛素也有少量报道^[52]。鉴于血糖正常化需要胰岛素输注尽量模拟生理分泌模式,在各种注射方式中,CSII 更贴近这一要求,血糖控制更有效平稳,低血糖风险也更低。因此,本共识推荐以 CSII 作为 SIIT 逆转治疗的首选方案。如无使用 CSII 的条件,采用一日多次注射也是可行和有效的。人胰岛素和短效胰岛素类似物均可用于 SIIT。与人胰岛素相比,胰岛素类似物的药代动力学特点更符合生理要求,在临床研究中,也可在更短时间内使血糖严格达标,并有助于减少低血糖^[53]。因此,本共识建议采用短效胰岛素类似物实施 SIIT 治疗。

现有的 SIIT 诱导新诊断 T2DM 逆转的相关研究中,疗程在 1 周至 3 个月之间,大部分研究为 2~4 周。一项加拿大的临床研究发现,强化治疗 8 周患者的结局并不优于 4 周^[33]。鉴于血糖达标后需维持一定时间供 β 细胞功能恢复,建议 SIIT 疗程为达到血糖正常化后维持不少于 2 周,方案应结合临床获益和患者意愿进行个体化。鼓励探索院内和院外一体化管理的模式,以减少对住院资源的占用。

SIIT 期间胰岛素剂量的设置和调整可参考《中国胰岛素泵治疗指南(2021 年版)》^[54],每日胰岛素总量可根据患者的体重和血糖状况,按照 0.4~1.0 U/kg 进行起始设置并分配。一项回顾性研究总结了 104 例新诊断 T2DM 患者 SIIT 期间胰岛素剂量的变化规律,发现达标当日总剂量为 (56.6 ± 16.1) U,即 (0.82 ± 0.20) U/kg,患者每日总量可按 $0.35 \times$ 体重(单位 kg) + $2.05 \times$ 空腹血糖(单位 mmol/L) + $4.24 \times$ 甘油三酯(单位 mmol/L) + $0.55 \times$ 腰围(cm) - 49.1 进行估计,取计算值的 70%~80% 作为初始用量可避免低血糖^[55]。初始设置的基础率总量占每日总量的 40% 左右,全天基础率不需复杂分段,可考虑 22 点

至 3 点较日间减少 10%、其余时间平均输注的基础率起始方案^[55-57]。餐前输注总量占每日总剂量的 60%,可按三餐 1/3、1/3、1/3 进行初始分配。随后的日常调整基于《中国胰岛素泵治疗指南(2021 年版)》^[54] 推荐的原则进行,调整时应结合患者血糖监测结果、运动和饮食状况,一般每天均需进行 1 次到数次调整。长病程患者是否适用上述胰岛素起始治疗原则还有待更多的数据积累。此外,如在起始 SIIT 当天曾使用长效口服降糖药(如长效磺脲类药物、胰岛素增敏剂等),需考虑酌情将当日基础率减少 10%~30%,次日再予全量,以避免低血糖。

血糖达标后胰岛素剂量逐日减少是病情恢复的标志,减量的幅度 >50% 者,缓解的几率更高^[55]。胰岛素剂量也需根据血糖监测的水平密切调整以减少低血糖的风险。低血糖多发生在餐前,因此应尽量避免在餐前进行剧烈运动^[58]。

鼓励患者在 SIIT 治疗期间严格遵循糖尿病医学营养治疗以及运动治疗的原则,例如进行热量控制和营养素比例调整、摄入低升糖指数食物以及适当的运动训练计划等。我国饮食习惯存在显著地域差异,临床上需因地制宜;患者的饮食和运动干预需具有较强的规律性,与胰岛素输注密切配合,使血糖严格达标,并避免血糖波动。在有条件的地区,营养师及运动治疗师可共同加入强化治疗的多学科管理团队。

推荐 7 推荐以 CSII 作为 SIIT 治疗的首选方案。

推荐 8 推荐 SIIT 治疗的疗程为血糖达标后不少于 2 周。

推荐 9 推荐根据患者的体重、血糖等指标估算起始胰岛素剂量,推荐基础胰岛素和餐时胰岛素比例为 40% 和 60%。

推荐 10 应根据患者的血糖、运动和饮食状况密切调整胰岛素输注方案,使血糖严格达标。血糖达标后应根据血糖监测结果,及时调整胰岛素剂量以减少低血糖的风险。

推荐 11 推荐 SIIT 治疗期间严格遵循糖尿病医学营养治疗以及运动治疗,配合血糖达标。

问题 7 SIIT 治疗后,哪些患者更易获得病情逆转或缓解?

新诊断或短病程 T2DM 患者的 SIIT 逆转治疗以诱导缓解为目标。鉴于约 50% 患者可获得 1 年

以上缓解,判断哪些患者存在复发倾向有助于制定后续管理方案。从临床研究的基线特征上看,获得长期缓解的患者年龄更轻、BMI 更高、治疗前血糖水平较低、胰岛素抵抗较显著、 β 细胞功能更好。治疗过程中与 SIIT 治疗应答相关的预测因子见表 2。

对于一定病程、原降糖方案失效的患者,目前还缺乏高质量的疗效预测相关临床研究。在现有的报道中,成功逆转的预测因素包括年龄较小、病程较短、BMI 较高、基线 HbA_{1c} 较低、治疗后口服葡萄糖耐量试验或餐后 2 h C 肽水平以及 C 肽分泌指数较高等^[28-29, 63-65]。临床上,病程 < 15 年、餐后或刺激后 C 肽较基线升高显著(治疗前升高 1 倍以上、治疗后升高 2 倍以上)、BMI > 25 kg/m²、SIIT 期间胰岛素减量趋势更明显的患者,成功逆转的可能性较高。

因基于精准预测模型的逆转决策路径还有待确立,本共识建议临床医师结合患者的临床特征和已确定的预测因子,与患者共同制定后续管理方案(详见问题 9)。

推荐 12 推荐根据患者在 SIIT 前、治疗中以及治疗后的临床标志判断治疗应答,指导后续管理。

推荐 13 新诊断 T2DM 患者获得缓解的主要预测因素包括年龄较轻、基线 BMI > 25 kg/m² 或伴有胰岛素抵抗、SIIT 期间平均血糖较低、胰岛素减量超过 50%、停止胰岛素输注后次日空腹血糖较低(< 6.1 mmol/L)、 β 细胞功能和胰岛素敏感性恢复更显著、依从性和自我管理更好等。

推荐 14 具有一定病程的 T2DM 患者获得病情逆转的主要预测因素包括病程较短(< 15 年)、超重或肥胖、餐后或刺激后 C 肽较基线升高显著(治疗前升高 1 倍以上、治疗后升高 2 倍以上)、胰岛素减量趋势更明显等。

问题 8 SIIT 方案中能否同时联合胰岛素以外的降糖药物?

如 SIIT 实施得当,大多数新诊断 T2DM 患者治

疗期间的平均血糖和血糖波动水平均可控制在接近正常人水平^[34],一般无需联用其他降糖药物。临床研究结果显示,联合使用二甲双胍^[66]、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂^[67] 或胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 受体激动剂^[68] 等药物可能有助于减少强化治疗期间胰岛素的用量,改善血糖控制水平并减少血糖波动。在一项新诊断 T2DM 患者中进行的随机对照试验中,与单纯 SIIT 相比,联合二甲双胍治疗可更显著地改善 HOMA-B 和急性胰岛素反应等胰岛 β 细胞功能指标,而联用罗格列酮则可显著改善肌肉内异位脂肪沉积和胰岛素抵抗。停药后继续使用上述药物 12 周,两组停药时缓解率分别为 87.5% (二甲双胍) 和 90% (罗格列酮),与生活方式干预(72.5%)相比有更高的缓解趋势^[69]。在另一项随机对照试验中,2~3 周 SIIT 联合利拉鲁肽治疗 12 周与单纯 SIIT 相比,治疗期间 β 细胞功能改善更显著,但治疗结束后联用利拉鲁肽的效应未能持续^[70]。不推荐 SIIT 期间联用胰岛素促分泌剂,因其可能增加低血糖风险,且磺脲类药物对 β 细胞的刺激作用与 SIIT 最大程度地抑制内源性胰岛素分泌的作用机制不一致。综上,SIIT 联合其他降糖药物的方案在部分患者中可能有助于血糖达标,但对长期血糖结局是否有益还缺乏充分的临床证据。

推荐 15 大多数情况下,新诊断 T2DM 患者采用 SIIT 治疗可使血糖达到血糖控制目标,不必联用其他降糖药物。

推荐 16 部分患者可考虑联用胰岛素增敏剂等降糖药物帮助血糖达标。不推荐 SIIT 期间联用胰岛素促分泌剂。

问题 9 SIIT 后如未能诱导糖尿病逆转或缓解,应如何选择后续管理方案?

无论采用哪种治疗方式,T2DM 均需实施长期的综合管理。持续向患者提供医疗支持、教育,鼓励其继续长期维持健康的生活方式对维持 SIIT 的

表 2 与 SIIT 治疗应答相关的预测因子

时间点	预测因子
基线	年龄小 ^[22] 、空腹血糖 < 11.1 mmol/L ^[19] ; 更低的红细胞分布宽度 ^[59] 、更短的病程 (< 2 年) ^[20] ; HOMA-IR 较高 ^[60] ; BMI 较高 ^[18, 22]
SIIT 过程中	较低的平均血糖水平 ^[34] 、胰岛素迅速减量 (> 50%) 和轻度低血糖 ^[55]
SIIT 后	胰岛功能和胰岛素敏感性恢复 ^[17, 22] ; 治疗后空腹血糖更低 (< 6.1 mmol/L) ^[61] ; 治疗后 1 个月 1,5-脱水葡萄糖醇更高 ^[62] ; 患者依从性好和正面的疾病态度 ^[60]

注:SIIT 为短期胰岛素强化治疗;HOMA-IR 为稳态模型评估胰岛素抵抗指数;BMI 为体重指数



获益至关重要。患者良好的依从性、疾病管理能力和对疾病的正面态度可显著增加 1 年以上缓解的几率,因此,患者教育和知识更新、同伴支持和团队综合管理都值得结合实际情况进行探索^[60]。应当指出,即便患者成功获得缓解,随着时间的推移,体重增加、其他影响糖代谢的疾病和治疗措施、 β 细胞的持续衰退等都可能引起高血糖复发。此外,高血糖导致慢性并发症的作用存在后延效应,目前并无证据表明糖尿病缓解可避免慢性并发症的发生。因此,建议获得缓解或病情逆转的患者仍需定期进行自我血糖监测,每 3~6 个月进行 1 次 HbA_{1c} 的检测,并按照指南的推荐进行定期的慢性并发症的筛查。

如预计患者 SIIT 后较难缓解,或停药后出现高血糖复发,则需起始降糖药物治疗。目前已有的一些研究探讨了 SIIT 序贯治疗的用药方案。国内一项随机对照试验评估了 SIIT(2~3 周)联合罗格列酮或二甲双胍治疗 3 个月的效果,联合治疗组在干预 3 个月后的缓解率与生活方式干预组相比有更高的趋势^[69]。一项随机对照试验评估了 SIIT 后吡格列酮-二甲双胍复方片的序贯治疗方案,干预 3 个月后血糖水平、胰岛功能和胰岛素敏感性指标均优于单纯生活方式干预,药物干预组血糖达标率为 83.3%^[32]。Retnakaran 等^[71]评价了 SIIT 后间歇 SIIT 治疗策略与二甲双胍单药序贯策略的疗效差异,发现二甲双胍治疗组的血糖控制水平更好。3 项研究评价了强化治疗后 GLP-1 受体激动剂的疗效,均发现 GLP-1 受体激动剂应用期间有助于改善 β 细胞功能、维持血糖控制、改善体重,但停药后获益较快消退^[70, 72-73]。还有一些研究应用预混胰岛素、基础胰岛素及胰岛素促分泌剂进行序贯治疗,均成功在大部分患者中维持血糖的良好控制^[74-76]。综上所述,强化治疗后即便难以获得缓解,后续治疗也可大为简化,且持续减轻胰岛素抵抗对长期血糖的控制具有重要意义。本共识建议,强化治疗后的降糖方案可优先选择二甲双胍等具有胰岛素增敏或体重减轻作用的降糖药物,实施单药或联合治疗。此后的治疗升级可参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[49] 的标准治疗路径。

对于一定病程、原降糖方案失效的患者,后续管理流程还需积累循证医学证据。部分短病程患者在强化治疗后存在缓解的可能性,但可能需要适当延长强化时间^[27]。临床上常采用“先强化后简

化”的治疗模式,先以 SIIT 改善 β 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。部分患者可适当延长强化期,或暂时采用一段时间的基础胰岛素+口服药或预混胰岛素作为过渡,根据随访过程中患者对治疗的反应密切调整治疗方案,酌情分阶段降阶。

新诊断及具有一定病程、血糖控制不佳的 T2DM 患者 SIIT 逆转治疗流程图见图 1, 2。

推荐 17 推荐 SIIT 后对患者进行持续的生活方式干预和综合管理。

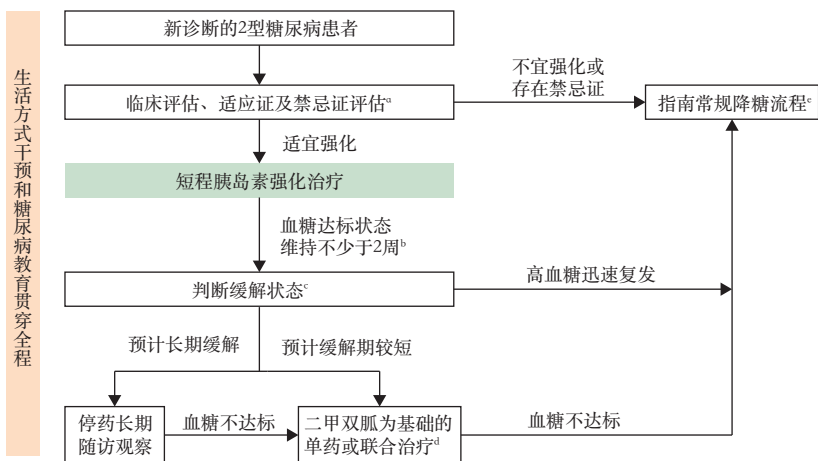
推荐 18 新诊断 T2DM 患者如接受 SIIT 后难以缓解,或随访过程中出现高血糖复发,首选起始以二甲双胍为基础的单药或者联合降糖治疗,并参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》进行升级治疗。

推荐 19 一定病程的 T2DM 患者 SIIT 后长期方案制定需个体化,部分患者可尝试分阶段降阶治疗。

SIIT 被系统引入 T2DM 的管理已将近 20 年,被我国指南推荐也近 10 年。然而,SIIT 的大范围规范应用还有一些问题需要解决。首先,SIIT 治疗的精准路径有待建立。一方面,疗效应答的精准预测模型的缺失使个体化治疗未能完全规范化;另一方面,治疗后缓解率随时间逐渐下降,如何维持强化治疗的获益,也需要进一步的路径探索。其次,强化治疗需结合当前的分级诊疗制度进行模式改造。住院 2~3 周进行 SIIT,已不完全适应当前的诊疗节奏。如何缩短住院强化治疗时间,将部分强化管理放在社区进行,建立区域中心-社区联动的灵活强化治疗模式,是推广应用的一个重要课题。最后,如何将新技术如物联网、云诊疗、动态血糖监测等手段融入 SIIT 治疗模式中,利用新技术不断拓展应用场景,也具有现实意义。

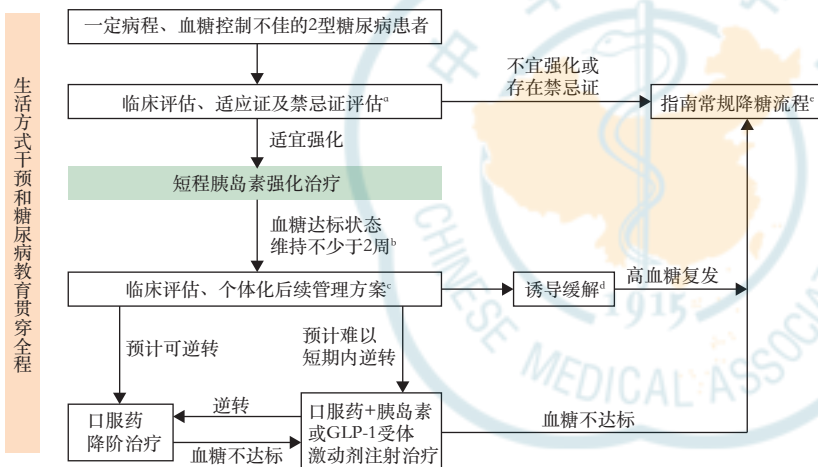
糖尿病逆转治疗相关研究方兴未艾,相关基础理论有所突破,临床应用前景广阔。从实际出发,在制度上规范并推广 T2DM 逆转治疗,将成为 T2DM 个体化治疗和精准治疗的开端。加速科研成果的转化将是本领域的工作重点,它也将推动行业规范不断更新。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。本共识仅代表中国胰岛素分泌研究组编写专家立场,部分内容结合了专家们的判断和经验。共识的制定旨在提供临床指导和参考,不能代替临床医师的判断



注：^a强化治疗的适应证及禁忌证参见文中问题4；^b血糖控制目标和胰岛素疗程参见文中问题5；^c缓解可能性的判断参见文中问题7及表3；^d序贯方案具体参见文中问题9；^e具体流程参见《中国2型糖尿病防治指南（2020年版）》

图1 新诊断2型糖尿病患者短期胰岛素强化逆转治疗流程图



注：GLP-1为胰高糖素样肽-1；^a强化治疗的适应证及禁忌证参见文中问题4；^b血糖控制目标和胰岛素疗程参见文中问题5；^c强化治疗应答的判断参见文中问题7；^d部分病程较短的患者可根据个体情况尝试诱导缓解，可能需延长强化治疗时间；^e具体流程参见《中国2型糖尿病防治指南（2020年版）》

图2 一定病程、血糖控制不佳的2型糖尿病患者短期胰岛素强化逆转治疗流程图

顾问 母义明(解放军总医院第一医学中心);纪立农(北京大学人民医院);肖海鹏(中山大学附属第一医院)

共识编写专家委员会(按姓氏笔画顺序排列) 马建华(南京市第一医院);王琛(上海市第六人民医院);母义明(解放军总医院第一医学中心);石勇铨(解放军海军军医大学第二附属医院);邝建(广东省人民医院);纪立农(北京大学人民医院);曲伸(上海市第十人民医院);吕朝晖(解放军总医院第一医学中心);刘铭(天津医科大学总医院);刘烈华(中山大学附属第一医院);朱剑(南京市第一医院);肖海鹏(中山大学附属第一医院);李光伟(中国医学科学院阜外医院);李延兵(中山大学附属第一医院);严励(中山大学附属孙逸仙纪念医院);陈丽(山东大学齐鲁医院);陈璐璐(华中科技大学同济医学院附属协和医院);陈宏(南方医科大学珠江医院);杨涛(南京医科大学第一附属医院);高蕾莉(北京大学人民医院);曹筱佩(中山大学附属第一医院);薛耀明(南方医科大学南方医院)

参 考 文 献

[1] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369: m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.

[2] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24):2515-2523. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.

[3] Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemc control on future complications (The Diabetes & Aging Study) [J]. Diabetes Care, 2019, 42(3): 416-426. DOI: 10.2337/dc17-1144.

[4] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32649-0.

[5] Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, et al. Effects of diet versus gastric bypass on metabolic function in diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(8): 721-732. DOI: 10.1056/NEJMoa2003697.

[6] 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.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.004.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 新诊断2型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(20): 1524-1526. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.20.002.

[9] 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.

[10] Captieux M, Prigge R, Wild S, et al. Defining remission of type 2 diabetes in research studies: a systematic scoping review[J]. PLoS Med, 2020, 17(10): e1003396. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003396.

[11] 许雯, 翁建平. 2型糖尿病缓解定义及标准[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(6): 374-378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.06.002.

[12] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes-5-Year Outcomes[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 641-651. DOI: 10.1056/NEJMoa1600869.

[13] Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al.

- Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9997): 964-973. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00075-6.
- [14] Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2021, In press. DOI: 10.2337/dci21-0034.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [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 multicentre randomised parallel-group trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9626): 1753-1760. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60762-X.
- [19] 李延兵, 曾龙驿, 时立新, 等. 早期强化治疗对不同血糖水平新诊断 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能和预后的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(1):9-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.01.004.
- [20] 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/bmjdr-2016-000270.
- [21] 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.
- [22] Wang H, Kuang J, Xu M, et al. Predictors of long-term glycemic remission after 2-week intensive insulin treatment in newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(6): 2153-2162. DOI: 10.1210/jc.2018-01468.
- [23] Zhang B, Chen YY, Yang ZJ, et al. Improvement in insulin sensitivity following intensive insulin therapy and association of glucagon with long-term diabetes remission [J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(6):1543-1550. DOI: 10.1177/0300060516668433.
- [24] Valensi P, Moura I, Le Magoarou M, et al. Short-term effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on insulin secretion in non-insulin-dependent overweight patients with poor glycaemic control despite maximal oral anti-diabetic treatment[J]. *Diabetes Metab*, 1997, 23(1):51-57.
- [25] 刘娟, Jasmeen Tuladhar, 柯伟健, 等. 短期胰岛素泵强化治疗期间 2 型糖尿病患者胰岛功能变化对预后的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(5):293-298. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.05.005.
- [26] Liu L, Yang S, Liu J, et al. Fasting plasma glucose indicates reversibility of the acute insulin response after short-term intensive insulin therapy in patients with various duration of type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018:9423965. DOI: 10.1155/2018/9423965.
- [27] 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.
- [28] Suzuki T, Takahashi K, Fujiwara D, et al. A reliable serum C-peptide index for the selection of an insulin regimen to achieve good glycemic control in obese patients with type 2 diabetes: an analysis from a short-term study with intensive insulin therapy[J]. *Diabetol Int*, 2016, 7(3): 235-243. DOI: 10.1007/s13340-015-0239-6.
- [29] Fujiwara D, Takahashi K, Suzuki T, et al. Postprandial serum C-peptide value is the optimal index to identify patients with non-obese type 2 diabetes who require multiple daily insulin injection: analysis of C-peptide values before and after short-term intensive insulin therapy[J]. *J Diabetes Investig*, 2013, 4(6):618-625. DOI: 10.1111/jdi.12103.
- [30] 施广德, 许玉芳, 黄文龙, 等. 不同疗程胰岛素泵治疗对口服降糖药失效的糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的保护作用 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2008, 16(11): 658-661. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2008.11.006.
- [31] Hu Y, Li L, Xu Y, et al. Short-term intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes partially restores both insulin sensitivity and β -cell function in subjects with long-term remission[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(8): 1848-1853. DOI: 10.2337/dc10-2105.
- [32] 刘烈华, 许丽娟, 柯伟健, 等. 短程胰岛素强化治疗后二甲双胍联合吡格列酮序贯治疗对新诊断 2 型糖尿病患者的作用 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(9): 696-701. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200224-00096.
- [33] Stein CM, Kramer CK, Zinman B, et al. Clinical predictors and time course of the improvement in β -cell function with short-term intensive insulin therapy in patients with Type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(5): 645-652. DOI: 10.1111/dme.12671.
- [34] Liu L, Liu J, Xu L, et al. Lower mean blood glucose during short-term intensive insulin therapy is associated with long-term glycemic remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: evidence-based recommendations for standardization[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(4):908-916. DOI: 10.1111/jdi.12782.
- [35] Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC, et al. The role of oxidative stress in pancreatic β cell dysfunction in diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1509. DOI: 10.3390/ijms22041509.
- [36] Sachs S, Bastidas-Ponce A, Tritschler S, et al. Targeted pharmacological therapy restores β -cell function for diabetes remission[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(2): 192-209. DOI: 10.1038/s42255-020-0171-3.
- [37] Szabat M, Page MM, Panzhinskiy E, et al. Reduced insulin production relieves endoplasmic reticulum stress and induces β cell proliferation[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 179-193. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.10.016.
- [38] Talchai C, Xuan S, Lin HV, et al. Pancreatic beta cell

- dedifferentiation as a mechanism of diabetic beta cell failure[J]. *Cell*, 2012, 150(6): 1223-1234. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.029.
- [39] Cinti F, Bouchi R, Kim-Muller JY, et al. Evidence of β -cell dedifferentiation in human type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3): 1044-1054. DOI: 10.1210/jc.2015-2860.
- [40] Ishida E, Kim-Muller JY, Accili D. Pair feeding, but not insulin, phloridzin, or rosiglitazone treatment, curtails markers of β -cell dedifferentiation in db/db mice[J]. *Diabetes*, 2017, 66(8): 2092-2101. DOI: 10.2337/db16-1213.
- [41] Wang Z, York NW, Nichols CG, et al. Pancreatic β cell dedifferentiation in diabetes and redifferentiation following insulin therapy[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(5): 872-882. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.03.010.
- [42] Nunez Lopez YO, Retnakaran R, Zinman B, et al. Predicting and understanding the response to short-term intensive insulin therapy in people with early type 2 diabetes[J]. *Mol Metab*, 2019, 20: 63-78. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.11.003.
- [43] Tripathy D, Merovci A, Basu R, et al. Mild physiologic hyperglycemia induces hepatic insulin resistance in healthy normal glucose-tolerant participants[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(7): 2842-2850. DOI: 10.1210/jc.2018-02304.
- [44] O'Brien TP, Jenkins EC, Estes SK, et al. Correcting postprandial hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats with an SGLT2 inhibitor restores glucose effectiveness in the liver and reduces insulin resistance in skeletal muscle [J]. *Diabetes*, 2017, 66(5): 1172-1184. DOI: 10.2337/db16-1410.
- [45] Lu H, Bogdanovic E, Yu Z, et al. Combined hyperglycemia-and hyperinsulinemia-induced insulin resistance in adipocytes is associated with dual signaling defects mediated by PKC- ζ [J]. *Endocrinology*, 2018, 159(4):1658-1677. DOI: 10.1210/en.2017-00312.
- [46] Tang W, Zhang B, Wang H, et al. Improved skeletal muscle energy metabolism relates to the recovery of β cell function by intensive insulin therapy in drug naïve type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(7):e3177. DOI: 10.1002/dmrr.3177.
- [47] Choi H, Kramer CK, Zinman B, et al. Effect of short-term intensive insulin therapy on the incretin response in early type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2019, 45(2):197-200. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.01.003.
- [48] Kramer CK, Zinman B, Choi H, et al. Effect of short-term intensive insulin therapy on post-challenge hyperglucagonemia in early type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8): 2987-2995. DOI: 10.1210/jc.2015-1947.
- [49] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [50] Liu LH, Xu LJ, Ke WJ, et al. Time-in-range during short-term intensive insulin therapy is associated with clinical outcomes in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2020, 69 Suppl 1: 1032P. DOI: 10.2337/db20-1032-P.
- [51] Gu W, Liu Y, Chen Y, et al. Multicentre randomized controlled trial with sensor-augmented pump vs multiple daily injections in hospitalized patients with type 2 diabetes in China: Time to reach target glucose[J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43(4): 359-363. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.12.009.
- [52] Liu FP, Sun MH, Zhao JY, et al. The remission rate of type 2 diabetes outpatients with premixed insulin: the result of a 5-year prospective study[J]. *Horm Metab Res*, 2020, 52(5):316-321. DOI: 10.1055/a-1128-6957.
- [53] 李延兵, 刘娟, 廖志红, 等. 速效胰岛素类似物和可溶性人胰岛素在初诊 2 型糖尿病胰岛素泵治疗中作用的比较[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(35): 2472-2476. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2005.35.008.
- [54] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 中国胰岛素泵治疗指南 (2021 年版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(8): 679-701. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210428-00265.
- [55] Liu L, Ke W, Wan X, et al. Insulin requirement profiles of short-term intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and its association with long-term glycaemic remission[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 108(2): 250-257. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.02.011.
- [56] Yang X, Deng H, Zhang X, et al. Insulin requirement profiles and related factors of insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(11):1506-1513. DOI: 10.1007/s11427-018-9530-3.
- [57] Noh YH, Lee WJ, Kim KA, et al. Insulin requirement profiles of patients with type 2 diabetes after achieving stabilized glycaemic control with short-term continuous subcutaneous insulin infusion[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2010, 12(4):271-281. DOI: 10.1089/dia.2009.0131.
- [58] Xu L, Zhang P, Huang Z, et al. Hypoglycemia during short-term intensive insulin therapy and its association with long-term glycaemic remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 4097469. DOI: 10.1155/2020/4097469.
- [59] Xu L, Wang L, Huang X, et al. Baseline red blood cell distribution width predicts long-term glycaemic remission in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 131:33-41. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.06.019.
- [60] Chen A, Huang Z, Wan X, et al. Attitudes toward diabetes affect maintenance of drug-free remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after short-term continuous subcutaneous insulin infusion treatment[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 474-481. DOI: 10.2337/dc11-1638.
- [61] Liu J, Liu J, Fang D, et al. Fasting plasma glucose after intensive insulin therapy predicted long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients[J]. *Endocr J*, 2013, 60(6): 725-732. DOI: 10.1507/endocr.ej12-0315.
- [62] Liu L, Wan X, Liu J, et al. Increased 1, 5-anhydroglucitol predicts glycaemic remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes treated with short-term intensive insulin therapy[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(9):756-761. DOI: 10.1089/dia.2012.0055.
- [63] Dupuy O, Mayaudon H, Palou M, et al. Optimized transient insulin infusion in uncontrolled type 2 diabetes: evaluation of a pragmatic attitude[J]. *Diabetes Metab*, 2000, 26(5):371-375.
- [64] Yamamoto Y, Takahara M, Yasuda T, et al. Predictive factors for the efficacy of switch to oral hypoglycaemic



- agents in Japanese type 2 diabetic patients with intensive insulin therapy temporarily introduced[J]. *Endocr J*, 2014, 61(9):911-919. DOI: 10.1507/endocrj.14-0011.
- [65] Mu PW, Liu DZ, Lin Y, et al. The postprandial-to-fasting serum c-peptide ratio is a predictor of response to basal insulin-supported oral antidiabetic drug(s) therapy: a retrospective analysis[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(3): 963-971. DOI: 10.1007/s13300-018-0404-6.
- [66] Li FF, Liu BL, Yin GP, et al. Metformin add-on continuous subcutaneous insulin infusion on precise insulin doses in patients with type 2 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9713. DOI: 10.1038/s41598-018-27950-9.
- [67] Hakoshima M, Yanai H, Kakuta K, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce prandial insulin doses in type 2 diabetic patients treated with the intensive insulin therapy[J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(6): 493-498. DOI: 10.14740/jocmr3392w.
- [68] Li LQ, Yao MY, Ma JX, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion combined with liraglutide reduced glycemic variability and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a study based on the flash glucose monitoring system[J]. *Endocr J*, 2019, 66(10): 871-880. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0016.
- [69] Huang Z, Wan X, Liu J, et al. Short-term continuous subcutaneous insulin infusion combined with insulin sensitizers rosiglitazone, metformin, or antioxidant alpha-lipoic acid in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15(10): 859-869.
- [70] Ke W, Liu L, Liu J, et al. Effects of liraglutide combined with short-term continuous subcutaneous insulin infusion on glycemic control and beta cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a pilot study[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:6839735. DOI: 10.1155/2016/6839735.
- [71] Retnakaran R, Choi H, Ye C, et al. Two-year trial of intermittent insulin therapy vs metformin for the preservation of β -cell function after initial short-term intensive insulin induction in early type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(6): 1399-1407. DOI: 10.1111/dom.13236.
- [72] Retnakaran R, Kramer CK, Choi H, et al. Liraglutide and the preservation of pancreatic β -cell function in early type 2 diabetes: the LIBRA trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(12):3270-3278. DOI: 10.2337/dc14-0893.
- [73] Shi X, Shi Y, Chen N, et al. Effect of exenatide after short-time intensive insulin therapy on glycaemic remission maintenance in type 2 diabetes patients: a randomized controlled trial[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):2383. DOI: 10.1038/s41598-017-02631-1.
- [74] Liu J, Jiang X, Xu B, et al. Efficacy and safety of basal insulin-based treatment versus twice-daily premixed insulin after short-term intensive insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in China: study protocol for a randomized controlled trial (BEYOND V)[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(4): 1675-1687. DOI: 10.1007/s12325-020-01265-6.
- [75] 杨彩娟, 黄启亚, 钟国权, 等. 新诊断 2 型糖尿病早期胰岛素强化治疗后三种治疗方案对胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗的影响[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(10):613-617. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.10.009.
- [76] 王利, 杨亚锋. 新诊断 2 型糖尿病患者胰岛素强化治疗后应用不同药物治疗方案临床疗效对比研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(10):728-731.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华糖尿病杂志》荣获“百种中国杰出学术期刊”等殊荣

2020 年 12 月 29 日, 中国科学技术信息研究所于北京线上召开了“2020 年中国科技论文统计结果发布会”。《中华糖尿病杂志》喜获多项殊荣, 荣获“百种中国杰出学术期刊”和“第五届中国精品科技期刊”。

《中华糖尿病杂志》于 2009 年由中华医学会创办, 是中华医学会糖尿病分会的会刊和学术窗口。杂志依托中华医学会百年的办刊经验, 秉承严谨的治学态度和客观的学术导向, 以广大糖尿病相关医务工作者及科研人员为读者对象, 及时报道糖尿病研究领域的重大成果, 全面介绍新观点、新进展、新指南、新技术, 切实加强学术交流, 积极开展学术争鸣, 为有效提高我国糖尿病的诊治水平打造一个良

好平台。《中华糖尿病杂志》是中国科技论文统计源核心期刊, 中国科学引文数据库 (CSCD) 来源期刊, 被中文核心期刊要目总览 (北大核心) 收录; 同时被美国“化学文摘”、Scopus 数据库等收录。今后, 我们会脚踏实地的继续为读者、作者服务, 努力搭建国内优质糖尿病专业学术交流平台, 秉承为中国读者服务的初衷矢志不渝, 报道范围涵盖读者关心的全部问题, 优先发表各类有争鸣的文章。衷心感谢编委会全体专家的正确引领、学术把关和精心指导! 衷心感谢作者读者关心、支持和厚爱!

本刊编辑部