

代谢手术对亚洲 2 型糖尿病患者 胰岛功能的影响

曹耀权 汤海波 朱晒红 朱利勇

中南大学湘雅三医院减重代谢外科,长沙 410013

通信作者:朱利勇,Email:zly8128@csu.edu.cn

【摘要】 2 型糖尿病(T2DM)是当前备受瞩目的全球性公共卫生问题,在亚洲地区尤为突出。发病年龄小、体质指数(BMI)低以及早期出现胰岛功能缺陷是亚洲 T2DM 患者的特征。代谢手术已经成为 T2DM 的标准治疗手段,其可通过调节能量稳态和降低体脂质量等多种机制显著改善 T2DM。事实上,胰岛功能的恢复在 T2DM 的缓解过程中同样发挥着不可或缺的作用。代谢手术后,亚洲 T2DM 患者的胰岛功能显著改善,其短期及长期效果均已获得验证。不仅如此,胰岛功能还是代谢手术前进行患者选择的重要依据和参考指标。代谢手术后胰岛功能改善的机制尚不明确,但术后胃肠道的解剖改变所致的胰高血糖素样肽-1、抑胃肽、酪酪肽、胃饥饿素及胆囊收缩素等激素的变化可能参与其中。笔者分析了目前针对代谢手术对亚洲低 BMI T2DM 患者胰岛功能的影响及其机制的回顾性和前瞻性研究,总结了关于代谢手术改善亚洲低 BMI T2DM 患者胰岛功能的临床证据,并探讨其内在机制。这对于实现代谢手术的个性化、精准化治疗,进一步提高其临床效益具有重要意义。

【关键词】 2 型糖尿病; 代谢手术; 体质指数,低; 胰岛功能

基金项目:湖南省自然科学基金项目(2021JJ31039)

Effects of metabolic surgery on islet function in Asian patients with type 2 diabetes

Cao Yaoquan, Tang Haibo, Zhu Shaihong, Zhu Liyong

Department of Bariatric and Metabolic Surgery, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China

Corresponding author: Zhu Liyong, Email: zly8128@csu.edu.cn

【Abstract】 Type 2 diabetes is a high-profile global public health problem, particularly in Asia. The young age of onset, low body mass index, and early appearance of pancreatic islet dysfunction are characteristics of Asian patients with T2DM. Metabolic surgery has become the standard treatment for T2DM patients and can significantly improve T2DM through a variety of mechanisms including modulation of energy homeostasis and reduction of body fat mass. Indeed, restoration of islet function also plays an integral role in the remission of T2DM. After metabolic surgery, islet function in Asian T2DM patients has improved significantly, with proven short-term and long-term effects. In addition, islet function is an important criterion and reference for patient selection prior to metabolic surgery. The mechanism of islet function improvement after metabolic surgery is not clear, but postoperative anatomical changes in the gastrointestinal tract leading to a number of hormonal changes seem to be the potential cause, including glucagon-like peptide-1, gastric inhibitory polypeptide, peptide YY, ghrelin, and cholecystokinin. The authors analyzed the current retrospective and prospective studies on the effect of metabolic surgery on the islet function of Asian T2DM patients with a low BMI and its mechanism, summarized the clinical evidence that metabolic surgery improved islet function in Asian T2DM patients with a low BMI, and discussed its

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220712-00305

收稿日期 2022-07-12 本文编辑 万晓梅

引用本文:曹耀权,汤海波,朱晒红,等.代谢手术对亚洲 2 型糖尿病患者胰岛功能的影响[J].中华胃肠外科杂志,2022,25(10):892-898. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220712-00305.



underlying mechanism. It is of great significance for realizing personalized and precise treatment of metabolic surgery and further improving its clinical benefits.

【Key words】 Type 2 diabetes; Metabolic surgery; Body mass index, low; Islet function

Fund program: Project of Natural Science Foundation of Hunan Province (2021JJ31039)

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)目前在全球都备受关注,糖尿病已经成为全球第九大死亡原因^[1]。2021年,国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)估计全球有 5.37 亿糖尿病患者,并预计将在 2030 年和 2045 年分别达到 6.43 亿和 7.83 亿^[2]。其中,75% 的糖尿病患者生活在低中收入国家,60% 以上生活在亚洲,几乎 1/3 在中国。由于快速和持续的社会经济转型,亚洲的 T2DM 患病率急剧增长,并可能进一步上升^[3]。

最初,代谢手术改善 T2DM 和胰岛功能的益处可能只是一个微妙或偶然的发现,但经过几十年的发展,代谢手术治疗 T2DM 的有效性和安全性已经得到充分验证。2016 年,第二届糖尿病外科峰会将手术纳入 T2DM 治疗流程中,建议 T2DM 控制不力、体质指数(body mass index, BMI)为 30.0~34.9 kg/m² 的患者考虑手术治疗;对于亚洲患者, BMI 阈值应在此基础上再降低 2.5 kg/m²。新指南已经得到了全球 53 个糖尿病和外科协会的正式认可^[4]。《中国肥胖及 2 型糖尿病外科治疗指南(2019 版)》也将 25 kg/m² ≤ BMI < 27.5 kg/m², 经改变生活方式和药物治疗难以控制血糖,且至少符合 2 项代谢综合征组分,或存在合并症的 T2DM 患者列入了代谢外科手术适应证^[5]。

代谢手术对于 T2DM 的疗效有目共睹,其从热量限制、体脂改变以及胰岛功能改善等多个方面使患者获益。其中,胰岛功能损伤是亚洲 T2DM 患者重要的病理机制,其功能改善则是代谢手术后 T2DM 缓解的关键因素。然而,代谢手术对亚洲 T2DM 患者胰岛功能的影响及其机制尚不明确。因此,本文将从以下三个方面分别进行阐述。

一、亚洲 2 型糖尿病特征

胰岛素分泌障碍和胰岛素抵抗是 T2DM 病理生理学中的关键因素^[6-7]。胰岛素由胰腺 β 细胞分泌,其可应对血糖浓度的上升。第一阶段的胰岛素释放在血糖水平开始上升后的 2~4 min 达到高峰,并在 10~15 min 后急剧下降,而第二阶段的胰岛素释放则较为缓慢,在血糖水平开始上升后的 2~3 h 达到稳定状态。在胰岛素抵抗的条件下,β 细胞受到刺激时,比在正常胰岛素敏感性条件下需要分泌

更多的胰岛素^[8]。胰岛素分泌不足,特别是在胰岛素抵抗、糖脂毒性和与肥胖相关性炎症反应的情况下,会导致高血糖甚至 T2DM 的发生^[9]。

与西方国家相比,亚洲的 T2DM 患者具备一些独特的临床病理特征,包括诊断年龄更小、更低的 BMI 以及 β 细胞衰竭的可能性更大^[10-12]。亚洲 T2DM 患者的 BMI 低于西方人群,这表明, BMI 与脂肪的关系在不同人群中可能不同,与欧洲人相比,亚洲人在相同的 BMI 下有更高的身体脂肪比例^[11, 13-14]。在中国和其他亚洲人群中,β 细胞功能障碍被证明是患 T2DM 的主要危险因素^[15]。在胰岛素抵抗增加的情况下会出现早期 β 细胞衰竭。这一理念在一项纳入 5 749 名白人公务员和 230 名亚裔公务员的前瞻性研究中得到证实,在这个队列中,亚裔的胰岛素敏感性指数(homeostatic model assessment for insulin sensitivity, HOMA-IS)低于白人,且两组受试者的胰岛素敏感性都随着年龄的增长而下降。然而,亚裔的 β 细胞功能指数(homeostatic model assessment for beta-cell function, HOMA-β)比白人早 15 年左右达到峰值^[16]。该研究还发现,白人的空腹血糖水平保持稳定,但亚裔的空腹血糖水平随着时间的推移呈线性增长,这表明补偿性胰岛素分泌不足以克服胰岛素抵抗^[16]。出现这种差异的部分原因可能是亚裔与白人相比,饮食模式不太健康,社会经济地位较低^[16]。

与此同时,亚洲,尤其是中国 T2DM 患者还表现为渐进性的 β 细胞衰竭。在 MASALA 和 MESA 队列中, HOMA-β 在 60 岁以前的成年期急剧下降, 60 岁以后下降幅度较小,所有年龄段的胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)都在稳步下降^[17]。在一项系统回顾研究中,东亚人(这里定义为来自中国、日本或韩国的民族)对胰岛素有较高的敏感性,但其分泌胰岛素的先天能力却非常有限^[18]。这种有限的能力意味着即使胰岛素的分泌少量减少(例如老化或 β 细胞耗竭),也会导致 T2DM 的发生。

二、亚洲 T2DM 患者代谢手术后的胰岛功能改善及其重要性

胰岛功能损伤在亚洲 T2DM 患者的病理生理学机制中起着至关重要的作用,而在代谢手术缓解

T2DM 的过程中,胰岛功能获得了显著改善,并发挥着不可或缺的作用。此外,胰岛功能也是代谢手术前进行患者选择的重要依据和参考指标。

1. 代谢手术在亚洲低 BMI T2DM 患者中的疗效:许多研究报道显示,亚洲低 BMI T2DM 患者在代谢手术后,T2DM 得到明显缓解。一项中国的研究对 I 度肥胖与 II~III 度肥胖患者行 Roux-en-Y 胃旁路术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)后 3 年的结果进行比较,结果发现,两组患者 T2DM 缓解率(55.6% 比 64.3%)和并发症发生率(3.4% 比 2.2%)比较,差异无统计学意义,这证明 RYGB 手术对中国 I 度肥胖的 T2DM 患者是安全、可行和有效的^[19]。笔者所在中心研究结果显示,BMI ≥ 27.5 kg/m²组与 BMI < 27.5 kg/m²组的 T2DM 患者 RYGB 术后 2 年临床完全缓解率比较,差异无统计学意义(52.63% 比 35.00%, $P=0.117$)^[20]。本中心还对 BMI < 30 kg/m²的亚洲 T2DM 患者进行了文献综述和 Meta 分析,共纳入了 12 项研究,发现在此类人群中,代谢手术可以显著降低 BMI、控制血糖血脂和改善 β 细胞功能^[21]。

2. 代谢手术改善亚洲低 BMI 的 T2DM 患者胰岛功能的表现:代谢手术后胰岛功能的改善也已在亚洲多国的研究中得到报道。2014 年一项针对韩国非病态肥胖 T2DM 患者的研究发现,单吻合口胃旁路术后 1 个月平均糖化血红蛋白(HbA1c)水平下降了(1.6% $\pm$ 2.0%),口服葡萄糖刺激的胰岛素水平增加,T2DM 和胰岛素分泌能力明显改善^[22]。另一项研究调查了 15 例 BMI < 30 kg/m²的亚洲 T2DM 患者接受 RYGB 后的疗效,结果显示:RYGB 术后两年,7 例患者在不用药的情况下达到了 HbA1c $< 6.5\%$ 的治疗目标,口服葡萄糖耐量试验中的胰岛素分泌反应也明显恢复,其他病例也显示出血糖控制的改善;且 β 细胞功能的改善是决定 BMI < 30 kg/m²的亚洲 T2DM 患者 RYGB 术后长期抗 T2DM 的重要因素^[23]。一项来自中国的前瞻性队列研究证实,减重代谢手术后 3 年,代表胰岛素分泌的血清 c 肽、胰岛素敏感性和糖代谢平衡均得到显著改善^[24]。以上研究充分证实了代谢手术在中短期内对于胰岛功能改善的效果。本中心对 BMI < 32.5 kg/m²的中国 T2DM 患者进行了一项 6 年的随访研究,结果显示,口服葡萄糖耐量试验结果及 HbA1c 在术后 6 年时仍有显著改善^[25]。这证实了代谢手术对于胰岛功能改善的长期效果。

3. 胰岛功能在预测亚洲 T2DM 患者代谢手术

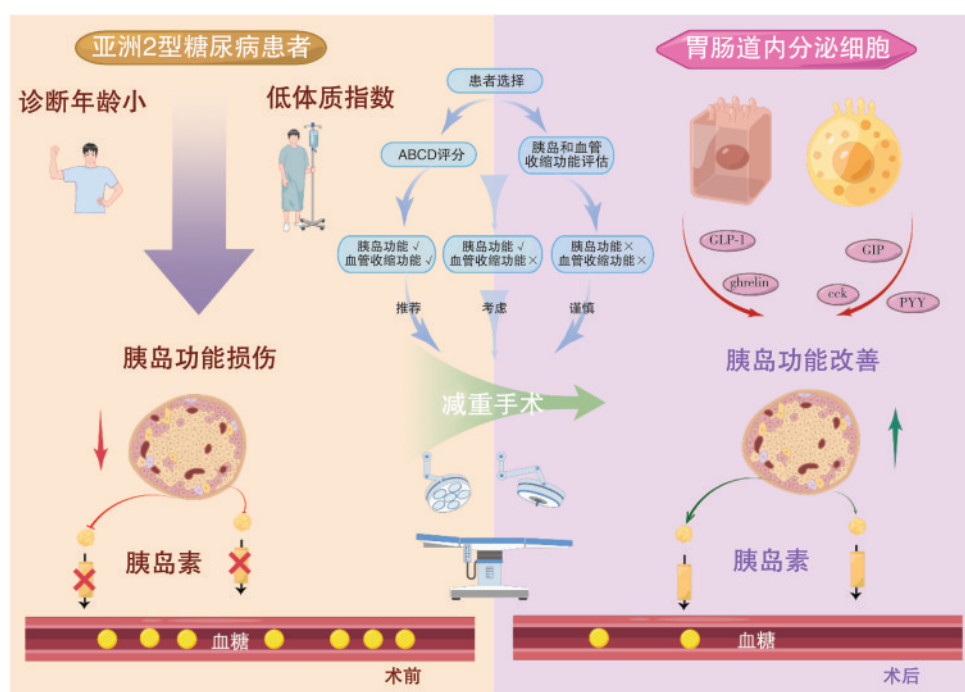
后疗效中的应用:在亚洲 T2DM 患者对代谢手术的反应中, β 细胞功能的重要性也体现在对 T2DM 缓解的预测上。目前,针对亚洲 T2DM 患者的预测模型包括 ABCD 评分、MDR 评分和 ABID 评分等,其中都包含一些衡量 T2DM 严重程度的指标,如空腹 C 肽、胰岛素使用情况和 HOMA- β 等^[26-28]。这些指标已被反复证明是手术后 T2DM 结果的独立预测因素^[29-30]。代谢手术前 β 细胞功能的损害程度反映了手术后 T2DM 的缓解率,这说明了改善胰岛素分泌对调节手术效果的重要性。

三、代谢手术后 T2DM 和胰岛功能改善的机制

代谢手术后 T2DM 和胰岛功能改善的机制尚不明确,能量稳态和体脂质量的变化已经被认为是解释这一现象的主要机制^[31-32]。但大量的研究指出,一些胃肠激素的变化似乎也参与其中。这些激素大多与手术后胃肠道的解剖改变有关,包括胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)^[33]、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(gastric inhibitory polypeptide, GIP)^[34]、酪酪肽(peptide yy, PYY)^[35]和胃饥饿素(ghrelin)^[36]及胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)^[37]等,见图 1。

1. 代谢手术后 GLP-1 的分泌:LRYGB 和 LSG 后快速的食物转运对胃肠道激素的分泌有巨大的影响,这两种手术都会使餐后 GLP-1 释放显著增加。相比术前的餐后 GLP-1 水平升高 2 倍左右,术后该肽会增加到基础浓度的 10 倍或更高^[38-39]。手术后 GLP-1 的增加可能是营养物质更迅速地进入肠道所致^[40-41]。GLP-1 主要由肠道 L 细胞产生,这些细胞在肠道上部分布较少,但在回肠和结肠的密度最高。然而,这种分布在代谢手术后会被改变。在 LRYGB 手术后,密集的 L 细胞群开始出现在小肠的 Roux 段,即空肠中部与胃袋吻合的部分。而在 LSG 手术后,L 细胞在空肠上部的密度更大^[42]。因此,不同的代谢术式也伴随着肠道内分泌细胞重新不同方式的分布,但不论何种分布都导致了 GLP-1 分泌的增加。

LRYGB 术后肠促胰岛素效应增强,这种作用在很大程度上归因于 GLP-1 的升高^[43-44]。LRYGB 组与未手术对照组比较,两组间受血糖刺激的胰岛素分泌是相似的,然而,LRYGB 组口服葡萄糖后的胰岛素释放也显著增加;与胃肠道完整、血浆 GLP-1 浓度明显较低的对照组相比,GLP-1 受体阻断导致手术后受试者的胰岛素分泌减少 2~3 倍^[45]。



注: ABCD 评分: A(年龄, age)、B(体质指数, BMI)、C(C 肽, 评估胰岛功能)和 D(病程, duration); GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; GIP: 抑胃肽; PYY: 酪酪肽; ghrelin: 胃饥饿素; CCK: 胆囊收缩素

图1 代谢手术对亚洲2型糖尿病患者胰岛功能的影响(曹耀权使用Figdraw绘制)

这表明, LRYGB 术后较高的餐后胰岛素分泌与 GLP-1 对 β 细胞功能的增强作用有关。

LRYGB 手术患者餐后 GLP-1 升高, 且 GLP-1 刺激的胰岛素分泌效应也得到增强, 那么这些效应是否可以解释术后患者血糖调节的巨大改善呢? 事实并非如此。有研究表明, 饮食诱导的 GLP-1 在 LRYGB 或 LSG 术后 T2DM 缓解与未缓解或复发的患者中差异没有统计学意义^[46-47]。此外, 还有研究在糖耐量试验中, 对比了使用与不使用 GLP-1 受体阻断剂的情况下, GLP-1 对手术后血糖控制的影响, 结果表明血糖差异并不大^[48-49]。术后使用 GLP-1 受体阻断剂对葡萄糖稳态的影响十分有限, 表明 GLP-1 信号并不是改善 T2DM 的主要机制。虽然 GLP-1 似乎不能解释 T2DM 患者术后更大的糖耐量, 但它确实显著促进了 LRYGB 或 LSG 术后胰岛素分泌的增加。T2DM 患者在 LRYGB 术后服用 GLP-1 受体阻断剂, 其餐后胰岛素水平都不同程度地下降^[48-49]。在接受 LRYGB 的非 T2DM 受试者中也有类似的发现^[45]。总之, 在 GLP-1 受体阻滞剂的作用下, 代谢手术后患者存在着相悖的反应, 一方面胰岛素分泌减少; 另一方面, 急性血糖调节却仍然保持稳定。对于这种现象有两种可能的解释, 一

是手术后葡萄糖的处置与血清胰岛素并不呈线性函数关系, 二是存在着独立于 β 细胞分泌的维持体内糖代谢平衡的代偿机制。

2. 代谢手术后 GIP 的分泌: 值得注意的是, 代谢手术后 GIP 的分泌仍然是一个有争议的问题。据报道, 在 LRYGB 受试者中, 餐后 GIP 水平有增有减, 也有的保持不变^[43,50-51]。大多数产生和释放 GIP 的 k 细胞位于十二指肠和空肠上部, 这些区域在 LRYGB 中都被旷置。然而, 在手术后通过胃造口管接受补充营养的受试者中, 无论测试餐是在残胃中通过胆胰支进入共同通道, 还是直接口服通过营养支进入共同通道, GIP 反应都是相似的^[52]。这些发现表明, 在小肠中有足够的 k 细胞分布来维持 GIP 的释放, 事实上, 这些细胞在 LRYGB 术后 10~12 个月的吻合口周围空肠黏膜中增加^[53-54]。LRYGB 术后的患者与正常人的 GIP 分泌量相差无几, 与 GLP-1 相比, 这些变化微乎其微。

相较于 LRYGB, 有关 LSG 术后 GIP 分泌的研究较少。因为 GIP 的分泌与肠道葡萄糖输送互为线性函数关系^[40]。随着 LSG 患者的营养物质进入肠道的速度增加, 其 GIP 餐前水平理应会更高。然而, 现有的研究并不支持这一假设, 在大多数手术后的受试者中, GIP 的分泌与术前或未手术的受试者相比没有

变化^[50,55]。而胆胰分流术(biliopancreatic diversion, BPD)后的患者餐后 GIP 分泌减少^[56-57]。

不仅代谢手术后 GIP 的分泌量是增是减尚不确定,α 细胞和 β 细胞上的 GIP 受体在术后患者中调节胰岛功能的作用也不甚明了。此类研究的缺乏是解释 T2DM 患者胰岛素分泌变化的最大障碍。研究表明,在 T2DM 患者中,GIP 对 β 细胞几乎完全没有刺激作用^[58-60]。但通过胰岛素治疗改善 HbA1c 可以恢复 β 细胞对 GIP 的敏感性,增强其肠促胰岛素效应^[60-62]。GIP 的这种可逆反应,说明了至少手术部分的影响是由 GIP 介导的。

3. 影响胰岛功能的其他激素:代谢手术时其他一些促进胰岛素分泌的激素也存在不同程度的调节。尽管这些激素都没有像 GLP-1 被研究得那么透彻,但它们值得一提,因为可以提供关于代谢手术如何影响胰岛功能的全面概述。胃泌素在 LRYGB 术后分泌减少,而在 LSG 术后分泌增加^[63-64]。在 LSG 和 LRYGB 后,PYY 和 CCK 的分泌增加^[37,65]。LRYGB 术后的餐后胰腺多肽和生长抑素没有变化^[64]。而空腹胰腺多肽和生长抑素在 LRYGB 和 LSG 术后都有所下降^[63]。而 ghrelin 含量在 LSG 术后患者的血液中降低^[66]。目前,这些激素的生理学作用并没有明确,代谢手术后它们的影响尚且未知。

四、结语

在过去的 20 年里,代谢手术的临床应用急剧增加。投身于减重代谢外科的外科医生数量也不断增加,手术程序得到改进和标准化,医疗保健政策对手术接受程度有所提高。与此同时,代谢手术相关研究的深度和质量也日益优化,其中大部分工作都在探讨代谢手术对 T2DM 的影响,在理解手术改善胰岛功能机制的生理学基础方面也取得了日新月异的进展。

外科手术快速降低 T2DM 高血糖的巨大效果,是临床医学中最显著的代谢变化之一。虽然减少热量消耗和负能量平衡,在导致 T2DM 缓解的过程中发挥着重要作用,但本文中所总结的证据已经确切表明,手术会改善胰岛功能,从而缓解 T2DM。了解代谢手术是如何改善胰岛功能,从而增加葡萄糖清除率,是临床研究的一个重要领域。虽然目前仍处于早期研究阶段,但这一领域的研究潜力巨大,未来应针对该手术影响的特定机制进行更大规模、更有力的研究。这或许是代谢手术相关研究领域的下一簇星星之火。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018,14(2):88-98. DOI:10.1038/nrendo.2017.151.
- [2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [M]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
- [3] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014,103(2):137-149. DOI:10.1016/j.diabres.2013.11.002.
- [4] Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by International Diabetes Organizations[J]. Diabetes Care, 2016,39(6):861-877. DOI: 10.2337/dc16-0236.
- [5] 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组,中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会.中国肥胖及 2 型糖尿病外科治疗指南(2019 版)[J].中国实用外科杂志,2019,39(4):301-306. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.04.01.
- [6] Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2003,46(1):3-19. DOI: 10.1007/s00125-002-1009-0.
- [7] Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Invest, 1999,104(6):787-794. DOI:10.1172/JCI7231.
- [8] Gerich JE. Is reduced first-phase insulin release the earliest detectable abnormality in individuals destined to develop type 2 diabetes? [J]. Diabetes, 2002,51 Suppl 1: S117-S121. DOI:10.2337/diabetes.51.2007.s117.
- [9] Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function[J]. Diabetes, 1993,42(11):1663-1672. DOI:10.2337/diab.42.11.1663.
- [10] Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes[J]. Diabetes Care, 2011,34(6):1249-1257. DOI: 10.2337/dc11-0442.
- [11] Ma RC, Chan JC. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States[J]. Ann N Y Acad Sci, 2013,1281(1): 64-91. DOI:10.1111/nyas.12098.
- [12] Gujral UP, Narayan K. Diabetes in normal-weight individuals: high susceptibility in nonwhite populations [J]. Diabetes Care, 2019,42(12):2164-2166. DOI:10.2337/dci19-0046.
- [13] Ma RC, Lin X, Jia W. Causes of type 2 diabetes in China[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014,2(12):980-991. DOI:10.1016/S2213-8587(14)70145-7.
- [14] Chan JC, Zhang Y, Ning G. Diabetes in China: a societal solution for a personal challenge[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014,2(12):969-979. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70144-5.
- [15] Holman RR, Clark A, Rorsman P. β -cell secretory dysfunction: a key cause of type 2 diabetes[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020,8(5):370. DOI:10.1016/S2213-

- 8587(20)30119-4.
- [16] Ikehara S, Tabák AG, Akbaraly TN, et al. Age trajectories of glycaemic traits in non-diabetic South Asian and white individuals: the Whitehall II cohort study[J]. *Diabetologia*, 2015,58(3):534-542. DOI:10.1007/s00125-014-3448-9.
- [17] Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Understanding the high prevalence of diabetes in U.S. south Asians compared with four racial/ethnic groups: the MASALA and MESA studies[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6): 1621-1628. DOI:10.2337/dc13-2656.
- [18] Kodama K, Tojjar D, Yamada S, et al. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(6): 1789-1796. DOI: 10.2337/dc12-1235.
- [19] Du X, Fu XH, Shi L, et al. Effects of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on Chinese type 2 diabetes mellitus patients with different levels of obesity: outcomes after 3 years' follow-up[J]. *Obes Surg*, 2018,28(3):702-711. DOI: 10.1007/s11695-017-2903-3.
- [20] Wang G, Zhu L, Li W, et al. Can low BMI Chinese patients with type 2 diabetes benefit from laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery? [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2016, 12(10):1890-1895. DOI:10.1016/j.soard.2016.06.005.
- [21] Ji G, Li P, Li W, et al. The effect of bariatric surgery on Asian patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index $<30 \text{ kg/m}^2$: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obes Surg*, 2019, 29(8): 2492-2502. DOI: 10.1007/s11695-019-03861-0.
- [22] Kim MJ, Park HK, Byun DW, et al. Incretin levels 1 month after laparoscopic single anastomosis gastric bypass surgery in non-morbid obese type 2 diabetes patients[J]. *Asian J Surg*, 2014, 37(3): 130-137. DOI: 10.1016/j.asjsur.2013.09.008.
- [23] Kwon O, Lee YJ, Yu JH, et al. The recovery of Beta-cell function is critical for antidiabetic outcomes of gastric bypass in Asian subjects with type 2 diabetes and a body mass index below 30[J]. *Obes Surg*, 2017,27(2):541-544. DOI:10.1007/s11695-016-2455-y.
- [24] Mazidi M, Gao HK, Li L, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass on insulin secretion and sensitivity, glucose homeostasis, and diabetic control: a prospective cohort study in Chinese patients[J]. *Surgery*, 2017,161(5):1423-1429. DOI:10.1016/j.surg.2016.11.027.
- [25] Ji G, Li W, Li P, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass for patients with type 2 diabetes mellitus and a BMI $<32.5 \text{ kg/m}^2$: a 6-year study in Chinese patients[J]. *Obes Surg*, 2020,30(7):2631-2636. DOI:10.1007/s11695-020-04534-z.
- [26] Lee WJ, Hur KY, Lakdawala M, et al. Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2013, 9(3): 379-384. DOI:10.1016/j.soard.2012.07.015.
- [27] Moh MC, Cheng A, Tan CH, et al. Metabolic surgery diabetes remission (MDR) Score: a new preoperative scoring system for predicting type 2 diabetes remission at 1 year after metabolic surgery in the Singapore Multi-ethnic Asian Setting[J]. *Obes Surg*, 2020, 30(9): 3387-3393. DOI:10.1007/s11695-020-04576-3.
- [28] Yu Z, Li W, Sun X, et al. Predictors of type 2 diabetes mellitus remission after metabolic surgery in Asian patients with a BMI $<32.5 \text{ kg/m}^2$ [J]. *Obes Surg*, 2021, 31(9):4125-4133. DOI:10.1007/s11695-021-05544-1.
- [29] Zhao L, Li W, Su Z, et al. Preoperative fasting C-peptide predicts type 2 diabetes mellitus remission in low-BMI Chinese patients after Roux-en-Y gastric bypass[J]. *J Gastrointest Surg*, 2018,22(10):1672-1678. DOI:10.1007/s11605-018-3818-6.
- [30] Liang H, Cao Q, Liu H, et al. The predictive factors for diabetic remission in Chinese patients with BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ and BMI $<30 \text{ kg/m}^2$ are different[J]. *Obes Surg*, 2018, 28(7):1943-1949. DOI:10.1007/s11695-017-3106-7.
- [31] Heneghan HM, Nissen S, Schauer PR. Gastrointestinal surgery for obesity and diabetes: weight loss and control of hyperglycemia[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(6): 579-587. DOI:10.1007/s11883-012-0285-5.
- [32] Miras AD, le Roux CW. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(10): 575-584. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.119.
- [33] Larraufie P, Roberts GP, McGavigan AK, et al. Important role of the GLP-1 axis for glucose homeostasis after bariatric surgery[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(6): 1399-1408.e6. DOI:10.1016/j.celrep.2019.01.047.
- [34] Honka H, Koffert J, Kauhanen S, et al. Liver blood dynamics after bariatric surgery: the effects of mixed-meal test and incretin infusions[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(7):888-896. DOI:10.1530/EC-18-0234.
- [35] Camacho-Ramírez A, Prada-Oliveira JA, Ribelles-García A, et al. The leading role of peptide tyrosine tyrosine in glycemic control after Roux-en-Y gastric bypass in rats[J]. *Obes Surg*, 2020, 30(2): 697-706. DOI: 10.1007/s11695-019-04239-y.
- [36] Goitein D, Lederfein D, Tzioni R, et al. Mapping of ghrelin gene expression and cell distribution in the stomach of morbidly obese patients—a possible guide for efficient sleeve gastrectomy construction[J]. *Obes Surg*, 2012, 22(4):617-622. DOI:10.1007/s11695-011-0585-9.
- [37] Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial[J]. *Obes Surg*, 2012,22(5):740-748. DOI: 10.1007/s11695-012-0622-3.
- [38] Dirksen C, Bojsen-Møller KN, Jørgensen NB, et al. Exaggerated release and preserved insulinotropic action of glucagon-like peptide-1 underlie insulin hypersecretion in glucose-tolerant individuals after Roux-en-Y gastric bypass [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(12): 2679-2687. DOI: 10.1007/s00125-013-3055-1.
- [39] Chambers AP, Jessen L, Ryan KK, et al. Weight-independent changes in blood glucose homeostasis after gastric bypass or vertical sleeve gastrectomy in rats[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(3): 950-958. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.050.
- [40] Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, et al. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans[J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(1):92-103. DOI:10.1172/JCI118411.
- [41] O'Donovan DG, Doran S, Feinle-Bisset C, et al. Effect of variations in small intestinal glucose delivery on plasma glucose, insulin, and incretin hormones in healthy subjects and type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,

- 2004;89(7):3431-3435. DOI:10.1210/jc.2004-0334.
- [42] Cavin JB, Couvelard A, Lebtahi R, et al. Differences in alimentary glucose absorption and intestinal disposal of blood glucose after Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(2): 454-464. DOI:10.1053/j.gastro.2015.10.009.
- [43] Laferrère B, Heshka S, Wang K, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(7): 1709-1716. DOI: 10.2337/dc06-1549.
- [44] Fellici AC, Lambert G, Lima MM, et al. Surgical treatment of type 2 diabetes in subjects with mild obesity: mechanisms underlying metabolic improvements[J]. *Obes Surg*, 2015, 25(1):36-44. DOI:10.1007/s11695-014-1377-9.
- [45] Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans[J]. *Diabetes*, 2011, 60(9): 2308-2314. DOI:10.2337/db11-0203.
- [46] Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, et al. GLP-1 and the long-term outcome of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery in morbidly obese subjects[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(5):894-899. DOI:10.1097/SLA.0b013e31826b8603.
- [47] Jiménez A, Mari A, Casamitjana R, et al. GLP-1 and glucose tolerance after sleeve gastrectomy in morbidly obese subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10): 3372-3377. DOI:10.2337/db14-0357.
- [48] Jiménez A, Casamitjana R, Viaplana-Masclans J, et al. GLP-1 action and glucose tolerance in subjects with remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(7):2062-2069. DOI: 10.2337/dc12-1535.
- [49] Jørgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Møller KN, et al. Exaggerated glucagon-like peptide 1 response is important for improved β -cell function and glucose tolerance after Roux-en-Y gastric bypass in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2013, 62(9):3044-3052. DOI: 10.2337/db13-0022.
- [50] Mallipedhi A, Prior SL, Barry JD, et al. Temporal changes in glucose homeostasis and incretin hormone response at 1 and 6 months after laparoscopic sleeve gastrectomy[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2014, 10(5):860-869. DOI:10.1016/j.soard.2014.02.038.
- [51] Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2479-2485. DOI:10.1210/jc.2007-2851.
- [52] Pournaras DJ, Aasheim ET, Bueter M, et al. Effect of bypassing the proximal gut on gut hormones involved with glycemic control and weight loss[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2012, 8(4):371-374. DOI:10.1016/j.soard.2012.01.021.
- [53] Nergård BJ, Lindqvist A, Gislason HG, et al. Mucosal glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide cell numbers in the super-obese human foregut after gastric bypass[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2015, 11(6): 1237-1246. DOI: 10.1016/j.soard.2015.03.021.
- [54] Rhee NA, Wahlgren CD, Pedersen J, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on the distribution and hormone expression of small-intestinal enteroendocrine cells in obese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(10): 2254-2258. DOI: 10.1007/s00125-015-3696-3.
- [55] Nosso G, Griffo E, Cotugno M, et al. Comparative effects of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on glucose homeostasis and incretin hormones in obese type 2 diabetic patients: a one-year prospective study[J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48(5): 312-317. DOI: 10.1055/s-0041-111505.
- [56] Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery[J]. *Diabetes*, 2006, 55(7): 2025-2031. DOI:10.2337/db06-0068.
- [57] Previti E, Salinari S, Bertuzzi A, et al. Glycemic control after metabolic surgery: a Granger causality and graph analysis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 313(5): E622-E630. DOI:10.1152/ajpendo.00042.2017.
- [58] Meier JJ, Hücking K, Holst JJ, et al. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2001, 50(11): 2497-2504. DOI: 10.2337/diabetes.50.11.2497.
- [59] Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(1):10-18. DOI:10.1007/s00125-010-1896-4.
- [60] Zander M, Madsbad S, Madsen JL, et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study[J]. *Lancet*, 2002, 359(9309): 824-830. DOI:10.1016/S0140-6736(02)07952-7.
- [61] Højberg PV, Vilsbøll T, Zander M, et al. Four weeks of near-normalization of blood glucose has no effect on postprandial GLP-1 and GIP secretion, but augments pancreatic B-cell responsiveness to a meal in patients with Type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(11):1268-1275. DOI:10.1111/j.1464-5491.2008.02579.x.
- [62] An Z, Prigeon RL, D'Alessio DA. Improved glycemic control enhances the incretin effect in patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12):4702-4708. DOI:10.1210/jc.2013-1199.
- [63] Nannipieri M, Baldi S, Mari A, et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11): 4391-4399. DOI: 10.1210/jc.2013-2538.
- [64] Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects[J]. *Obes Surg*, 2012, 22(7):1084-1096. DOI:10.1007/s11695-012-0621-4.
- [65] Cummings BP, Bettaieb A, Graham JL, et al. Vertical sleeve gastrectomy improves glucose and lipid metabolism and delays diabetes onset in UCD-T2DM rats [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(8):3620-3632. DOI:10.1210/en.2012-1131.