

Je možná remise diabetu 2. typu?

Hana Krejčí

Diabetes mellitus (DM) 2. typu byl dlouho považován za chronické, progredující a neyléčitelné onemocnění. Metody bariatrické chirurgie však prokázaly možnost dlouhodobé remise DM 2. typu. V posledních letech přibývají studie, které dokládají možnosti dosažení remise také pomocí dietních intervencí, jako je nízkonoenergetická, středomořská nebo ketogenní dieta. K remisi může přispět i krátkodobá léčba inzulinem u nově diagnostikovaných pacientů. Článek se zabývá jednotlivými metodami dosažení remise DM 2. typu i praktickými aspekty jejich využití v klinické praxi.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) 2. typu byl dlouho považován za chronické neyléčitelné onemocnění, jehož progresi lze účinnou léčbou pouze zpomalit. Průlom přinesly studie bariatrické chirurgie, které jednoznačně prokázaly možnost dlouhodobé remise DM 2. typu. Po určitou dobu však zůstala snaha o remisi téměř výhradně doménou bariatrických zákroků. Podle práce britských autorů z roku 2008 je **klíčovým mechanismem remise redukce tuku ektopicky uloženého v játrech a pankreatu**, které lze dosáhnout kalorickou restrikcí.¹ Možnost dosažení remise DM 2. typu pomocí pouhé dietní intervence byla nejprve pilotně ověřena v menších studiích a následně ve větší randomizované klinické studii DiRECT.² Studie ukázala, že téměř polovina pacientů s trváním onemocnění méně než 10 let může pomocí nízkokalorické diety dosáhnout remise. Slibná data, byť zatím méně robustní, provázejí také středomořskou stravu, ketogenní dietu a metody přerušovaného lačnění. K remisi DM 2. typu může vést také krátkodobá léčba inzulinem u nově diagnostikovaných pacientů. Následující text přináší aktuální přehled jednotlivých metod remise a klade si za cíl dostat tuto velmi účinnou a efektivní léčbu DM 2. typu a jeho komorbidit do širšího povědomí odborné veřejnosti.

Definice a význam remise DM 2. typu

Podle společného konsenzu Americké diabetologické asociace (American Diabetes Association, ADA), Endokrinní společnosti (Endocrine Society), Evropské společnosti pro studium diabetu (European Association for the Study of Diabetes, EASD) a britské diabetologické společnosti Diabetes UK z roku 2021 je remise DM 2. typu definována jako **dosažení hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) < 48 mmol/mol alespoň 3 měsíce po vysazení veškeré antidiabetické medikace**.³ U části pacientů v remisi může dojít k obnovení fyziologické maximální sekrece inzulinu a k úplné normalizaci glykemií. Při návratu k dietním chybám a opětovném vzestupu hmotnosti však dochází k relapsu onemocnění.

Snaha o remisi diabetu spolu s úspěšnou redukcí hmotnosti pomáhá v léčbě také dalších komorbidit diabetu souvisejících s nadváhou a obezitou. Může tak dojít ke zmírnění až ústupu arteriální hypertenze, dyslipidemie, hyperurikemie a dalších složek metabolického syndromu spolu se snížením rizika vzniku kardiovaskulárních komplikací i některých zhoubných nádorů. Redukce abdominálního tuku může vést také k ústupu dyspeptických potíží, zejména v souvislosti s hiátovou hernií a gastroezofageálním refluxem. U žen v reprodukčním věku se sníží riziko infertility

(např. při syndromu polycystických ovarií) a riziko těhotenských komplikací nadváhy a obezity.

Nabídka možnosti dosažení remise onemocnění je pro pacienty velmi důležitá i z psychologického hlediska ve smyslu **zvýšení motivace k léčbě**. Je jistě mnoho pacientů, kteří z nejrůznějších důvodů nejsou ochotni měnit své životní zvyklosti a dávají přednost farmakologické léčbě a její intenzifikaci. Řada pacientů ale naopak nechce užívat léky, aplikovat inzulin a uvítá možnost zlepšení/normalizace glykemie i za cenu přechodné přísnější diety a následné snahy o trvalou úpravu životosprávy. To dokládá i britská kohortová studie ze 49 center primární péče ADDITION-Cambridge trial.⁴ Pacienti s nově zjištěným DM 2. typu (867 pacientů ve věku 40–69 let) byli instruováni o významu redukce hmotnosti pro remisi onemocnění. Po pěti letech byla remise přítomna u 30 % z nich. Toho bylo dosaženo bez intenzivních zásahů do životního stylu nebo extrémních kalorických omezení. Pokles hmotnosti o 10 % a více na počátku onemocnění byl spojen se zdvojnásobením pravděpodobnosti remise po pěti letech.

I při nedosažení remise může dojít k významnému zlepšení kompenzace diabetu a k redukci antidiabetické medikace, případně i farmakoterapie dalších složek metabolického syndromu. Pokud se u pacienta, který byl léčen kombinací několika perorálních antidiabetik a inzulinu, podaří dosáhnout uspokojivé kompenzace diabetu jen

monoterapií metforminem, pak se podle současné definice sice nejedná o remisi, ale i tak to představuje velký úspěch, úlevu pro pacienta i úsporu nákladů na léčbu.

Mechanismus remise DM 2. typu

Společným mechanismem bariatrických a dietních intervencí k dosažení remise u pacientů s DM 2. typu spojeného s obezitou je redukce hmotnosti, zpravidla kolem 15 kg (v individuálních případech stačí i méně). Nezbytnou podmínkou vlastní remise je úspěšná redukce ektopicky uloženého tuku v játrech a pankreatu. Průběh změn vedoucích k remisi diabetu při kalorické restrikci byl podrobně popsán ve studiích Counterpoint a Counterbalance.⁵ Během jednoho týdne od zahájení velmi nízkoenenergetické diety dochází k přibližně 30% úbytku tuku v játrech, což vede ke zlepšení jaterní inzulinové senzitivity a k poklesu glykemie nalačno. V průběhu několika dalších týdnů se obsah tuku v játrech zcela normalizuje a klesá produkce triacylglycerolů (VLDL částic). Následuje postupný úbytek ektopicky uloženého tuku v pankreatu, díky čemuž selepší funkce beta buněk spolu s obnovením první fáze sekrece inzulinu. V případě úspěšné remise dochází k normalizaci glykemie zpravidla do 6 až 8 týdnů. Teprve později s pokračujícím hmotnostním úbytkem, řádově po několika měsících, dojde také



Ilustrační foto. Všechny osoby jsou modelem. Zdroj: iStock

k eliminaci tuku v myocytech a k úpravě svalové inzulinové rezistence.⁶ U pacientů s delším trváním diabetu vede dieta ke srovnatelné redukci jaterního tuku, ale jen k neúplné eliminaci pankreatického tuku. I u nich dochází k výraznému zlepšení kompenzace diabetu a k redukci farmakoterapie, ale nedosáhnou remise.⁷

Metody bariatrické chirurgie

Metody bariatrické chirurgie jsou od roku 2016 pevnou součástí doporučených postupů pro léčbu diabetu 2. typu.⁸ Mezi nejrozšířenější techniky patří sleeve gastrektomie a gastrický bypass. Zmenšení žaludku navozuje rychlejší nástup pocitu plnosti při jídle a vyřazením části střevního traktu z procesu trávení dochází k menšímu vstřebávání živin. Mezi další příznivé efekty patří vliv na sekreci hormonů střevního traktu, složení střevní mikrobioty a změny v signalizaci žlučových kyselin.

V prospektivní studii Swedish Obese Subjects (SOS) s pacienty, kteří podstoupili zákrok zvaný gastrický bypass, byla po dvou letech přítomna remise diabetu u 72 % pacientů ($n = 342$) a po 10 letech u 36 % pacientů ($n = 118$), což činí z bariatrické nejúčinnější léčebnou metodu DM 2. typu s možností jeho dlouhodobé remise.⁹ Obrácenou stranou mince je nutnost invazivního zákroku s rizikem perioperačních a dlouhodobých komplikací, proto metody bariatrické chirurgie nepředstavují první volbu v léčbě diabetu. Jsou však indikovány při selhání ostatních možností.

Nízkoenergetická dieta

V roce 2019 byly zveřejněny dvouleté výsledky britské randomizované studie DiRECT, která byla realizována v podmínkách primární péče – v ordinacích praktických lékařů.² Do studie bylo zařazeno 149 pacientů s diabetem trvajícím méně než šest let, kteří nebyli léčeni inzulinem. V intervenční větvi byla použita komerčně dostupná nízkooenergetická náhradní strava (825–853 kcal/den) podávaná po dobu 3–5 měsíců. Po dosažení individuálního cílového hmotnostního úbytku byla po dobu 6–8 týdnů postupně zařazována normální strava podle britského doporučení Eatwell Guide. Pacienti byli edukováni, jak se mají dále stravovat a zvýšit fyzickou aktivitu, aby si úbytek hmotnosti udrželi. V případě selhání (nárůstu hmotnosti) se na přechodnou dobu vrátili k nízkooenergetické náhradní stravě, což nastalo u téměř poloviny pacientů. Po jednom roce byla remise diabetu přítomna u 46 % intervenovaných pacientů, po dvou letech u 36 %. Procento remise narůstalo s výší hmotnostního úbytku. U pacientů s hmotnostním úbytkem 15 kg a více byla po dvou letech přítomna remise v 70 %.

Středomořská dieta

Remise diabetu a oddálení nutnosti farmakoterapie lze dosáhnout také pomocí méně přísných diet, jak ukázala randomizovaná studie, která porovnávala vliv středomořské ($n = 108$) a nízkotučné diety ($n = 107$) na průběh diabetu 2. typu u nově diagnostikovaných pacientů.¹⁰ V obou skupinách byl denní energetický příjem snížen na 1 500 kcal u žen a 1 800 kcal u mužů a všem byla doporučena fyzická aktivita s postupným navýšením na 175 minut středně intenzivní fyzické aktivity týdně. Remise byla po roce sledování přítomna u 15 % pacientů se středomořskou dietou

a u 4 % pacientů s nízkotučnou dietou. Po šesti letech byla remise doložena u 5 % pacientů se středomořskou dietou a nebyla zjištěna u žádného pacienta s nízkotučnou dietou. Farmakoterapie byla zahájena nejpozději po osmi letech ve skupině se středomořskou dietou a po šesti letech ve skupině s nízkotučnou dietou.

Ketogenní dieta

Využití ketogenní diety k dosažení remise DM 2. typu bylo testováno v **nerandomizované studii Virta Health**, do které bylo zařazeno 262 pacientů, z nichž téměř třetina již byla léčena inzulinem; průměrná doba trvání DM 2. typu u pacientů v této studii byla 8,4 roku.¹¹ Od pacientů bylo požadováno snížení příjmu sacharidů do dávky 30 g denně, příjem bílkovin kolem 1,5 g/kg a obsah tuků v jídle do dosažení pocitu sytosti bez hlídání kalorického příjmu. Výsledky byly srovnány s kontrolní skupinou pacientů se standardní léčbou podle doporučení ADA. Po dvou letech došlo u pacientů s ketogenní dietou k průměrnému úbytku hmotnosti o 10 %, remise byla přítomna u 18 % pacientů a u dalších 54 % došlo k poklesu hodnoty HbA_{1c} pod 48 mmol/mol při léčbě pouze metforminem. Celková preskripce antidiabetické terapie se snížila o 67 %, včetně inzulinu, jehož potřeba klesla z počátečních 30 na 11 %. U pacientů, kterým zůstala inzulinová léčba, klesly průměrné dávky o 61 %. Součástí intervence byly pravidelné kontroly compliance pomocí přítomnosti ketolátů v moči a celková podpora s využitím prvků telemedicíny. Dieta tedy nehrála jedinou roli ve zlepšení sledovaných parametrů.

Nízkosacharidová dieta

Další, tentokrát randomizovaná studie u pacientů s DM 2. typu porovnávala efekt pravidelných standardizovaných skupinových edukací samotných ($n = 117$) a v kombinaci s nízkosacharidovou stravou cca 100 g/den ($n = 109$).¹² Po 48 týdnech došlo v obou skupinách ke srovnatelnému zlepšení kompenzace diabetu, ale v kontrolní skupině bez významného hmotnostního úbytku a s nutností posílení farmakoterapie. Naproti tomu v nízkosacharidové skupině došlo k redukci hmotnosti (v průměru o 4,1 kg), k významné redukci farmakoterapie, k poklesu výskytu hypoglykemií na polovinu a u 11 % klesla hodnota HbA_{1c} pod 48 mmol/l. Někteří však byli dále léčeni metforminem, což nesplňuje současná kritéria pro remisi. Praktické využití nízkosacharidové diety v klinické praxi ukázala také britská studie z jednoho centra primární péče, ve kterém tuto možnost nabízejí všem pacientům s DM 2. typu.¹³ V práci popsali své zkušenosti z let 2013–2019, kdy si nízkosacharidovou dietu zvolilo 27 % (128 z 472) pacientů. Při dodržování diety (v průměru 23 měsíců) došlo k průměrné redukci hmotnosti o 8,3 kg, k poklesu hodnoty HbA_{1c} o 18 mmol/mol a k remisi diabetu u 46 % pacientů. Nízkosacharidovou stravu zvolilo i 71 pacientů s prediabetem a 93 % z nich dosáhlo normoglykemie.

Přerušované lačnění

Přerušované lačnění – **intermittent fasting (IF)** – získává na popularitě jako jedna z metod léčby obezity a zlepšení kompenzace diabetu. Jejím principem je střídání prodlouženého lačnění s intervaly, kdy je možné jíst. Používá se

několik variant, jednou z nich je tzv. 16 : 8, tj. 16 hodin lačnění a 8hodinový interval na jídlo. Přísnější varianty pracují s kratším intervalem na jídlo: 18 : 6 až 20 : 4. Další variantou je zařazování 24hodinového lačnění nebo velmi nízkého příjmu 2–3krát týdně. Metoda IF může být pro některé pacienty snadnější než dodržování celkové kalorické restrikce.

Článek z roku 2019 shrnuje data o příznivém účinku IF nejen na redukci hmotnosti, ale i na hladiny krevních lipidů, glykemie, hodnoty krevního tlaku, zánětlivé markery a inhibici rozvoje aterosklerotických plátů.¹⁴ Studií o využití IF při léčbě a remisi diabetu je zatím málo. Zkušenosti s metodami IF u pacientů s diabetem, jejich výhody i rizika včetně doporučeného postupu pro úpravu antidiabetické terapie u obou typů diabetu shrnuje práce amerických autorů.¹⁵ K ověření využití metod IF v remisi DM 2. typu však bude třeba vyčkat větších randomizovaných studií.

Krátkodobá intenzivní inzulinová léčba

Úspěšnou metodou navození remise DM 2. typu je také krátkodobá (2–3týdenní) intenzivní inzulinová léčba zahájená co nejdříve po zjištění diagnózy, jak ukazuje metaanalýza čtyř studií z roku 2013 i novější práce.¹⁶ Nejlepších výsledků dosahovala léčba inzulinovou pumpou. Po jejím vysazení dlouhodobě přetrvávala zlepšená funkce beta buněk i inzulinová senzitivita. Po roce zůstala remise diabetu u téměř poloviny, po dvou letech u třetiny pacientů. Vysvětlením příznivých výsledků přechodné intenzivní léčby inzulinem může být, že časným navozením normoglykemie a poklesem hladiny mastných kyselin ustanou jejich glukolipotoxické účinky, což vede k obnovení funkce beta buněk i ke zlepšení inzulinové senzitivity s dlouhotrvajícím efektem.

Metody remise DM 2. typu v klinické praxi

Pacienti s DM 2. typu by měli být informováni o možnostech dosažení remise onemocnění, zejména pokud se jedná o nově diagnostikované mladší pacienty a s kratší dobou trvání onemocnění. Pro základní informace lze využít přehledný edukační materiál s názvem **Vidličkou proti cukrovce** (Abbott). U pacientů s prediabetem je v případě úspěšné redukce hmotnosti vysoká pravděpodobnost dosažení úplné normalizace glykemií i ústup ostatních složek metabolického syndromu. Metody remise prediabetu či počínajícího diabetu 2. typu by proto měly být využívány také praktickými lékaři v primární péči.

Jak vyplývá z výše uvedeného přehledu, **k dosažení remise DM 2. typu lze zvolit různé metody i způsoby provedení.** Rychlejšího efektu lze dosáhnout při využití dvoufázové intervence s úvodní redukční dietou, jejímž cílem je redukce 10–15 % výchozí hmotnosti a dosažení remise, nebo alespoň zlepšení kompenzace diabetu a ostatních složek metabolického syndromu. Tato intenzivní fáze může trvat několik týdnů až měsíců, ale neměla by trvat déle než půl roku. Poté musí následovat udržovací fáze s přidáním fyzické aktivity a zvolením způsobu stravování dle individuálních preferencí pacienta. Alternativou je trvalá úprava životosprávy od samého začátku s pomalejší postupnou redukcí hmotnosti. Ve výše uvedených studiích ale bylo tímto postupem dosaženo remise diabetu v menším procentu případů. K úspěšné realizaci remise DM 2. typu je vhodná spolupráce s nutričním terapeutem nebo erudovaným výživovým

poradcem. Další možností je komplexní edukační program včetně možnosti nutriční intervence a výběru vhodné diety, který byl vytvořen ve spolupráci s 1. LF UK v Praze a je dostupný na stránkách www.jidelniplan.cz.

Redukční fáze

Pro úvodní redukci hmotnosti lze využít **nízkoenergetickou dietu** 800–850 kcal/den nebo **ketogenní dietu** s redukcí příjmu sacharidů na 30–50 g/den. V obou případech je důležité **zachování adekvátního denního příjmu bílkovin** ve výši alespoň 1–1,5 g/kg cílové hmotnosti jako prevence úbytku svalové hmoty. Ve studii DiRECT byla použita náhradní strava ve formě hotových a instantních výrobků, která je v České republice dostupná pod názvem Cambridge Weight Plan s nutričním poradenstvím u komerčního subjektu NUTRIADAPT. Obdobné přípravy jsou dostupné i v ketogenní variantě. Náhradní stravu je doporučeno doplňovat nesladkou zeleninou, případně doplňky s vlákninou a dostatečným příjmem tekutin k prevenci obstrukce. Alternativou je nízkoenergetická nebo ketogenní dieta **na bázi běžné stravy**, což je sice pracnější, ale finančně méně náročný způsob, který také pacienta lépe připraví na udržovací fázi. Další variantou, a určitým kompromisem obou přístupů, je **krabičková dieta**, kterou lze přechodně využít i během udržovací fáze – např. v období většího pracovního vytížení, kdy hrozí kumulace dietních chyb. Pro úspěšný průběh redukční fáze je žádoucí nekonzumovat alkohol.

Při zahájení redukční diety je nezbytná úprava farmakoterapie. Ve studii DiRECT byla vysazena veškerá perorální antidiabetika, antihypertenziva a diuretika. Antihypertenziva byla vrácena do léčby dle potřeby. Za bezpečné lze považovat pokračování terapie metforminem, inhibitory DPP-4 či analogy glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1). Cílem redukční fáze je však remise diabetu bez nutnosti farmakoterapie, či alespoň zlepšení kompenzace diabetu s možností redukce farmakoterapie. Glitazony je vhodné vysadit s ohledem na jejich negativní vliv na redukci hmotnosti. Betablokátory je doporučeno rovněž vysadit (inhibují lipolýzu), s výjimkou kardiologické indikace při ischemické chorobě srdeční či arytmií. **S ohledem na riziko hypoglykemie je třeba vysadit deriváty sulfonylurey a glinidy.** Kvůli riziku euglykemické ketoacidózy se doporučuje také přerušení léčby inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu – SGLT2, zejména v případě ketogenní diety. U pacientů na inzulinoterapii je nutná postupná úprava dávek dle vývoje glykemií. Naopak u pacientů s prvozáchytem DM 2. typu a výraznou hyperglykemií (hodnoty nalačno přes 10 mmol/l) je velmi žádoucí **přechodná inzulinoterapie.** Jak ukázaly výše uvedené studie, přechodná intenzifikovaná inzulinová léčba může sama o sobě vést k navození remise. V případě ketogenní nebo nízkosacharidové stravy obvykle stačí přechodná monoterapie bazálním inzulinem.

V redukční fázi je na základě zkušenosti ze studie DiRECT doporučeno **ponechat stávající úroveň fyzické aktivity, ale cíleně ji nezvyšovat.** Přísná dieta současně se snahou o zvýšení fyzické aktivity je pro pacienty velmi náročná a vede k selhání. U dosud fyzicky neaktivních jedinců je navíc žádoucí a bezpečnější úvodní redukce hmotnosti pouhou dietní intervencí z důvodu odlehčení zátěže kardiovaskulárního a pohybového aparátu.

Udržovací fáze

Pro dlouhotrvající remisi je klíčová udržovací fáze, která musí zahrnovat celkovou úpravu životosprávy: způsob stravování, který bude pacientovi dlouhodobě vyhovovat, pravidelnou fyzickou aktivitu, zvládnutí stresu a spánkovou hygienu. Důvodem je nejen udržení remise či zlepšení kompenzace diabetu, ale i prevence jo-jo efektu. Pokud byla v redukční fázi zvolena náhradní strava, je vhodný postupný přechod na udržovací stravu po dobu několika týdnů, během které je postupně místo jednotlivých porcí diety zařazována normální strava. **Při volbě stravy je třeba zohlednit individuální preference pacienta.** Ve studiích se osvědčila středomořská, nízkosacharidová i vegetariánská strava, které lze kombinovat s metodami přerušovaného lačnění.

Středomořská strava má poněkud matoucí název, a pokud má mít pro pacienty s diabetem zdravotní benefit, rozhodně se nejedná o stravu na bázi těstovin, pizzy a bílých baget. Středomořská strava s pozitivním zdravotním dopadem pro pacienty s diabetem má obsah sacharidů do 50 % energetického příjmu s převahou zeleniny a celozrnných obilovin a alespoň 30% obsah tuků, jejichž hlavním zdrojem je olivový olej a ořechy. Červené maso a uzeniny jsou nahrazovány drůbežím masem, rybami a luštěninami a sladkosti jsou nahrazovány ovocem. **Nízkosacharidová strava** klade důraz na kvalitní zdroje bílkovin a tuků (maso, ryby, vejce, tvaroh, sýry, kysané mléčné produkty, kvalitní oleje a tuky) a příjem sacharidů v dávce do 100 až 130 g za den ve formě zeleniny, méně sladkého ovoce, luštěnin a celozrnných obilovin. **Vegetariánská strava** vylučuje maso a uzeniny, ale dbá na dostatečný příjem ostatních kvalitních zdrojů bílkovin, tuků i sacharidů. Spojující charakteristikou jakékoli vhodné stravy jsou základní a minimálně zpracované potraviny a vyloučení (nebo alespoň zásadní omezení) sladkostí, sladkých nápojů a džusů, ultra zpracovaných průmyslových potravin, typu stravování označovaného jako

fast food a alkoholu. V obou fázích, ale zejména v udržovací fázi, je možné využít také některou z metod **přerušovaného lačnění**, pokud je pacientem dobře tolerována.

V případě opětovného zvýšení hmotnosti se lze přechodně vrátit (na 2 až 4 týdny) k úvodní redukční fázi. V individuálních případech může být vhodná intermitentní nebo i dlouhodobá léčba analogem GLP-1, orlistatem či jiným antiobezitikem. Při přetrvávající inzulinové rezistenci, zejména při zvýšené glykemii nalačno, je vhodné pokračovat v léčbě metforminem.

Závěr

Diabetes byl dlouho považován za nevléčitelné chronické progresivní onemocnění. Zatímco to stále platí pro DM 1. typu, diabetes 2. typu představuje onemocnění, u kterého je možné v řadě případů dosáhnout dlouhodobé remise i několik let po stanovení diagnózy. V běžné klinické praxi však metody remise zatím nejsou příliš využívány. V současné době máme na výběr několik metod s prokázaným efektem a pro každého pacienta lze individuálně vybrat takovou, která je pro něj vhodná. Pokud bude zvolená dietní intervence následována trvalou úpravou životosprávy, případně vhodnou podpůrnou farmakologickou léčbou (metformin, agonisté GLP-1 a další antiobezitika), může mít dlouhodobý příznivý efekt.

Práce byla podpořena grantovými projekty Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky NU20-01-00067 a NU20-01-00308.

MUDr. Hana Krejčí, Ph.D.

III. interní klinika – klinika endokrinologie
a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze,
Ústav patologické fyziologie 1. LF UK, Praha
E-mail: hana.krejci@vfn.cz

Literatura

- Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia* 2008;51:1781–1789.
- Lean MEJ, 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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344–355.
- Riddle MC, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2021;64:2359–2366.
- Dambha-Miller H, et al. Behaviour change, weight loss and remission of Type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Diabet Med* 2020;37:681–688.
- Lim EL, et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011;54:2506–2514.
- Taylor R, Barnes AC. Translating aetiological insight into sustainable management of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2018;61:273–283.
- Steven S, et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care* 2016;39:808–815.
- Rubino F, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016;39:861–877.
- Sjöström L, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683–2693.
- Esposito K, et al. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care* 2014;37:1824–1830.
- Athinarayanan SJ, et al. Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Non-randomized Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:348.
- Yancy WS, et al. Comparison of Group Medical Visits Combined With Intensive Weight Management vs Group Medical Visits Alone for Glycemia in Patients With Type 2 Diabetes: A Noninferiority Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020;180:70–79.
- Unwin D, et al. Insights from a general practice service evaluation supporting a lower carbohydrate diet in patients with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: a secondary analysis of routine clinic data including HbA1c, weight and prescribing over 6 years. *BMJ Nutr Prev Health* 2020;3:285–294.
- Malinowski B, et al. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview. *Nutrients* 2019;11:673.
- Grajower MM, Home BD. Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2019;11:873.
- Kramer CK, et al. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:28–34.