标准与讨论

糖尿病相关指南与共识更新解读:管理理念演进及肠促胰素类药物推荐地位的变化

闫丹丹　胡承

上海交通大学医学院附属第六人民医院内分泌代谢科,上海　200233



专家简介:胡承,博士、研究员、教授、博士研究生导师;上海交通大学医学院附属第六人民医院副院长、上海市糖尿病研究所副所长、上海市糖尿病重点实验室副主任;中华医学会糖尿病学分会委员;2023 年获得国家自然科学基金委杰出青年科学基金;在 *Cell*、*Cell Metabolism*、*Diabetes* 等期刊发表学术论文 100 余篇,获教育部科技进步一等奖、上海市科技进步一等奖、全国青年岗位能手、霍英东青年教师奖、转化医学创新奖等荣誉。

摘要　近年来,随着 2 型糖尿病患病率持续上升及其心、肾、代谢并发症负担日益加重,糖尿病管理目标已由传统的单纯降糖逐步转向以患者为中心、兼顾体重管理及心肾保护的综合风险管理模式。近年来国内外糖尿病相关指南与专家共识持续更新,在血糖控制基础上,更加强调心血管风险分层、慢性肾病管理、体重控制及共病导向的个体化治疗决策。在此过程中,以胰高糖素样肽-1 受体激动剂及葡萄糖依赖性促胰岛素多肽/胰高糖素样肽-1 双受体激动剂为代表的肠促胰素类药物,因其在降糖、减重及部分心肾获益方面的循证证据不断积累,在指南中的推荐地位持续提升。本文拟结合近年来国内外主要糖尿病指南与共识,系统梳理糖尿病管理理念的演进脉络,并重点解读肠促胰素类药物在指南推荐中的定位变化,以期为临床实践提供参考。

关键词　2 型糖尿病;指南解读;糖尿病管理;肠促胰素;胰高糖素样肽-1 受体激动剂;葡萄糖依赖性促胰岛素多肽/胰高糖素样肽-1 双受体激动剂;心肾代谢管理

中图分类号　R558^{+}.2　　**文献标识码**　A　　DOI　10.11768/nkjwzzzz.202608061047

Updates in diabetes-related guidelines and consensus statements: Evolution of management concepts and the changing role of incretin-based therapies

YAN Dan-dan, HU Cheng. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China

Corresponding author: HU Cheng, E-mail: alfredhc@sjtu.edu.cn

Abstract　In recent years, with the continuous rise in the prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the increasing burden of its cardiovascular, renal, and metabolic complications, the goals of diabetes management have gradually shifted from traditional glucose lowering alone to a patient-centered model of comprehensive risk management that also emphasizes weight management and cardiorenal protection. In parallel, diabetes-related guidelines and expert consensus statements, both in China and internationally, have been continuously updated, placing greater emphasis on cardiovascular risk stratification, chronic kidney disease management, body weight control, and individualized treatment decisions guided by comorbidities in addition to glycemic control. In this context, incretin-based therapies, represented by glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 dual receptor agonists (GIP/GLP-1 dual receptor agonists), have gained progressively greater prominence in guideline recommendations owing to the growing body of evidence supporting their benefits in glucose lowering, weight reduction, and partial cardiorenal protection. This article reviews the evolution of diabetes management concepts in light of major recent domestic and international diabetes guidelines and consensus statements, with a particular focus on the changing positioning of incretin-based therapies in guideline recommendations, in order to provide a reference for clinical practice.

Key words　Type 2 diabetes mellitus; Guideline interpretation; Diabetes management; Incretin; Glucagon-like peptide-1 receptor agonists; Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 dual receptor agonists; Dardiorenal-metabolic management

通信作者:胡承,E-mail:alfredhc@sjtu.edu.cn,上海市徐汇区宜山路 600 号

近三十余年来,我国糖尿病患病率持续上升,已成为严重影响居民健康的重要公共卫生问题。流行病学资料显示,我国成人糖尿病患病率已由 1980 年的 0.67% 升至 2018-2019 年的 11.9%[1,2];在全部糖尿病人群中,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)占 90% 以上,知晓率、治疗率和控制率虽较既往有所改善,但总体仍处于较低水平[3]。与此同时,糖尿病的疾病负担并不限于慢性高血糖本身,其与动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease,ASCVD)、心力衰竭(heart failure,HF)、慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)以及代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease,MASLD)等多系统共病和并发症密切交织,决定了其临床管理必须从单一代谢指标控制转向长期、连续、综合的慢病管理模式。

与疾病谱和结局谱的变化相一致,糖尿病治疗理念亦在持续重构。早期治疗更强调血糖达标及阶梯式加药,而随着循证医学证据的不断积累,临床对 T2DM 的认识已逐步超越单纯高血糖状态本身,转而更加关注体重管理、低血糖风险、心血管和肾脏结局,以及患者长期生活质量和个体化治疗需求。相应地,当前药物治疗决策已不再仅以降糖效力为主要依据,而是更加重视患者临床特征、共病状态及长期获益,从而推动 T2DM 管理由“降糖导向”逐步转向“综合风险控制导向”。

肠促胰素(incretin)是一类由小肠内分泌细胞在进食后分泌的激素,主要包括葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide,GIP)和胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,GLP-1),在胰岛素分泌及能量代谢调控中发挥重要作用。基于肠促胰素作用机制开发的药物最初主要用于 T2DM 治疗,近年来其应用范围逐渐拓展至肥胖及多种代谢相关疾病[4]。在这一背景下,肠促胰素类药物在糖尿病治疗体系中的定位不断前移,并逐渐成为治疗理念演进和临床决策框架变化的重要体现。基于此,系统梳理糖尿病相关指南与共识所反映的管理理念变迁,并分析肠促胰素类药物推荐地位的变化,对于理解当前糖尿病综合管理策略及其未来发展方向具有重要意义。本文将围绕糖尿病管理理念的演进、肠促胰素类药物的指南地位变化及其临床意义进行系统解读。

一、糖尿病管理理念的演进

(一)早期范式:以血糖控制为核心的管理模式

长期以来 T2DM 管理主要聚焦于高血糖控制,而糖化血红蛋白(HbA1c)被作为评价代谢控制水平的核心指标。自 20 世纪 50 年代起,临床可用的降糖药物主要限于胰岛素、磺脲类和双胍类,因此当时临床试验的核心假设也相对明确,即通过改善 HbA1c 水平来减少 T2DM 的微血管和大血管并发症。在这一阶段,药物安全性虽被关注,但更多仍处于次要位置。UKPDS 作为 T2DM 治疗史上的里程碑研究,奠定了血糖控制在糖尿病管理中的核心地位[5]。该研究建立在早期观察性研究所揭示的高血糖与微血管并发症密切相关的基础之上,结果表明,自确诊起即接受较严格血糖控制的患者,其总体临床结局优于血糖控制较宽松者。然而,UKPDS 并未证实基于磺脲类或胰岛素的治疗能够显著减少心血管/大血管事件或糖尿病相关死亡。需要指出的是,UKPDS 的设计和实施均早于主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)被确立为评价心血管安全性和有效性的标准终点,也发生在他汀类和现代降压药广泛应用之前[6]。此外,二甲双胍作为多数需药物治疗的 T2DM 患者初始用药的地位,也主要是在 UKPDS 中基于一项新诊断肥胖患者亚组研究而得到巩固[7]。尽管后续随访提示早期强化血糖控制可能存在一定“遗留效应”[8],有助于降低远期心肌梗死风险,但单纯依靠强化降糖实现心血管获益的证据始终不充分。UKPDS 之后陆续开展的长期前瞻性研究亦未能证实强化降糖可对大血管结局带来持久获益。20 世纪 90 年代,除血糖之外其他危险因素干预的重要性也被确认。UKPDS 中的高血压亚组分析即显示,更严格的血压控制对微血管和大血管并发症均具有显著获益,而且这一作用与血糖改善相叠加,甚至可能更为显著[9]。随后,降脂、抗血小板聚集、早期阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统等多重干预策略,也逐渐被纳入心血管危险因素管理框架之中[10,11]。直到 2009 年 T2DM 管理的主要关注点仍然是降低 HbA1c[12]。

(二)理念反思:单纯降低 HbA1c 并不足以改善长期结局

UKPDS 之后,ACCORD、ADVANCE 和 VADT 等大型研究虽然成功在强化治疗组与常规治疗组之间建立了明显的 HbA1c 差异,但均未证实强化降糖可带来大血管获益[13~15]。ACCORD 研究中强化降糖组死亡率意外增加 22%,在 3.5 年时被提前终止,这一结果引起了广泛关注[16~18]。20 世纪 90 年代后,新型降糖药物如噻唑烷二酮类和 α-糖苷酶抑制

剂的引入,一度被寄予既能避免磺脲类和胰岛素经典不良反应、又有望带来心血管保护的希望。到 ACCORD、ADVANCE 和 VADT 研究开展时,噻唑烷二酮类已成为常规治疗的一部分,其本身并不直接导致低血糖,但与可诱发低血糖的药物联用,相关风险会上升[19]; ACCORD 研究进一步提示,体重增加和低血糖(后者可能诱发致死性心律失常)均可能削弱严格降糖的潜在获益[20]。在事后进行了大量分析,强化降糖组心血管死亡增加的原因仍未被充分阐明。且在 ACCORD、ADVANCE 和 VADT 研究随机阶段结束后的长期前瞻性随访中,依然未发现强化降糖可降低心血管死亡,因此"遗留效应"这一概念在这些前瞻性设计研究中并未得到重复证实[21,22]。基于此,糖尿病学界开始调整治疗重点,不再单纯追求更低的 HbA1c 水平,而是转向在控制 HbA1c 的同时,避免体重增加和医源性低血糖。观察性研究也进一步强化了对低血糖与发病率、死亡率上升之间潜在关联的担忧[23]。2015 年,这一思路被正式纳入美国糖尿病协会(American Diabetes Association,ADA)/欧洲糖尿病研究协会(European Association for the Study of Diabetes,EASD)更新文件,并推动 HbA1c 目标向更个体化的方向发展。不过,即使到了这一时期,T2DM 管理的核心关注点仍在 HbA1c 本身[24]。

(三)范式重构:从"血糖导向"到"心肾结局导向"

自 2015 年 EMPA-REG OUTCOME 发表以来,一系列糖尿病心血管结局试验(cardiovascular outcome trials,CVOT)显示,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-dependent glucosetransporters2,SGLT2)抑制剂和 GLP-1 受体激动剂(GLP-1RA)所带来的临床获益已明显超越前两个阶段[25]。这些安慰剂对照 CVOT 大多纳入的是已确诊 T2DM、并且已接受磺脲类、二甲双胍、噻唑烷二酮类、α-糖苷酶抑制剂和/或胰岛素等多种背景治疗,同时还接受了基于指南优化的调脂、降压和抗血小板治疗的高危患者。尽管这些研究最初是在美国食品药品监督管理局因罗格列酮争议而要求新型降糖药证明心血管安全性的背景下开展[26],但研究结果远远超出了"证明安全"的初始目标。由此,干预的主要目标不再停留于 HbA1c 这一替代终点,而应转向减少真正的"硬终点",即心血管和肾脏事件/并发症发生率。降糖药物的评价标准也不再局限于其降低血糖的能力,而是进一步强调其是否能够带来明确的器官保护和长期临床结局改善;药物选择的逻辑亦不再仅依据 HbA1c 水平或降糖强度进行排序,而是更多围绕患者是否合并 ASCVD、HF、CKD 及肥胖等共病特征开展分层决策,这构成了真正意义上的范式转变[27]。

二、肠促胰素类药物在糖尿病指南中的地位变化

(一)早期定位:作为降糖药物的一类补充选择

在 GLP-1RA 应用的早期阶段,其主要被推荐用于口服降糖药控制不佳的强化治疗,推荐依据主要来自其较好的降糖效力、较低的低血糖风险以及一定的减重优势。随着 T2DM 和肥胖率的增长,肠促胰素类药物已成为 T2DM 患者降低血糖和减轻体重的一线治疗方法。GLP-1RA 通过激活 GLP-1 受体提高细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平,从而以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素分泌并抑制胰高糖素释放,同时增加肌肉和脂肪组织对葡萄糖的摄取、减少肝脏葡萄糖生成,并通过延缓胃排空及抑制食欲发挥代谢调节作用[3]。GLP-1RA 在 T2DM 患者中可使 HbA1c 降低约 1%-2%,且在多项头对头临床试验中,其降糖效果优于二肽基肽酶-4 抑制剂(DPP-4i)、磺脲类及二甲双胍等药物,同时低血糖风险较低[28]。彼时指南中对 GLP-1RA 的认识仍主要停留在"降糖药物"层面,其地位尚未因心血管、肾脏或其他长期结局获益而与其他降糖药物类别形成显著区分。

(二)证据推动:CVOT 与体重获益改变指南认知

2016 年 LEADER 研究首次在合并心血管疾病或具有较高心血管风险的 T2DM 患者中证实,利拉鲁肽治疗能够显著降低 3P-MACE 风险 13%[29]。随后一系列心血管结局试验进一步强化了这一证据:2017 年 SUSTAIN-6 研究显示司美格鲁肽可使合并有心血管疾病或心血管高危风险的 T2DM 患者 3P-MACE 发生风险降低 26%[30]; 2019 年发布的 REWIND 研究提示,无论患者基线是否存在心血管疾病,度拉糖肽均可降低 T2DM 患者 3P-MACE 发生风险 12%,是当前拥有心血管一级预防证据的 GLP-1RA[31]。口服司美格鲁肽在其针对 T2DM 合并心血管疾病和/或 CKD 患者的 SOUL 研究中,较安慰剂显著降低 3P-MACE 风险达 14%[32]。在最新 SURPASS-CVOT 研究中,GIP/GLP-1RA 替尔泊肽在显示出初步心血管安全性证据的同时,在降低 MACE 方面被证实相较度拉糖肽具有非劣效性[33]。相较于传统的 GLP-1 受体激动剂,替尔泊肽作为

GIP/GLP-1 双受体激动剂,在作用机制与代谢获益方面更为全面,进一步丰富了肠促胰素类药物的临床应用范畴。已有 SURPASS 系列研究表明,替尔泊肽在 T2DM 患者具有显著降糖作用,还可带来更大幅度的体重下降,提示双受体协同激活可能在改善糖脂代谢方面具有更强效应。由此,替尔泊肽的临床价值已不再局限于"新增一种降糖药物",而是推动肠促胰素类药物由以 GLP-1RA 为主的单靶点时代,进一步迈向兼顾更强减重效应和综合代谢获益的双靶点治疗阶段。

除心血管结局外,LEADER、REWIND 和 SUSTAIN-6 等研究亦将肾脏结局作为次要终点进行评估,结果提示 GLP-1RA 具有一定的肾脏保护作用[30,34,35]。现有证据表明,GLP-1RA 可能通过直接作用于肾脏及调节炎症和纤维化等机制发挥肾脏保护作用[36]。然而,由于上述证据主要来源于 CVOT,肾脏终点仅作为次要结局进行分析,且研究人群并非以 CKD 患者为主要入选对象。随后开展的 FLOW 研究是首个在 T2DM 合并 CKD 患者中专门评估 GLP-1RA 肾脏结局的随机对照试验,结果显示司美格鲁肽注射液 1.0 mg 可使主要肾脏复合终点事件风险下降 24%[37]。

近年来,针对肠促胰素类药物在肥胖相关射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)中的疗效开展了多项临床研究,其中包括司美格鲁肽的 STEP-HFpEF 研究(纳入合并或未合并 T2DM 的肥胖 HFpEF 人群)[38,39]以及替尔泊肽的 SUMMIT 研究(纳入非糖尿病 HFpEF 人群)[40]。STEP-HFpEF 研究显示,司美格鲁肽 2.4 mg 可显著改善堪萨斯城心肌病问卷临床总结评分(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score,KCCQ-CSS)、提高 6 分钟步行距离并降低体重[38,39];SUMMIT 研究显示,替尔泊肽可在 104 周内显著降低心血管死亡或 HF 恶化事件风险,同时改善 KCCQ-CSS 评分及体重等临床指标[40]。

上述循证证据的持续积累,直接推动了指南对 GLP-1RA 临床定位的重新认识。GLP-1RA 的临床价值已不再局限于降糖本身,而是进一步拓展至心血管结局改善,并在肾脏保护、低血糖风险控制及体重管理等方面显示出综合获益。

(三)指南路径变化:从 Treat to Failure 到 Treat to Success

近年糖尿病主流指南与共识的更新显示,高血糖治疗路径正由传统的"treat to failure"模式逐步转向"treat to success"模式[41]。前者主要体现为在单一降糖目标驱动下,围绕 HbA1c 控制情况进行阶梯式加药,即在既有治疗控制不佳后再逐步升级治疗强度;后者则更强调在疾病早期即结合患者共病状态、器官风险及长期结局需求,主动选择具有明确综合获益的治疗方案。换言之,药物治疗决策已不再主要依据血糖水平或降糖效力展开,而是更多地围绕 ASCVD、HF、CKD、肥胖及低血糖风险等临床特征进行分层,从而体现出由"降糖为中心"向"结局和风险管理为中心"的深层转变[42]。

这一转变的核心,不仅在于治疗起始时机前移,更在于药物选择逻辑的重构,即从"血糖控制不佳后再加药"逐步转向"根据长期结局获益优先选药"。在此背景下,具有心血管、肾脏、体重或低血糖风险控制优势的药物在治疗路径中的优先级显著提高,反映出 T2DM 管理目标已由单纯代谢控制扩展至多器官、多系统风险的综合干预。

三、国外指南与共识中 GLP-1RA 推荐路径的演变

从 ADA/EASD 共识文件的历次更新可见,GLP-1RA 在 T2DM 治疗路径中的定位经历了较为明确的演变。2012 年共识中,GLP-1RA 主要作为二甲双胍治疗后可供选择的二线或联合治疗药物之一,其推荐依据主要包括较好的降糖效力、较低的低血糖风险及一定的减重作用,整体上仍被纳入传统降糖治疗框架加以考量[43]。2018 年共识则出现重要变化,明确提出对于需要注射治疗的患者,GLP-1RA 通常应优先于胰岛素考虑,提示其临床定位的提升[44]。至 2022 年,共识进一步突破单纯以 HbA1c 为核心的治疗思路,将 GLP-1RA 纳入基于 ASCVD、体重管理及综合代谢获益的分层决策路径之中,使其临床价值由单纯改善血糖控制进一步拓展至器官保护和长期结局改善[42]。总体而言,GLP-1RA 在 ADA/EASD 共识中的推荐变迁,实质上反映了 T2DM 治疗理念由"降糖导向"逐步转向"共病分层与综合获益导向"的发展趋势。

2026 年 ADA《糖尿病医学诊疗标准》指出,对于 T2DM 合并 ASCVD 或 CKD 的患者,指南推荐使用具有心血管或肾脏获益证据的 GLP-1RA 进行治疗;同时,在 T2DM 合并肥胖且伴症状性 HFpEF 或 MASLD/代谢功能障碍相关脂肪性肝炎的患者中,可考虑使用 GLP-1RA 或 GIP/GLP-1RA 进行血糖管理。此外,在合并超重或肥胖的 T2DM 患者中,药物治疗优先推荐 GLP-1RA 或具有更强减重疗效的

GIP/GLP-1RA。体现了当前指南对“减重与降糖并重”的治疗理念,并进一步强化了多靶点肠促胰素类药物在综合代谢管理中的重要地位[45]。

四、中华医学会糖尿病学分会指南中 GLP-1RA 推荐路径的更新与演变

2024 版中华医学会糖尿病学分会(Chinese Diabetes Society,CDS)指南在延续既往综合控制目标和高血糖治疗路径总体框架的基础上,对 T2DM 治疗、体重管理及心血管危险因素管理等内容作了进一步完善,并将肠促胰素类降糖药和体重管理分别设为独立章节,提示治疗重点已由单纯血糖控制进一步拓展至多系统风险干预和长期结局改善[3]。与 2020 版相比[46],2024 版 CDS 指南在高血糖治疗路径上的主要变化,表现为治疗决策由以 HbA1c 为核心的阶梯式加药模式逐步转向基于临床特征和共病分层的综合管理模式:药物选择不再主要依据降糖强度,而是更加重视 ASCVD 或其高危状态、CKD、超重/肥胖及 MASLD 等因素对治疗路径的影响。与此相对应,GLP-1RA 在指南中的定位亦持续前移:其早期主要作为兼具一定减重优势的降糖药物用于血糖控制不佳后的强化治疗,而在 2024 版中,已进一步成为合并 ASCVD 或其高危状态、CKD、超重/肥胖及 MASLD 的 T2DM 患者的重要优选方案之一。同时,指南将 GLP-1RA 和 GIP/GLP-1RA 分别归类为“较强”和“非常强”的降糖药物。

这一变化表明,2020-2024 年间 CDS 指南所体现的治疗理念,正由单纯"降糖达标"逐步转向以共病分层、器官保护和长期结局改善为导向的综合管理模式。

五、总结与展望

总体而言,近年来糖尿病相关指南与共识的持续更新,反映出 T2DM 管理理念已由单纯以 HbA1c 达标为核心的降糖模式,逐步转向以共病分层和长期结局改善为导向的综合管理模式;相应地,药物治疗路径也由传统的阶梯式加药,转向更加重视 ASCVD、HF、CKD、肥胖及 MASLD 等临床特征的个体化决策。在此过程中,GLP-1RA 与 GIP/GLP-1 双受体激动剂等肠促胰素类药物,凭借降糖、减重及心肾保护等综合获益,在指南中的推荐地位逐步提升,已成为推动糖尿病治疗模式由单纯血糖导向转向心肾代谢综合管理导向的核心药物类别。未来,随着更多长期结局研究和真实世界证据的积累,肠促胰素类药物在不同高危人群中的精准应用有望进一步明确,并持续推动糖尿病综合管理向更早干预、更精细分层和更重长期获益的方向发展。

参 考 文 献

1 全国糖尿病研究协作组调查研究组. 全国 14 省市 30 万人口中糖尿病调查报告[J]. 中华内科杂志,1981,20(1):678-683.

2 Wang L,Peng W,Zhao Z,et al. Prevalence and treatment of diabetes in China,2013-2018[J]. Jama,2021,326 (24):2498-2506.

3 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志,2025,17 (1):16-139.

4 Novikoff A,Müller TD. Pharmacological advances in incretin-based polyagonism:What we know and what we don1[J]. Physiology (Bethesda),2024,39 (3):142-156.

5 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[J]. Lancet 1998,352 (9131):837-853.

6 Marx N,McGuire DK,Perkovic V,et al. Composite primary end points in cardiovascular outcomes trials involving type 2 diabetes patients:Should unstable angina be included in the primary end point[J]? Diabetes Care,2017,40 (9):1144-1151.

7 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)[J]. Lancet 1998,352 (9131):854-865.

8 Holman RR,Paul SK,Bethel MA,et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2008,359 (15):1577-1589.

9 UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes:UKPDS 39[J]. Bmj 1998,317 (7160):713-720.

10 Gaede P,Vedel P,Larsen N,et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2003,348 (5):383-393.

11 Gaede P,Lund-Andersen H,Parving HH,et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2008,358 (6):580-591.

12 Nathan DM,Buse JB,Davidson MB,et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus:a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy:a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. Diabetologia,2009,52 (1):17-30.

13 Gerstein HC,Miller ME,Ismail-Beigi F,et al. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease:analysis of data from the randomised,controlled ACCORD trial [J]. Lancet,2014,384 (9958):1936-1941.

14 Patel A,MacMahon S,Chalmers J,et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2008,358 (24):2560-2572.

15 Duckworth W,Abraira C,Moritz T,et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2009,360 (2):129-139.

16 Gerstein HC,Miller ME,Byington RP,et al. Effects of intensive glu-

cose lowering in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2008,358 (24):2545-2559.

17 Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials[J]. N Engl J Med, 2008, 358 (24):2630-2633.

18 Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes[J]. N Engl J Med, 2011,364 (9):818-828.

19 Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones[J]. N Engl J Med, 2004, 351 (11):1106-1118.

20 Chow E, Bernjak A, Williams S, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk[J]. Diabetes,2014,63 (5):1738-1747.

21 Nine-Year Effects of 3.7 Years of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes[J]. Diabetes Care,2016,39 (5):701-708.

22 Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2014,371 (15):1392-1406.

23 Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA (1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study[J]. Lancet,2010,375 (9713):481-489.

24 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. Diabetes Care, 2015,38 (1):140-149.

25 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2015, 373 (22):2117-2128.

26 Azim S, Baker WL, White WB. Evaluating cardiovascular safety of novel therapeutic agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Curr Cardiol Rep,2014,16 (11):541.

27 Home P. Controversies for glucose control targets in type 2 diabetes: Exposing the common ground[J]. Diabetes Care, 2019, 42 (9): 1615-1623.

28 Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art[J]. Mol Metab,2021, 46 101102.

29 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2016,375 (4):311-322.

30 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2016, 375 (19):1834-1844.

31 Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet,2019,394 (10193): 121-130.

32 McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2025,392 (20):2001-2012.

33 Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, et al. Cardiovascular outcomes with tirzepatide versus dulaglutide in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2025,393 (24):2409-2420.

34 Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in Type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2017,377 (9):839-848.

35 Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2019, 394 (10193):131-138.

36 Sourris KC, Ding Y, Maxwell SS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modifies the extent of diabetic kidney disease through dampening the receptor for advanced glycation end products-induced inflammation[J]. Kidney Int,2024,105 (1):132-149.

37 Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2024,391 (2):109-121.

38 Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2024,390 (15):1394-1407.

39 Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity [J]. N Engl J Med,2023,389 (12):1069-1084.

40 Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity[J]. N Engl J Med,2025, 392 (5):427-437.

41 Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update[J]. Endocr Pract, 2023,29 (5):305-340.

42 Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. Diabetes Care, 2022, 45 (11): 2753-2786.

43 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. Diabetes Care, 2012,35 (6):1364-1379.

44 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in Type 2 diabetes 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. Diabetes Care, 2018, 41 (12): 2669-2701.

45 Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026[J]. Diabetes Care, 2026, 49 (Supplement_1): S183-s215.

46 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]. 国际内分泌代谢杂志,2021,41 (5):482-548.

(2026-04-27 收稿)