腦中風危險因子防治指引：糖尿病 2016

台灣腦中風學會

2016 年 12 月 23 日

「腦中風治療與處理共識」總召集人序

為凝聚治療共識，並傳承臨床經驗，台灣腦中風學會於 2002 年開始推動制定「腦中風治療與處理共識」。希望能夠綜合現代現有的證據醫學，集眾專家之力，分工合作搜尋及閱讀所有相關文獻報告，參考先進國家及學術團體已出版的臨床指引，並集結本土之臨床經驗，將其做系統性的整理，從而歸納出符合台灣地區實際可行的臨床建議及治療方式，以提升台灣腦中風治療品質。

在腦中風危險因子中，無疑地，糖尿病是最重要且可以加以控制、治療的疾病。糖尿病不但可增加中風的患病率，更進一步影響中風後的傷殘程度。所幸近年醫界在糖尿病的控制上取得了重大的進展。有鑑於此，台灣腦中風學會邀集專家群經過將近 1 年的反覆討論，並徵求各方建議後，由陳志弘醫師、謝函潔醫師及宋碧珊醫師更新「腦中風危險因子防治指引：糖尿病」，並將更新內容經由電子郵子送小組專家審閱，經彙整專家意見後，制定「腦中風危險因子防治指引：糖尿病 2016」，提供臨床醫師作為治療參考。本指引從組成發展團隊到編纂完成，過程與先前學會制定其他指引一樣，以實證醫學為基礎，並遵循標準化流程，其方法學、指引範圍、相關聲明亦與已制定之指引一致，請參閱「台灣腦中風防治指引 2008」導言及方法學。

本版更新主要在控制糖尿病上新的進展及新的藥物，更新小組在考慮國情後，經多次討論後，彙整制定此次更新版本。

在此感謝參與研擬「腦中風危險因子防治指引：糖尿病」的所有專家群，在繁忙的臨床與研究工作之餘，為此治療共識奉獻心力。

胡漢華

「腦中風治療與處理共識」召集人

2016.12.23

目　錄

「腦中風危險因子防治指引：糖尿病 2016」小組名單　P1

1. 前言　P1

2. 流行病學　P1

3. 糖尿病患之中風預防　P1

3.1 血壓控制　P2

3.2 血脂控制　P2

3.3 血糖控制　P2

3.4 抗血小板藥物　P4

3.5 有關糖尿病患預防腦中風發生的建議　P4

4. 急性中風後血糖之處理　P4

4.1 有關急性中風後血糖處理的建議　P5

參考文獻　P6

附錄 Appendices　P10

各項試驗縮寫一覽表

藥物縮寫一覽表

美國心臟協會(American Heart Association)證據等級及建議強度認定標準

「腦中風危險因子防治指引：糖尿病2016」小組名單

總召集人：胡漢華
小組主席：陳志弘
主筆：謝函潔、宋碧姍
成員：尹居浩、李俊泰、宋碧姍、林瑞泰、林雅如、紀乃方、胡漢華、孫瑜、許立奇、陳志弘、陳龍、張谷州、湯頌君、傅維仁、葉守正、趙雅琴、謝函潔(依筆劃排序)

1. 前言

根據美國糖尿病學會與中華民國糖尿病學會發佈的糖尿病照護指引，糖尿病診斷標準為糖化血色素(HbA1c)大於或等於 6.5%，或是依據靜脈血漿的血糖數值檢測，空腹至少八小時之血糖值大於或等於 126mg/dl，或執行口服葡萄糖耐受測試 2 小時後血漿葡萄糖數值大於或等於 200mg/dl，或是患者出現高血糖症狀(包括多尿、頻渴和體重減輕)合併隨機血漿葡萄糖大於或等於 200mg/dl[1,2]。

2. 流行病學

台灣 20 歲至 79 歲第 2 型糖尿病的盛行率近幾年來逐年攀升，行政院衛生福利部國民健康署針對 2007 年台灣地區高血壓、高血糖、高血脂之追蹤調查研究中，估計 20 歲以上的成年人糖尿病盛行率為 9.5%。第 2 型糖尿病患者罹患心臟血管疾病的風險較常人高，也是中風的獨立危險因子，中風的機會約增加 2-3 倍[3-6]。而根據台灣腦中風登錄資料顯示，在缺血性腦中風與暫時性腦缺血發作的患者中，有 45.4%罹患糖尿病[7]。

研究進一步顯示葡萄糖失耐(glucose intolerance)、空腹血糖偏高，以及糖化血色素介於 6.0~6.4%之間等糖尿病前期狀態亦稍微增加患者中風風險[6,8,9]。糖尿病也是影響中風預後的重要因素：糖尿病患者中風後的死亡率、依賴他人與中風再發之機會都較無糖尿病患者高[10-18]。

3. 糖尿病患之中風預防

目前並沒有大型的臨床試驗專門針對糖尿病或糖尿病前期合併中風患者預防再次中風的資料，對於糖尿病患者中風預防的資料大多是來自於初次中風預防的研究或是對象同時包含中風及未中風患者的研究[6]。因此，對於曾經發生過中風的糖尿病患者，其中風預防的建議依據大多仍來自未發生過中風的糖尿病患者的研究。

目前建議以積極的方法控制糖尿病患者的多重危險因子：包括血糖、血壓、血脂、及微蛋白尿的控制，可以降低心臟血管疾病的發生[19-22]。這些方法包括生活型態的改變(飲食控

制、運動、戒煙、體重控制)以及藥物使用。

3.1 血壓控制

糖尿病患者積極控制血壓可顯著降低腦中風及心臟血管事件的發生與死亡風險。UKPDS 結果顯示，第 2 型糖尿病患者血壓控制在 150/85mmHg 以下組別比起較高血壓目標(180/105mmHg)組別，可以顯著降低 44%中風的發生以及 32%心臟血管疾病及死亡的發生[23]，且後續追蹤研究發現嚴格控制在 120/80mmHg 以下有助於降低心血管疾病併發症[24]，其他研究亦發現糖尿病患者血壓嚴格控制在 130/80mmHg 以下可減少心血管疾病與腎病變及蛋白尿的發生[21]；然而，目前針對糖尿病患是否需要積極控制血壓至 120mmHg 以下仍有爭議；在 ACCORD 臨床試驗發現，嚴格控制收縮壓在 120mmHg 以下和一般控制在 140mmHg 以下這兩組的死亡率與心血管事件發生率並無差異，雖然中風風險在嚴格控制組較低[25]。最近的照護指引大多建議維持血壓控制目標在 140/90mmHg 以下。但是，針對較年輕的患者，有微蛋白尿(micro-albuminuria)，或有其他心血管危險因子之族群，才考慮較嚴格地控制血壓於 130/80mmHg 以下。需注意的是美國糖尿病學會建議針對 65 歲以上患者，若有嚴重末期慢性病史(例如第三或第四期心臟衰竭或需依賴氧氣使用的慢性肺病、需仰賴洗腎之末期腎病、無法控制且已轉移的癌症)，或重度認知功能障礙，或日常生活失能或機構照護等情況時，可考慮放寬血壓控制目標至收縮壓 150mmHg、舒張壓 90mmHg 以下即可(表一)[1,6,19-21]。另外，若有嚴重顱外或顱內大血管狹窄之患者，其血壓控制目標可參考台灣腦中風學會 2015 年所發佈之「腦中風危險因子防治指引—高血壓」[20]。

雖然所有主要的降血壓藥物皆可以使用於糖尿病患的血壓控制，且大多數糖尿病合併高血壓患者需要一種以上的血壓用藥。許多研究顯示 angiotensin-converting enzyme inhibitor 或是 angiotensin receptor blocker 可以減緩糖尿病腎病變的進行。如無禁忌症，建議糖尿病血壓用藥應優先選擇這兩類其中之一種藥物[1,19-21]。

3.2 血脂控制

根據目前的研究證據顯示糖尿病患者血脂必須嚴格控制，且建議使用 statin 治療，一般糖尿病患者或是已有缺血性腦中風病史之患者的治療目標為控制低密度膽固醇值在 100mg/dl 以下，或降低至治療前數值的 50%以下，若患者又合併多項危險因子則視為高危險族群，可考慮目標控制在 70mg/dl 以下[1,7,19,26]。

3.3 血糖控制

糖尿病患者控制血糖可以有效降低糖尿病患者的微小血管併發症，如視網膜、腎臟及周

邊神經病變[27-31]。

關於糖尿病患者控制血糖是否可以預防包括中風在內的心血管事件，目前發現嚴格控制血糖(HbA1c≤6% or 6.5%)比起一般控制組別(HbA1c≤7-8%)可下降非致死性心血管事件，但並未顯著下降死亡率或中風風險，且嚴格控制血糖明顯增加低血糖事件的機率[27-30]。目前不論是美國糖尿病學會或是中華民國糖尿病學會皆建議血糖控制的標準建議HbA1c在7%以下，但仍需特別注意個別化考量；美國糖尿病學會建議針對65歲以上患者，若有**三項**以上慢性疾病病史(如中風病史、關節炎、癌症、心臟衰竭或心肌梗塞、肺氣腫、第三期以上腎病變、憂鬱症、高血壓、尿失禁及跌倒病史)，或輕至中度認知功能障礙，或日常生活已失能或已在機構照護等情況時，HbA1c可考慮放寬至8%，甚至到8.5%以下，以避免出現低血糖風險(表一)[1,19,21]。由於不少腦中風患者可能符合上述需個別考量之族群，控制目標更需要依據患者個別狀況而定。

對於未發生或曾經發生過中風的糖尿病患者，目前建議仍以運動、飲食控制、生活型態改變來作為初始治療；無法控制血糖時，再加上口服降血糖藥物、或是注射胰島素將血糖控制在正常範圍，HbA1c 控制在 7%以下[1,19,21]。使用藥物可參照 2016 年美國糖尿病學會指引：第一線用藥仍以 metformin 為主，若經過三個月仍無法將血糖降到目標數值，可加上第二線用藥(包含 sulfonylurea, thiazolidinedione, DPP-4 inhibitor, SGLT-2 inhibitor, GLP-1 receptor agonist）或是考慮直接加上基礎胰島素治療[1,19,21]。

對於糖尿病患者，臨床上另一個重要的問題是使用不同的降血糖藥物是否可進一步降低血管事件或中風的發生；雖然目前並沒有足夠的證據證明哪一類降血糖藥物可明確下降包含中風在內的心血管事件，但研究發現 metformin、pioglitazone 及 DPP4-inhibitor linagliptin 可能有利於此趨勢[7,21,32-38]。目前針對糖尿病患者合併中風病史的研究，只有 pioglitazone 顯示也許可進一步下降腦中風的風險：2007 年針對糖尿病患者且合併血管事件的 PROactive 研究顯示，曾經發生中風的族群使用 pioglitazone 組(15-45mg/d)較安慰劑組能有效降低中風再發生以及減少心血管事件發生的趨勢[34]；2016 年 IRIS 試驗進一步發現，在胰島素阻抗患者合併中風病史，使用 pioglitazone 可下降 52%胰島素阻抗轉成糖尿病比例，同時下降 24%中風及心肌梗塞等血管事件的風險，但使用 pioglitazone 患者有較高比例造成體重增加、心衰竭、水腫及骨折的狀況[35,36]。而 metformin 及 linagliptin 研究仍以糖尿病患者血管事件的初級預防為主，譬如 1998 年 UKPDS33 study 比較 342 位使用 metformin 病患與 951 位使用 chlorpropamide、glibenclamide，或是直接使用 insulin 積極控制的病人，使用 metformin 可下降死亡率及中風風險[37]；2012 年在已使用 metformin 之糖尿病患者，比較加上 glimepiride 或是 linagliptin 兩組，發現加上 linagliptin 患者似乎有減少非致死性中風發生的風險，但在其他心血管事件上則沒有

差別[37]；其他 DPP4-inhibitor 及新型降血糖用藥(如 SGLT-2 inhibitor 及 GLP-1 receptor agonist)，目前尚無證據支持是否可下降中風的風險[20,39-42]。

3.4 抗血小板藥物

糖尿病患者其血小板活化的情況較非糖尿病患者嚴重。巨集分析雖然證實包括中風在內的高危險族群服用阿斯匹靈可以減少 25%血管事件的發生，但對於合併糖尿病的高危險族群使用阿斯匹靈的效果較低[43]。對於曾經有缺血性中風或是暫時性腦缺血發作的糖尿病患者應該使用低劑量的阿斯匹靈(75-162mg/d)來預防心血管疾病的發生[1,7,19,21]。

在 CAPRIE 研究針對曾經發生血管事件且合併糖尿病族群的次分析顯示使用 clopidogrel(75mg/d)較 aspirin(325mg/d)更能有效降低心血管及出血事件的發生[44]。

3.5 有關糖尿病患預防腦中風發生的建議如下：

3.5.1 糖尿病患者血壓需要控制，一般建議將血壓目標控制在 140/90mmHg 以下(特殊族群另有考量)(Class I, Level of Evidence A)；由於 angiotensin-converting enzyme inhibitor 或是 angiotensin receptor blocker 可以減緩糖尿病腎病變的進行，可考慮優先選擇這兩類藥物之其中一種(Class I, Level of Evidence A)。

3.5.2 糖尿病患者血脂需要嚴格控制，建議使用 statin 治療(Class I, Level of Evidence A)，一般建議控制低密度膽固醇至 100mg/dl 以下，或降低至原數值之 50%以下，但合併多項危險因子之患者為高危險族群，可考慮目標控制在 70mg/dl 以下(Class IIa, Level of Evidence C)。

3.5.3 糖尿病患者將血糖控制到正常範圍，可以有效降低微小血管的併發症(Class I, Level of Evidence A)及減少心血管事件的發生(Class IIa, Level of Evidence B)。目前建議將 HbA1c 控制在 7%以下(Class IIa, Level of Evidence B)，但若中風患者同時合併日常生活失能、認知功能障礙或多重器官併發症，可考慮放寬至 8-8.5%以下(Class IIa, Level of Evidence C)。血糖控制藥物的使用可參考 2016 美國糖尿病學會指引建議。

3.5.4 糖尿病患者在缺血性中風後，建議使用 aspirin 治療(75-162 mg/d)來預防心血管疾病的發生(Class I, Level of Evidence A)。Clopidogrel(75mg/d)較 aspirin(325mg/d)更能有效降低心血管及出血事件的發生(Class IIa, Level of Evidence B)。

4. 急性中風後血糖之處理

依據不同的定義，40-70%急性中風患者會出現血糖上升的情況(>110mg/dl)[45]，此現象可能是糖尿病(已知或先前未被診斷)或是急性中風之壓力所引起。中風後的高血糖可能導致梗塞

範圍增加，機轉可能是因為乳酸聚積、自由基形成及glutamate的釋出而造成神經細胞死亡。不論先前是否有糖尿病，急性期血糖的上升可能導致較差的預後，增加中風後的死亡率，且對於日後的功能恢復也較差[45,46]。在急性心肌梗塞及重症病患，使用胰島素積極控制血糖在正常範圍(80-110mg/dl)對於預後有明顯助益[47]。

2007 年發表的 GIST-UK 研究，是針對急性中風後控制高血糖的隨機試驗，該研究顯示急性中風後合併有高血糖(6-17mmol/L, 108-306mg/dl；中位數值 7.8mmol/L, 140mg/dl)，一組以靜脈注射胰島素 24 小時，來控制血糖在 4-7mmol/L(72-126mg/dl)，與對照組(生理食鹽水注射)比較 90 天的死亡率，結果顯示兩組並無差異[48]。此一研究因為收案困難而提前結束，且兩組 24 小時的血糖差異只有 0.57mmol/L(10.3mg/dl)，因此並無法釐清中風後積極控制血糖是否有利於預後。2008 年發表的 THIS 試驗，是針對急性缺血性中風後高血糖處理的先驅性隨機試驗，積極控制組以靜脈注射胰島素的方式將血糖控制在 130mg/dl 以下，一般控制組則是以一天四次皮下注射胰島素的方式將血糖控制在 200mg/dl 以下。積極控制組能有效治療中風後高血糖之情形，但兩組預後同樣顯示並無明顯差異[49]。2009 年的 GRASP 試驗亦是一個小型先驅性隨機試驗，此試驗中急性中風後患者分作三組：血糖控制目標較嚴格(70-110mg/dl)，較寬鬆(70-200mg/dl)，以及一般照護組(70-300mg/dl)，前兩組以靜脈注射胰島素來控制血糖，結果近似於 THIS 試驗[50]。這些試驗都發現嚴格控制血糖組有較多低血糖事件的發生。2012 年 INSULINFARCT 試驗也曾嘗試在急性中風早期靜脈注射胰島素控制血糖，對比於一般皮下注射胰島素的患者，三個月後預後也無顯著差異[51]。2014 年 Cochrane 整合分析研究發現無法證明以靜脈注射胰島素嚴格控制血糖可帶來較好的預後，反而有較高風險出現低血糖事件[52]。直至目前為止，仍有臨床試驗正在進行，以期可以釐清中風後積極控制血糖是否有利於預後。直至目前為止，針對急性中風病患，並無證據提供高血糖的起始治療數值，一般建議住院患者發生高血糖時需給予治療，可考慮控制血糖數值於 140-180mg/dl 之間，然而使用胰島素治療時須密集監測血糖，要儘量避免低血糖事件的發生。若血糖低於 60mg/dl 可使用靜脈注射 dextrose 或是 10-20%葡萄糖至血糖正常[7,19,53-55]。另外，急性中風病患於住院過程中，不論有無使用降血糖藥物，都必須儘量避免低血糖事件(glucose<60mg/dl)發生。因此，血糖仍建議需要監測，同時注意是否有低血糖症狀的出現。

4.1 有關急性中風後血糖處理的建議如下：

4.1.1 急性中風後，應該要監測血糖數值(Class IIa, Level of Evidence C)。

4.1.2 急性中風後應避免低血糖發生，血糖低於60mg/dl可靜脈注射dextrose或是10-20%葡萄糖至血糖正常(Class IIa, Level of Evidence C)。

4.1.3 急性中風後高血糖應給予降血糖藥物之治療，可考慮使用胰島素控制；控制目標血糖數值建議於140-180mg/dl之間，然而須密集監測血糖值並避免低血糖(Class IIa, Level of Evidence C)。

表一：針對65歲以上患者，有下列特殊狀況時，血壓與血糖控制目標需另作考量(Modified from "Standards of Medical Care in Diabetes—2016 Abridged for Primary Care Providers -Table 10")[19]

特殊狀況	血壓目標值 (收縮壓/舒張壓) (mmHg)	糖化血色素目標值
三項以上慢性疾病病史(如中風病史、關節炎、癌症、心臟衰竭或心肌梗塞、肺氣腫、第三期以上腎病變、憂鬱症、高血壓、尿失禁及跌倒病史)，或輕至中度認知功能障礙，或日常生活失能或機構照護患者	<140/90	<8.0%
有嚴重末期慢性病史(例如第三或四期心臟衰竭或需依賴氧氣使用的慢性肺病、需仰賴洗腎之末期腎病、無法控制且已轉移的癌症)，重度認知功能障礙，日常生活失能或機構照護患者	<150/90	<8.5%

參考文獻

1. DAROC Clinical Practice Guidelines for Diabetes Care- 2015. Taiwan, Diabetes Association of the R.O.C., 2015.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):s81-90.
3. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 1988;128:116-23.
4. Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, *et al.* Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared to persons without diabetes. *Stroke* 2007;38:1739-43.
5. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, *et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
6. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, *et al.*; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
7. Hsieh FI, Lien LM, Chen ST, *et al.*; Taiwan Stroke Registry Investigators. Get With the Guidelines-Stroke performance indicators: surveillance of stroke care in the Taiwan Stroke Registry: Get With the Guidelines-Stroke

in Taiwan. *Circulation* 2010;122:1116-23.
8. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, *et al.* Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
9. Lee M, Saver JL, Hong KS, *et al.* Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3564.
10. Hyvärinen M, Tuomilehto J, Mähönen M, *et al.*; for the DECODE Study Group. Hyperglycemia and incidence of ischemic and hemorrhagic stroke: comparison between fasting and 2-hour glucose criteria. *Stroke* 2009;40:1633-7.
11. Jia Q, Zhao X, Wang C, *et al.* Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China National Stroke Registry. *Stroke* 2011;42:2758-62.
12. Kaarisalo MM, Raiha I, Sivenius J. Diabetes worsens the outcome of acute ischemic stroke. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:293-8.
13. Reeves MJ, Vaidya RS, Fonarow GC, *et al*. Quality of care and outcomes in patients with diabetes hospitalized with ischemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke* 2010;41:e409-7.
14. Megherbi SE, Milan C, Minier D. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke* 2003;34:688-94.
15. Weimar C, Ziegler A, Konig IR, *et al.* Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol* 2002;249:888-95.
16. Wu B, Lin S, Hao Z. Proportion, risk factors and outcome of lacunar infarction: a hospital-based study in a Chinese population. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:181-7.
17. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke* 2003;34:122-6.
18. Tuttolomondo A, Pinto A, Salemi G, *et al*. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:152-7.
19. American Diabetes Association Position Statement: Standards of medical care in diabetes—2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl.1):S1-S112.
20. 台灣腦中風學會腦中風危險因子防治指引：高血壓 2015.
21. Fox CS, Golden SH, Anderson C, *et al.*; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015;132:691-718 / *Diabetes Care* 2015;38:1777-803.
22. Gaede P, Vedel P, Larsen N, *et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
23. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
24. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, *et al.* Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-19.
25. Soliman EZ, Byington RP, Bigger JT, *et al.* Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Diabetes Mellitus: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2015;66:1123-9.
26. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, *et al.*; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129 (25 Suppl 2):S1-45.
27. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development

of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-9.
28. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, *et al.*Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
29. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, *et al.* Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.
30. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
31. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, *et al.*; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
32. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, *et al.* Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:221-8.
33. Hong J, Zhang Y, Lai S, *et al.*; SPREAD-DIM- CAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013;36:1304-11.
34. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, *et al.*; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive. *Stroke* 2007;38:865-73.
35. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, *et al.*; PROactive Investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007;30:2773-8.
36. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, *et al.*; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31.
37. 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). *Lancet* 1998;352:837-53.
38. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, *et al.* 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:475-83.
39. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, *et al.*; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
40. White WB, Cannon CP, Heller SR, *et al.*; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
41. Wang SH, Chen DY, Lin YS, *et al.* Cardiovascular Outcomes of Sitagliptin in Type 2 Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction, a Population-Based Cohort Study in Taiwan. *PLoS One* 2015;10:e0131122.
42. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, *et al.*; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
43. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
44. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, *et al.* Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625-8.
45. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, *et al.* Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-32.
46. Baird TA, Parsons MW, Phanh T, *et al.* Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-14.
47. G Van den Berghe, P Wouters, F Weekers, Intensive Insulin therapy in Critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.

48. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, *et al.*; GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
49. Bruno A, Kent TA, Coull BM, *et al.* Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke* 2008;39:384-9.
50. Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, *et al.*; GRASP Investigators. Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) trial: a randomized pilot trial. *Stroke* 2009;40:3804-9.
51. Rosso C, Corvol JC, Pires C, *et al.* Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke: results from the randomized INSULINFARCT trial. *Stroke* 2012;43:2343-9.
52. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD005346.
53. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, *et al.*; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
54. McCormick MT, Muir KW, Gray CS, *et al.* Management of hyperglycemia in acute stroke: how, when, and for whom? *Stroke* 2008;39:2177-85.
55. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.

附錄 Appendices

各項試驗縮寫一覽表：

- UKPDS: UK Prospective Diabetes Study
- ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure
- PROactive: PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events
- IRIS: Insulin Resistance Intervention After Stroke
- CAPRIE: Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events
- THIS: Treatment of Hyperglycemia in Ischemic Stroke
- GRASP: Glucose Regulation in Acute Stroke Patients
- INSULINFARCT: Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke

藥物縮寫一覽表：

- DPP-4 inhibitor: dipeptidyl peptidase 4 inhibitor
- SGLT-2 inhibitor: sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor
- GLP-1 receptor agonist: glucagon-like peptide-1 receptor agonist

美國心臟協會(American Heart Association)證據等級及建議強度認定標準

SIZE OF TREATMENT EFFECT

ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	CLASS I *Benefit >>> Risk* Procedure/Treatment **SHOULD** be performed/ administered	CLASS IIa *Benefit >> Risk* *Additional studies with focused objectives needed* **IT IS REASONABLE** to perform procedure/administer treatment	CLASS IIb *Benefit ≥ Risk* *Additional studies with broad objectives needed; additional registry data would be helpful* Procedure/Treatment **MAY BE CONSIDERED**	CLASS III *No Benefit* or CLASS III *Harm* Procedure/ Test / Treatment COR III: No benefit / Not Helpful / No Proven Benefit COR III: Harm / Excess Cost w/o Benefit or Harmful / Harmful to Patients
LEVEL A Multiple populations evaluated* Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	■ Recommendation that procedure or treatment is useful/effective ■ Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses	■ Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective ■ Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses	■ Recommendation's usefulness/efficacy less well established ■ Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses	■ Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful ■ Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses
LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	■ Recommendation that procedure or treatment is useful/effective ■ Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies	■ Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective ■ Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies	■ Recommendation's usefulness/efficacy less well established ■ Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies	■ Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful ■ Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies
LEVEL C Very limited populations evaluated* Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	■ Recommendation that procedure or treatment is useful/effective ■ Only expert opinion, case studies, or standard of care	■ Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective ■ Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care	■ Recommendation's usefulness/efficacy less well established ■ Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care	■ Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful ■ Only expert opinion, case studies, or standard of care
Suggested phrases for writing recommendations	should is recommended is indicated is useful/effective/beneficial	is reasonable can be useful/effective/beneficial is probably recommended or indicated	may/might be considered may/might be reasonable usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established	COR III: No Benefit is not recommended is not indicated should not be performed/ administered/ other is not useful/ beneficial/ effective COR III: Harm potentially harmful causes harm associated with excess morbidity/mortality should not be performed/ administered/ other
Comparative effectiveness phrases†	treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B treatment A should be chosen over treatment B	treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B it is reasonable to choose treatment A over treatment B		

資料來源: Methodology Manual and Policies from the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines 2010.