

# 2022 台灣腦中風學會腦血管疾病糖尿病及血糖治療指引指引

謝鎮陽<sup>1</sup>、宋碧姍<sup>2</sup>、謝函潔<sup>3</sup>、李俊泰<sup>4</sup>、連立明<sup>5</sup>、鄭建興<sup>6</sup>、傅維仁<sup>7</sup>、湯頌君<sup>6</sup>、陳柏霖<sup>8</sup>、李怡慧<sup>9</sup>、田凱仁<sup>10</sup>、洪皓彰<sup>11</sup>、邵時傑<sup>12</sup>、謝孟倉<sup>13</sup>、陳志弘<sup>2</sup>、台灣腦中風學會腦血管疾病糖尿病及血糖治療指引共識小組

<sup>1</sup> 台南新樓醫院神經內科

<sup>2</sup> 成大醫院神經部

<sup>3</sup> 骨立診所

<sup>4</sup> 三軍總醫院神經科部

<sup>5</sup> 新光吳火獅紀念醫院神經科

<sup>6</sup> 台大醫院神經部暨腦中風中心

<sup>7</sup> 馬偕紀念醫院神經科

<sup>8</sup> 台中榮民總醫院神經醫學中心腦中風中心

<sup>9</sup> 台北榮民總醫院神經醫學中心腦血管科

<sup>10</sup> 奇美醫學中心內分泌新陳代謝科

<sup>11</sup> 高雄榮民總醫院內分泌新陳代謝科

<sup>12</sup> 基隆長庚醫院藥劑部

<sup>13</sup> 義大醫院神經內科

## 前言

本指引將根據最新臨床實證，提出和中風相關之糖尿病及血糖控制的建議，共分為六個章節(主筆醫師)：

1. 流行病學：糖尿病與中風(宋碧姍醫師)。
2. 糖尿病診斷與篩檢建議(宋碧姍醫師)。
3. 血糖控制：
  - 3.1 生活型態調整(謝函潔醫師)。
  - 3.2 降血糖藥物與中風預防(謝鎮陽醫師)。
  - 3.3 血壓控制(宋碧姍醫師)。
  - 3.4 血脂控制(宋碧姍醫師)。
  - 3.5 抗血小板藥物使用(宋碧姍醫師)。
4. 急性中風後血糖之處理(謝鎮陽醫師)。

本次指引實證引用根據AHA/ACC/HRS<sup>1</sup>，

依建議強度分為class of recommendation (COR)：I、IIa、IIb、III，及依證據等級分為level of evidence (LOE)：A、B-R、B-NR、C-LD、C-EO。

## 1. 流行病學：糖尿病與中風

全球糖尿病病人數預估將於2045年達到6.29億人。而台灣糖尿病人口也在逐年增加。根據2019年發表的台灣糖尿病年鑑數據，台灣每年新發生的糖尿病個案數約16萬人，大多數為第2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2D)。發病族群有年輕化的傾向，以T2D來說，平均發病年齡已小於60歲。盛行率隨時間而增加，2019年公佈的年齡標準化的糖尿病盛行率為

通訊作者：謝鎮陽醫師，台南新樓醫院神經內科

E-mail: [chengyanghsieh@gmail.com](mailto:chengyanghsieh@gmail.com)

DOI: 10.6318/FJS.202212\_4(4).0001

6.52%，男性發生率及盛行率皆高於女性，死亡人數也以男性居多。在糖尿病新發生個案的逐年統計資料中發現，病人共病有高血壓及高血脂的比例也持續增加(44~54%)。相較於沒有糖尿病的病人，T2D病人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，造成中風的機會約增加1.5到3倍<sup>1-4</sup>。根據2010年的統合性分析，糖尿病將增加2.27倍(95% confidence interval [CI]: 1.95-2.65)缺血性腦中風及1.56倍(95%CI: 1.19-2.05)出血性中風的風險，也將增加1.73倍(95%CI: 1.51-1.98)因血管性事件死亡的風險<sup>3</sup>。根據台灣腦中風登錄資料顯示，在缺血性中風與暫時性腦缺血發作的病人中，有45.4%罹患糖尿病<sup>5</sup>。除已診斷有糖尿病病人，葡萄糖失耐(glucose intolerance)、空腹血糖偏高(空腹血糖落於110-125 mg/dL)，以及糖化血色素介於6.0~6.4%之間等糖尿病高風險群(糖尿病前期)狀態亦會增加病人中風20%的風險值<sup>6</sup>。糖尿病也是影響中風預後的重要因素，T2D病人中風後的死亡率、依賴他人與中風再發之機會都較無糖尿病病人高<sup>7-17</sup>。而一篇合併8個相關研究的統合性分析的結果也顯示，即使是糖尿病前期，相較於正常血糖的病人，中風或短暫性缺血性腦中風後的失能及死亡風險(modified Rankin scale [mRS]為2-6或3-6)也會增加<sup>18</sup>。

## 2. 糖尿病診斷與篩檢建議

根據2022年美國糖尿病學會(ADA)與2022年中華民國糖尿病學會(DAROC)發佈的T2D臨床照護指引<sup>19, 20</sup>，未懷孕及無貧血成年人糖尿病診斷標準為：糖化血色素(glycated hemoglobin A1c [HbA1c])  $\geq 6.5\%$ ，或空腹至少八小時之血漿葡萄糖值  $\geq 126$  mg/dl，或執行口服葡萄糖(75 gm)耐受測試2小時後血漿葡萄糖數值  $\geq 200$  mg/dl，或病人出現典型高血糖症狀(包括多尿、頻渴和體重減輕)同時合併隨機血漿葡萄糖值  $\geq 200$  mg/dl。若無明顯高血糖症狀，診斷確

立需在同一檢體或兩個不同的檢體獲得兩個符合診斷標準的異常結果。而糖尿病高風險群(糖尿病前期)診斷標準為糖化血色素(HbA1c) 5.7%到6.4%，或空腹至少八小時之血漿葡萄糖值100到125 mg/dl，或執行口服葡萄糖(75 gm)耐受測試，2小時後血漿葡萄糖數值140到199 mg/dl。若病患診斷為糖尿病高風險群，建議每年需篩檢是否轉變為糖尿病。表一是目前糖尿病及糖尿病高風險群的診斷依據。

根據2022年ADA的建議，無症狀成人需篩檢糖尿病或糖尿病高風險群的建議包括：過重或肥胖者(定義為body mass index [BMI]  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>)同時伴隨以下至少一項危險因子，如一等親有糖尿病史、心血管疾病病史、高血壓、HDL  $< 35$  mg/dL或是TG  $> 250$  mg/dL、多囊性卵巢巢病史、缺乏活動者、胰島素抵抗病人。若已確診糖尿病前期病人，至少每年需做一次血糖相關檢查。曾有妊娠糖尿病病人至少需每三年做一次篩檢。針對無上述狀況之成人，ADA建議篩檢可考慮從35歲以上開始進行，若第一次篩檢正常，至少每三年需重複一次(視風險及個人情況調整頻次)。而台灣糖尿病學會則建議利用目前衛生福利部國民健康署所提供的整合性篩檢，由於篩檢項目中包含糖尿病，因此40到64歲民眾可於每三年篩檢一次，而65歲以上民眾則為每年篩檢一次。或者查閱台灣糖尿病學會指引中關於糖尿病風險評估公式(表二)，依風險程度決定篩檢頻率，若為中或高風險群，為每三年篩檢一次，若為極高風險群，則每年需篩檢一次。

針對曾有中風病史之病人，若初始糖尿病篩檢為正常者，目前各國指引並無特別建議重複篩檢頻次。但由於糖尿病為中風之高風險因子，且中風為明顯血管疾病，故可考慮每年做一次糖尿病篩檢。

急性中風病人皆應篩檢是否有糖尿病，篩檢方式可考慮糖化血色素、空腹血糖、或葡萄糖耐受測試。但由於在急性中風急性期時，將可能因疾病而暫時干擾或造成血糖值之變化或

表一 糖尿病診斷標準

| 糖尿病診斷標準(下列1-4符合一項)  |  |
|---|--|
| 1. 空腹血漿葡萄糖 $\geq 126$ mg/dL (7.0 mmol/L)                      | 空腹的定義：至少8小時未攝取熱量   |
| 2. 口服75公克葡萄糖耐受試驗中第2小時血漿葡萄糖 $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L)*    | 在沒有明確高血糖的情況下，診斷需要從同一檢體或在兩個不同的檢體中獲得兩個異常的測試結果。如果有一項符合標準，另一項不符合，建議針對符合標準之項目進行重複檢測，並謹慎考慮HbA1c檢驗受干擾的可能性 <sup>註1</sup> 。 |
| 3. HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)                           |  |
| 4. 高血糖症狀(包括多尿、頻渴和體重減輕)且隨機血漿葡萄糖 $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L) |  |
| 糖尿病高風險群(糖尿病前期)(下列1-3符合一項)                                     |  |
| 葡萄糖失耐   | 1. 口服75公克血漿葡萄糖耐受試驗中第2小時血漿葡萄糖為140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L)   |
| 空腹血糖偏高  | 2. 空腹血漿葡萄糖值為100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L)   |
|   | 3. HbA1c: 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol)  |

註1. 異常的紅血球週期、變異血色素會影響HbA1C在監控血糖值之判讀。

表二 台灣糖尿病風險評估公式

| 台灣糖尿病風險評估公式 |  |
|-------------|--|
| 男性          | $X = -8.3805 + \text{年齡(歲)} \times 0.0325 + \text{腰圍(cm)} \times 0.0423 + \text{如果有使用抗高血壓藥物加}0.5866 + \text{如果有糖尿病家族史加}0.2429$ |
| 女性          | $X = -9.523 + \text{年齡(歲)} \times 0.0446 + \text{腰圍(cm)} \times 0.0468 + \text{如果有使用抗高血壓藥物加}0.4264 + \text{如果有糖尿病家族史加}0.5060$  |
| 罹患糖尿病風險(%)  | $1 / (1 + e^{-X})$   |
| 風險等級        |  |
| 極高          | $> 20\%$   |
| 高           | 10–20%   |
| 中           | 5–10%  |
| 低           | $< 5\%$  |

註2. 糖尿病家族史指的是父母、祖父母或兄弟姐妹罹患糖尿病<sup>21, 22</sup>。

上升，因此一般而言，於中風急性期時，糖化血色素之檢測可能將比另外之篩檢方式較為準確<sup>4</sup>。

空腹血糖、或葡萄糖耐受測試則需考慮可能因疾病急性期而導致的干擾(Class IIa, LOE C-EO)。

## 學會建議：

- 針對曾有腦血管疾病病史之病人，若初始糖尿病篩檢為正常者，每年重新做一次糖尿病篩檢是合理的(Class IIa, LOE C-EO)。
- 急性中風病人皆應篩檢是否有糖尿病，糖化血色素可能作為建議的合理檢測方式，若以

## 3. 血糖控制

### 3.1 生活型態調整

對糖尿病病人而言，藉由生活型態調整降低心血管疾病風險是非常重要的<sup>23</sup>；這包括

糖尿病病人自我管理衛教與支持，醫學營養治療，體能活動/運動，戒煙，與身心社交照護等。完整的治療計畫應以病人為中心，由治療團隊給予適合病人個人的糖尿病自我管理衛教與支持，可促進病人預後並減少醫療支出。

**Look AHEAD (Action for Health and Diabetes)**是研究積極生活型態調整幫助減重與體能活動後，對心血管疾病風險的影響，所謂積極生活型態調整方式包括：每日熱量介於1,200–1,800大卡間(其中<30%來自脂肪，>15%來自蛋白質)，可使用代餐，每週至少進行175分鐘中等強度體能活動等；相較於一般對病人進行支持與衛教的方式，雖然積極生活型態調整方案最後看似無法減低重大心臟不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)發生率，但第一年內即可明顯減重並降低HbA1C。事後分析在第一年內，降低體重達10%以上的病人，或運動時增加2代謝當量者(見註3)，皆有較好的心血管預後<sup>24-27</sup>。

以下將分「體重控制」、「飲食計畫」、「體能活動/運動」、「戒菸」等四大部分進行說明：

### 3.1.1 體重控制：

對於體重過重或肥胖的第1型糖尿病(T1D)、T2D、或糖尿病前期病人，減重可以減緩糖尿病前期進展為糖尿病的時程，對於控制糖尿病也有幫助<sup>28</sup>。目前國民健康署定義體重過重的標準為 $24 \leq \text{BMI} < 27 \text{ kg/m}^2$ ，BMI在 $27 \text{ kg/m}^2$ 以上即為肥胖，而肥胖會增加2倍心血管疾病風險，若加上同時罹患代謝症候群，風險將增為五倍<sup>29, 30</sup>。ADA於2022年最新發佈之糖尿病治療指引中建議，體重過重或肥胖的糖尿病病人，需藉由行為調整以達到體重下降5%的目標，針對糖尿病前期病人，體重控制目標則為下降7–10%，體重在正常範圍內的糖尿病病人，則可訂定適合個人的飲食方式並配合有氧運動或阻力運動，繼續控制體重<sup>31</sup>。

### 3.1.2 飲食計畫：

治療糖尿病病人時，若有專業營養師給予病人個人化營養治療方案，有助於降低病人HbA1C。

許多飲食方式都有助於T2D病人的血糖控制與減重，一般而言，體重下降5–10%，HbA1C約可下降0.6–1.0%<sup>32</sup>。研究顯示地中海型飲食、富含單元及多元不飽和脂肪酸之脂肪攝取，可改善糖代謝與減少心血管疾病風險，不但可以改善血糖控制，在平均4.8年內亦可降低29%心血管疾病風險。其他如低能量飲食有助於降低HbA1C、BMI、膽固醇與血壓；相較於中等碳水化合物攝取飲食，極低碳水化合物(見註4)攝取飲食更有助於降低HbA1C、體重，與減少糖尿病藥物使用，半年內可看到明顯HbA1C下降，但是一年後差距減少。治療使用低碳水化合物飲食控制之病人時，醫師需特別注意調整藥物以避免低血糖事件發生<sup>26, 31, 33</sup>。

綜合2022年DAROC與ADA所發布的指引與相關研究，我們在飲食計畫與生活型態調整上提出下列幾點做為參考<sup>20, 26, 31, 34-38</sup>：

1. 建議減少碳水化合物攝取之外，盡量攝取高營養成分的碳水化合物，譬如高纖維(至少每千卡有14克纖維)，建議攝取非澱粉類蔬菜、水果，並減少額外攝取糖分，多喝水以取代含糖飲料。
2. 使用胰島素控制血糖者，需衛教如何攝取碳水化合物與蛋白質，以調整胰島素劑量與減少低血糖事件。
3. 食用富含長鏈n-3脂肪酸的食物，例如含有EPA與DHA之魚類、堅果種子類等，可預防或治療心血管疾病。(n-3多元不飽和脂肪酸 = omega-3脂肪酸)
4. 鈉攝取量每天小於2,300毫克。

至於糖尿病病人若同時罹患高血壓或高血脂症時，有下列幾點原則提供參考<sup>26, 31</sup>：

1. 針對血壓大於120/80 mmHg之病人，建議進行生活型態調整，包括減重，DASH (dietary



approaches to stop hypertension)飲食(低鈉、高鉀飲食)，節制飲酒，與增加身體運動。

## 2. 針對血脂控制：

- I. 地中海型飲食或DASH飲食是有幫助的
- II. 可減少飽和脂肪或反式脂肪攝取
- III. 可增加攝取n-3脂肪酸、纖維、植物固醇類

### 3.1.3 體能活動/運動：

T2D病人若能增加體能活動與運動，可改善血糖、血脂與血壓控制，增加胰島素敏感性，改善糖尿病相關發炎性生物標記指數，並減少心血管疾病風險與相關死亡率<sup>24, 25, 39-46</sup>。

根據研究顯示，減少靜態行為時間有助於糖代謝。目前各方指引指出，針對大多數成年T1D或T2D病人，鼓勵每週運動至少150分鐘，或每週至少進行三次中等強度有氧運動或劇烈(積極)肌力訓練，運動日間隔最多不超過兩日。較年輕與身材適中之病人可用較少的運動時間進行高強度運動(每週最少有75分鐘)。每週可進行至少2-3次抗阻力訓練。至於較年長的糖尿病病人，每週可進行2-3次柔軟度與平衡訓練，譬如做瑜伽或太極拳<sup>20, 31, 47-54</sup>。

### 3.1.4 戒菸：

抽菸會增加T2D病人罹患冠狀動脈疾病、心衰竭、周邊血管疾病、腦中風的風險與心血管疾病死亡率，對一般族群，即使是二手菸也有相同影響；抽菸也會惡化糖尿病與高血脂<sup>55-58</sup>。目前相關指引建議為抽菸的糖尿病病人提供戒菸諮詢，並給予行為介入療法，考慮藥物使用協助戒菸<sup>26, 31</sup>。

註3：代謝當量—metabolic equivalents (METs)指的是身體在活動時和休息時代謝率的比值，1 MET為每公斤體重每分鐘消耗3.5毫升氧氣。

註4：(1) 極低碳水化合物飲食：每天熱量來源<10%來自碳水化合物，或每天攝取20-50 gm碳水化合物。

(2) 低碳水化合物飲食：每天熱量來源<26%來自碳水化合物，或每天攝取少於130 gm碳水化合物。

(3) 中度碳水化合物飲食：每天熱量來源26-44%來自碳水化合物。

(4) 高碳水化合物飲食：每天熱量來源45%以上來自碳水化合物。

### 學會建議：

為促進糖尿病病人血糖控制，學會建議以下幾點：

1. 針對體重過重( $24 \leq \text{BMI} < 27 \text{ kg/m}^2$ )或肥胖( $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ )的糖尿病病人，建議藉由行為調整以達到體重下降5%的目標(COR 1, LOE A)。
2. 提供個人化營養飲食計畫，可減少碳水化合物攝取，衛教如何適當攝取碳水化合物與蛋白質，注意調整胰島素劑量與減少低血糖事件(COR 1, LOE B-R)。
3. 可增加體能活動或運動，減少進行靜態行為時間(COR 1, LOE B-R)。
4. 針對抽菸之糖尿病病人，建議提供戒菸諮詢，給予行為介入療法，考慮藥物使用協助戒菸(COR 1, LOE A)。

## 3.2 降血糖藥物與中風預防

### 3.2.1 Metformin

UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) 試驗的長期追蹤結果顯示，相較於傳統的生活型態治療，使用metformin治療，可減少心肌梗塞與全死因死亡，但並未減少中風風險(HR = 0.80; 95% CI = 0.50-1.27)<sup>59</sup>。SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes)試驗的事後分析顯示，12,156位病人當中，74%有接受metformin治療，相較於26%未接受metformin治療者，metformin治療能減少全死因死亡，但無法減少缺血性中風風險<sup>60</sup>。一個2,079位病人的

臨床試驗統合分析結果顯示，相較於安慰劑，metformin治療無法減少中風風險(校正後HR = 1.04；95% CI = 0.73–1.48)<sup>61</sup>。在觀察性研究部份，一個收案11,293位T2D病人的香港研究結果顯示<sup>62</sup>，與生活型態改變相較，metformin加上生活型態改變，可降低中風風險(HR = 0.750；95% CI = 0.573–0.982)。在一個共納入14,856位糖尿病病人的台灣健保資料庫研究結果顯示<sup>63</sup>，metformin治療可減少缺血性中風風險(HR = 0.468；95% CI = 0.424–0.518)。但另一個也使用台灣健保資料庫的研究則顯示<sup>64</sup>，在17,760糖尿病合併新診斷末期腎臟病接受血液透析的病人當中，metformin治療可能與較高的缺血性中風(校正後HR = 1.64；95% CI = 1.32–2.04)與出血性中風(校正後HR = 2.15；95% CI = 1.51–3.07)皆有相關。此外，一個納入355位急性缺血性中風合併糖尿病病人的觀察性研究則發現<sup>65</sup>，中風前有使用metformin者，其中風嚴重度較輕，神經學症狀較輕微。

### 3.2.2 Sulfonylurea (SU)

在UKPDS臨床試驗的長期追蹤研究中<sup>66</sup>，SU治療無法減少全死因死亡、心肌梗塞、或中風的風險(glyburide [glibenclamide]的HR = 1.88；95% CI = 0.52–2.08)。在ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)試驗<sup>67</sup>，11,140位糖尿病病人，9.2%有過去中風病史。此試驗發現，以gliclazide為基礎的嚴格血糖控制，對於3-point MACE、心血管死亡、非致死中風皆無助益。在CAROLINA (CARDiovascular Outcome study of LINAgliptin versus glimepiride in patients with T2D)試驗<sup>68</sup>，6,042位高心血管風險的T2D病人當中，12.1%有過去中風病史。此研究發現，與glimepiride相較，linagliptin的非致死中風風險，統計上無差別(HR = 0.87；95% CI = 0.66–1.15)。近期兩個統合性分析則發現<sup>69, 70</sup>，與其他的降血糖藥物相比，SU的中風風險可能較高。一個針對

10,089位糖尿病人的台灣健保資料庫之世代研究發現<sup>71</sup>，與metformin加上SU相較，metformin加上DPP-4抑制劑的中風風險較低(HR = 0.64；95% CI = 0.51–0.81)。另一個英國94,750位糖尿病病人(10.3%有過去中風病史)之世代研究顯示<sup>72</sup>，SU比起metformin，有較高的缺血性中風風險(HR = 1.25；95% CI = 1.002–1.56)。但這些研究對有、無過去中風病史的次族群分析均未報告。一個美國174,882位T2D病人的回溯性世代研究亦顯示<sup>73</sup>，SU比起metformin，有較高的MACE、急性心肌梗塞、或心血管死亡的風險。

### 3.2.3 Glinide

Nateglinide是唯一有作過心血管結果評估的glinide類藥物。在NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research)試驗中<sup>74</sup>，9,306位受試者有葡萄糖失耐合併心血管疾病(僅3%有過去中風病史)或其危險因子，此試驗結果顯示，與安慰劑相較，nateglinide未能減少非致死中風風險(HR = 0.89；95% CI = 0.69–1.15)。而glinide也與低血糖風險相關<sup>75</sup>。

### 3.2.4 Alpha-glucosidase抑制劑

並沒有臨床試驗去探討alpha-glucosidase抑制劑在糖尿病病人的心血管結果(包括中風)。在STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus)試驗<sup>76</sup>，1,368位葡萄糖失耐之病人中，acarbose雖能減少心血管事件，但無法減少中風風險(HR = 0.56；95% CI = 0.10–3.07)。然而，此試驗的主要限制在於研究樣本與事件數目皆太少。在ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation)試驗中<sup>77</sup>，共有6,522位冠狀動脈心臟病合併葡萄糖失耐之病人，過去中風病史的比例未報告，此試驗結果顯示，使用acarbose與安慰劑相較，對MACE (HR = 0.98；95% CI = 0.86–1.11)與中風(HR = 0.97；95% CI = 0.70–1.33)風險，並無助益。然而，

acarbose組的腸胃道副作用較多(7% vs. 5% ;  $p = 0.0007$ )。在一個分析台灣健保資料庫之全國性世代資料的觀察性研究<sup>78</sup>，發現在T2D病人(10.1%有過去中風病史)，比起使用metformin，第一線使用acarbose與較高的心血管事件、心衰竭風險相關，缺血性中風風險亦有些微增加(HR = 1.05 ; 95% CI = 1.00–1.10)；有、無過去中風病史的次族群分析，則未報告。然而，另一個台灣健保資料庫的研究卻發現，在已使用metformin的糖尿病病人(6.4%有過去中風病史)，加上acarbose，比起加上SU，有較低的MACE (OR = 0.69 ; 95% CI = 0.52–0.91)與非致死中風(OR = 0.68 ; 95% CI = 0.49–0.94)之風險<sup>79</sup>。

### 3.2.5 Thiazolidinedione

PROactive (PROspective pioglitazone clinical trial in macrovascular events)試驗的次族群分析發現<sup>80</sup>，在984位T2D合併過去中風病史的病人，pioglitazone可以減少47%的再度中風(HR = 0.53 ; 95% CI = 0.34–0.85)與28%的3-point MACE (HR = 0.72 ; 95% CI = 0.53–1.00)之風險。一個小型的日本研究J-SPIRIT (Juntendo Stroke Prevention Study in Insulin Resistance and Impaired Glucose Tolerance)發現，在120位過去中風病史合併葡萄糖失耐或新診斷糖尿病病人，pioglitazone無法減少再度缺血性中風之風險(HR = 0.62 ; 95% CI = 0.13–2.35)<sup>81</sup>。而IRIS (The Insulin Resistance Intervention After Stroke)則是pioglitazone唯一的一個大型臨床試驗<sup>82</sup>，在3,876位合併胰島素阻抗但非糖尿病之近期缺血性中風或短暫性腦缺血病人，測試pioglitazone的心血管效益。與安慰劑相較，pioglitazone能減少24%主要療效指標(致死或非致死中風、心肌梗塞)之風險(HR = 0.76, 95% CI = 0.62–0.93)。在包含這三個臨床試驗的統合分析當中<sup>83</sup>，共有4,980位中風合併胰島素阻抗、糖尿病前期、或糖尿病之病人，pioglitazones能顯著減少再度中風(HR = 0.68 ; 95% CI =

0.50–0.92)與3-point MACE (HR = 0.75 ; 95% CI = 0.64–0.87)風險，但無法減少全死因死亡、心衰竭、或心肌梗塞。一個IRIS試驗之預先設定之次級分析(使用2013年美國心臟學會[AHA]更新之中風定義)也發現<sup>84</sup>，pioglitazone能顯著地減少5年內的所有中風(HR = 0.75 ; 95% CI = 0.60–0.94)與缺血性中風(HR = 0.72 ; 95% CI = 0.57–0.91)，但無法減少出血性中風風險(HR = 1.00 ; 95% CI = 0.50–2.00)。此外，另一個IRIS試驗的事後分析也顯示<sup>85</sup>，pioglitazone在那些藥物遵從性良好(>80%)的糖尿病前期病人(HbA1c 5.7–6.4%或是空腹血糖值100–125 mg/dL)，能有效地次級預防中風(HR = 0.72 ; 95% CI = 0.56–0.92)，並減少進展到糖尿病之風險(HR = 0.46 ; 95% CI: 0.35–0.61)。

而使用台灣健保資料庫的觀察性研究顯示，在T2D合併至少一個心血管危險因子的病人，使用pioglitazone與較低的初次缺血性中風風險相關(HR = 0.78 ; 95% CI = 0.62–0.95)<sup>86</sup>。在T2D合併高血壓與缺血性中風或短暫性腦缺血之病人，使用pioglitazone與較低的再次缺血性中風之風險相關(HR = 0.91 ; 95% CI = 0.84–0.99)<sup>87</sup>。

### 3.2.6 Insulin

目前只有少數的臨床試驗評估insulin在T2D病人的心血管結果。在UKPDS的長期追蹤研究<sup>59</sup>，與傳統的飲食控制相較，使用insulin積極控制血糖無法減少中風(HR = 0.86 ; 95% CI = 0.57–1.31)或死亡風險。在ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention)試驗<sup>88</sup>，有12,537位空腹血糖異常、葡萄糖失耐或T2D病人，其中13.3%病人有過去中風病史，insulin glargine無法減少中風(HR = 1.03 ; 95% CI = 0.89–1.21)或死亡風險。在DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events)試驗<sup>89</sup>，7,637位T2D病人，85.2%有心血



管疾病或腎臟病史，相較於insulin glargine，使用insulin degludec的非致死中風風險沒有顯著差別(HR = 0.90；95% CI = 0.65–1.23)，有、無過去中風病史的次族群分析，則未報告。在一個24,348位T2D病人的統合分析研究結果顯示<sup>90</sup>，使用基礎胰島素(大部分是insulin glargine)的中風風險，相較於其他的降血糖藥物沒有顯著差別(HR = 0.87；95% CI = 0.68–1.12)。

### 3.2.7 Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)抑制劑

共有四個大型的臨床試驗，特別來評估DPP-4抑制劑之心血管結果。在SAVOR試驗<sup>91</sup>，16,492位病人，其中12.7%有過去中風病史，saxagliptin與安慰劑相較，無法減少中風(HR = 1.11；95% CI = 0.88–1.39)、3-point MACE、或死亡風險，有、無過去中風病史的次族群分析，則未報告。在EXAMINE (Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome)試驗<sup>92</sup>，7.2%病人有過去中風病史，alogliptin與安慰劑相較，無法減少中風(HR = 0.91；95% CI = 0.55–1.50)、3-point MACE、或死亡風險，有、無過去中風病史的次族群分析，則未報告。在TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)試驗<sup>93</sup>，14,671位病人，24.5%有過去中風病史，sitagliptin與安慰劑相較，無法減少中風(HR = 0.97；95% CI = 0.79–1.19)、3-point MACE、或死亡風險。這些研究均未報告有、無過去中風病史的次族群分析。在CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin)試驗<sup>94</sup>，6,979位病人，過去中風病史比例未報告，linagliptin相較於安慰劑，並未能減少3-point MACE (HR = 1.02；95% CI = 0.89–1.17)與致死或非致死中風(HR = 0.91；95% CI = 0.67–1.23)之風險。

在稍早的一個中小型、觀察2年的臨床試驗<sup>95</sup>，777位之前接受metformin治療的糖尿病

病人，linagliptin比起glimepiride顯著減少非致死中風(HR = 0.27；95% CI = 0.08–0.97)與3-point MACE (HR = 0.46；95% CI = 0.23–0.91)之風險，有、無過去中風病史的次族群分析，則未報告。但是在CAROLINA試驗<sup>68</sup>，6,042位高心血管風險的糖尿病病人，linagliptin相較於glimepiride，在非致死中風風險上並沒有顯著的差別(HR = 0.87；95% CI = 0.66–1.15)，而在3-point MACE有達到non-inferiority (HR = 0.98；95% CI = 0.84–1.14)，但未達到superiority。linagliptin的低血糖風險顯著較glimepiride為低(HR = 0.23；95% CI = 0.21–0.26)。

根據一個統合分析研究<sup>96</sup>，36,543位病人，接受DPP-4抑制劑治療，與安慰劑相較，並無法減少中風風險(HR = 0.996；95% CI = 0.850–1.166)。另外，有五個使用台灣健保資料庫的糖尿病世代研究<sup>97–101</sup>，欲評估DPP-4抑制劑是否有降低再度中風風險之助益。然而，這些研究的結果並不一致，其中兩個研究顯示，在T2D人，DPP-4抑制劑與較低缺血性中風(HR = 0.75；95% CI = 0.59–0.96)<sup>100</sup>或中風<sup>101</sup>之風險相關。然而，另外三個研究則顯示<sup>97–99</sup>，在糖尿病合併缺血性中風病人，DPP-4抑制劑無法降低再度中風風險。

### 3.2.8 Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA)

有八個大型的臨床試驗<sup>102–109</sup>，評估GLP-1 RA在T2D病人的心血管疾病治療結果。然而其中並沒有特別針對過去有中風病史的病人而進行的臨床試驗。在ELIXA (Evaluation of Carascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With AVE0010 [Lixisenatide])試驗<sup>102</sup>，6,068位病人，只有6.2%有過去中風病史，相較於安慰劑，使用lixisenatide並未減少中風(HR = 1.12；95% CI = 0.79–1.58)、3-point MACE、或死亡風險，有、無過去中風病史的次族群分析，則未報告。在LEADER (Liraglutide



Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)試驗<sup>104</sup>，9,340位病人，16.6%有過去中風病史，相較於安慰劑，使用liraglutide能顯著減少3-point MACE風險(HR = 0.87；95% CI = 0.78–0.97)，中風風險則無統計上之顯著差別(HR = 0.86；95% CI = 0.71–1.06)。LEADER的次族群分析則顯示，在過去有心肌梗塞或中風病史的病人，liraglutide能減少3-point MACE (HR = 0.85；95% CI = 0.73–0.99)，中風風險則無統計上之顯著差別(HR = 0.93；95% CI = 0.70–1.23)。在SUSTAIN 6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes)試驗<sup>105</sup>，3,297位病人，11.6%過去有中風病史，相較於安慰劑，使用皮下注射semaglutide能減少3-point MACE (HR = 0.74；95% CI = 0.58–0.95)與非致死中風(HR = 0.61；95% CI = 0.38–0.99)，但須注意，非致死中風並不是SUSTAIN 6試驗之主要療效指標(primary outcome)，檢定的power不足，故可能無法下如此明確的結論(以下，如dulaglutide有減少中風風險部份，均同)。在EXCEL試驗<sup>103</sup>，14,752位病人，17.3%過去有中風病史，與安慰劑相較，使用exenatide無法顯著減少3-point MACE (HR = 0.91；95% CI = 0.83–1.00)，但可減少全死因死亡(HR = 0.86；95% CI = 0.77–0.97)，有、無過去中風病史的次族群分析，則未報告。在HARMONY Outcomes (Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease)試驗<sup>107</sup>，9,463位病人，18%有過去中風病史，使用albiglutide，相較於安慰劑，能顯著減少3-point MACE (HR = 0.78；95% CI = 0.68–0.90)、心肌梗塞(HR = 0.75；95% CI = 0.61–0.90)之風險；而中風風險則無統計上之顯著差別(HR = 0.86；95% CI = 0.66–1.14)。針對有、無過去中風病史的次族群分析，顯示在降低3-point MACE風險上有一致的結果(HR = 0.80；95% CI = 0.61–1.04 vs. HR =

0.77；95% CI = 0.65–0.91；p for interaction = 0.835)。在REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes)試驗<sup>108</sup>，9,901位病人，9.1%有過去中風病史，使用dulaglutide，與安慰劑相較，能顯著地減少3-point MACE (HR = 0.88；95% CI = 0.79–0.99)與致死或非致死中風(HR = 0.76；95% CI = 0.62–0.94)之風險，針對有、無過去中風病史的次族群分析，也顯示在中風風險下降上有一致的結果(HR = 0.74；95% CI = 0.48–1.15 vs. HR = 0.78；95% CI = 0.62–0.99；p for interaction = 0.83)<sup>110</sup>。在PIONEER 6 (A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes)試驗<sup>106</sup>，3,183位病人，過去有中風病史的比例未報告，使用口服的semaglutide，在3-point MACE風險部分，不劣於安慰劑(HR = 0.79；95% CI = 0.57–1.11；p for noninferiority < 0.001)，全死因死亡亦顯著地減少(HR = 0.51；95% CI = 0.31–0.84)；而在非致死中風風險部分則無顯著差別(HR = 0.74；95% CI = 0.35–1.57)。一個SUSTAIN 6與PIONEER 6的合併分析結果則顯示<sup>111</sup>，semaglutide (皮下注射或口服)對中風風險下降，在有、無過去中風病史的次族群有一致性的結果(p for interaction = 0.35)。在AMPLITUDE-O (Effect of Efpeglenatide on Cardiovascular Outcomes)試驗<sup>109</sup>，4,076位病人，過去有中風病史的比例未報告，使用efpeglenatide，相較於安慰劑，能顯著地減少3-point MACE風險(HR = 0.73；95% CI = 0.58–0.92)；在中風風險則無統計上之顯著差別(HR = 0.74；95% CI = 0.47–1.17)；有、無過去中風病史的次族群分析，則未報告。

針對上述八個臨床試驗的統合分析結果顯示<sup>112, 113</sup>，GLP-1 RA，相較於安慰劑，能顯著地減少中風(HR = 0.83；95% CI = 0.76–0.92)與非致死中風(HR = 0.84；95% CI = 0.76–0.93)之風險；而致死性中風之風險，亦有減少的趨勢(HR = 0.80；95% CI = 0.63–1.03)。

### 3.2.9 Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2)抑制劑

在EMPA-REG (BI 10773 [Empagliflozin] Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients)試驗<sup>114</sup>，7,020位病人，23.7%有過去中風病史，與安慰劑相較，使用empagliflozin能顯著地減少3-point MACE (HR 0.86；95% CI = 0.74–0.99)與全死因死亡 (HR = 0.68；95% CI = 0.57–0.82)之風險，但在有、無過去中風病史的次族群，皆無法降低中風風險<sup>115</sup>。在CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study)計畫<sup>116</sup>，10,142位病人，19.3%有過去中風病史，與安慰劑相較，使用canagliflozin，能顯著地減少3-point MACE (HR 0.86；95% CI = 0.75–0.97)之風險；中風風險有下降趨勢 (HR = 0.87；95% CI = 0.69–1.09)，但統計上未達顯著；針對有過去中風病史(1,958位病人)的次族群分析部分，雖然canagliflozin未能減少再度中風的風險 (HR = 0.87；95% CI = 0.69–1.09)，但出血性中風的風險卻有減少 (HR = 0.68；95% CI = 0.55–0.84)<sup>117</sup>。出血性中風減少的原因，有可能是來自canagliflozin的血壓降低或是低密度膽固醇增加之作用，需要進一步研究證實。在DECLARE-TIMI 58 (Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events)試驗<sup>118</sup>，17,160位病人，7.6%有過去中風病史，與安慰劑相較，使用dapagliflozin有減少3-point MACE (HR = 0.93；95% CI = 0.84–1.03)風險之趨勢，雖然統計上無顯著差異；缺血性中風的風險則未減少 (HR = 1.01；95% CI = 0.84–1.21)；有、無過去中風病史的次族群分析，則未報告。在VERTIS CV (eValuation of ERtugliflozin efficacy and Safety)試驗<sup>119</sup>，8,246位病人，22.9%有過去腦血管疾病史，與安慰劑相較，使用ertugliflozin無法減少3-point MACE (HR = 0.97；95% CI =

0.85–1.11)與中風 (HR = 1.06；95% CI = 0.82–1.37)之風險；有、無過去中風病史的次族群分析，則未報告。

雖然許多統合分析研究結果均顯示<sup>120–125</sup>，在臨床試驗中SGLT2抑制劑能顯著減少3-point MACE風險，但無法減少中風風險。但跨國的觀察性研究卻顯示，相較於其他的糖尿病藥物，SGLT2抑制劑能減少中風風險。在CVD-REAL Nordic研究<sup>126</sup>，91,320位北歐的糖尿病病人，6.6%病人有過去中風病史，94%的SGLT2抑制劑之總暴露時間為使用dapagliflozin，相較於使用其他糖尿病藥物，使用SGLT2抑制劑與較低的3-point MACE風險顯著相關 (HR = 0.78；95% CI = 0.69–0.87)。雖然非致死中風風險未顯著減少 (HR = 0.86；95% CI = 0.72–1.04)，但所有中風的風險有減少 (HR = 0.83；95% CI = 0.71–0.97)。有、無過去中風病史的次族群分析，則未報告。在CVD-REAL研究<sup>127</sup>，205,160位美國、瑞典、挪威、丹麥的糖尿病病人，相較於其他的糖尿病藥物，使用SGLT2抑制劑與較低的心肌梗塞 (HR = 0.85；95% CI = 0.72–1.00；p = 0.05)與中風 (HR = 0.83；95% CI = 0.71–0.97；p = 0.02)之風險相關。在CVD-REAL 2研究<sup>128</sup>，470,128位亞洲、大洋洲、中東、北美的糖尿病病人，8.7%的病人有過去中風病史，75%與9%的SGLT2抑制劑之總暴露時間當中，分別為使用dapagliflozin與empagliflozin；與其他的口服降血糖藥物相較，使用SGLT2抑制劑與較低的3-point MACE (HR = 0.78；95% CI = 0.69–0.87)、中風 (HR = 0.68；95% CI = 0.55–0.84)之風險均相關；有、無過去中風病史的次族群分析，則未報告。最新的統合分析研究則顯示，在觀察性研究中，與其他口服降血糖藥物相較，SGLT2抑制劑與較低的中風風險有顯著相關 (HR = 0.97；95% CI = 0.80–0.95；p < 0.001)<sup>125</sup>。然而此一發現，仍需要進一步的臨床試驗來證實。

### 3.2.10 中風之外的心血管好處、可能之不良反應

除了預防中風，在選用降血糖藥物時，還需要考慮其他重要的疾病事件風險，例如心衰竭、慢性腎臟病、心肌梗塞、心血管死亡，甚至是全死因死亡等。茲將目前18個大型心血管效益試驗的結果，與各類藥物可能之不良反應，整理如表三、表四，以供選擇藥物時之參考。

### 3.2.11 血糖控制目標

糖尿病病人若更積極嚴格地控制血糖至接近正常(HbA1c  $\leq$  6%或6.5%)，可以有效降低小血管併發症(microvascular complications)<sup>66, 129</sup>，包括視網膜病變、腎臟病、週邊神經病變。但糖尿病病人積極控制血糖，是否可以預防包括中風在內的大血管併發症(macrovascular complications)，則較不確定。包括了過去幾個大型臨床試驗(包括UKPDS)的統合分析研究結果顯示，與一般標準血糖控制(HbA1c  $\leq$  7~8%)，積極的血糖控制(HbA1c  $\leq$  6%或6.5%)雖可以減少MACE風險(HR = 0.91；95% CI = 0.84–0.99)<sup>130</sup>，但無法減少所有中風(HR = 0.96；95% CI = 0.83–1.13)或是非致死中風的風險(HR = 1.00；95% CI = 0.83–1.21)<sup>131</sup>。但要特別注意的是，在這些研究中，積極控制血糖組大多使用insulin與sulfonylurea類藥物<sup>66</sup>，因而會造成低血糖風險增加，進而增加死亡或是中風風險<sup>132</sup>，因此抵消了積極控制血糖所可能帶來的減少中風風險之好處。

目前不論是ADA、AHA、或是DAROC、中華民國心臟學會(TSOC)等<sup>4, 133, 134</sup>，皆大致建議血糖控制的標準為HbA1c在7%以下，但是仍需特別注意個別化考量。例如針對較年輕、共病較少的糖尿病人，建議在安全且無低血糖風險之狀況下，可將標準下修至HbA1c在6.5%以下；至於曾有嚴重低血糖、預測餘命有限、罹患糖尿病已久且已使用多種降血糖藥物治療(包

含insulin)仍無法達到治療目標者，及65歲以上病人合併三項以上慢性疾病病史(包括：中風、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、跌倒等病史)或輕至中度認知功能障礙、日常生活已失能、甚至已在機構照護等情況時，其HbA1c目標，可考慮放寬至8%或更高，以避免發生低血糖之併發症<sup>135</sup>。

### 學會建議：

1. 合併糖尿病之中風病人，其血糖控制目標，必須根據病人特性與偏好、不良反應風險等，做個別化的訂定。對大部分的病人，特別是65歲以下、沒有會縮減生命之共病症的病人，建議訂定HbA1c < 7%之目標，以減少小血管併發症，包括視網膜病變、腎臟病、週邊神經病變(COR I，LOE A)。
2. 合併糖尿病的中風病人，其降血糖藥物治療，選擇有減少MACE風險實證的降血糖藥物是合理的，像是某些GLP-1 RA或SGLT2抑制劑(COR IIa，LOE B-R)。
3. 最近6個月內發生中風或短暫性腦缺血病人，若合併胰島素阻抗、HbA1c < 7%、且無心衰竭或膀胱癌病史，可考慮給予pioglitazone以避免再度中風(COR IIb，LOE B-R)。
4. 合併糖尿病的中風病人，在急性期過後，積極嚴格地控制血糖(HbA1c < 6.5%)，對於預防再度中風的效益，仍是未知(COR III，LOE B-R)。

## 3.3 血壓控制

腦中風病人合併糖尿病時，建議病人在家中需規則量測血壓，以提供臨床醫師進行血壓相關之監測。而家中量測血壓之方式，根據2022年台灣心臟學會及高血壓學會所公布之高血壓指引<sup>136</sup>，可遵循「722原則」：至少連續量測「7」天(至少4天)，每天於「2」個時段[早晨醒來一小時內(上完廁所後、早餐飯前)及夜

表三 新型降血糖藥物在心血管結果安全性試驗中的表現

|          | 藥品          | MACE                          | 心血管死亡                         | 中風                            | 心肌梗塞                          | 心衰竭住院                         | 腎臟結果                          | 全死因死亡                         |
|----------|-------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| DPP-4抑制劑 |             |                               |                               |                               |                               |                               |                               |                               |
|          | SAVOR       | 1.00 (0.89-1.12)              | 1.03 (0.87-1.22)              | 1.11 (0.88-1.39)              | 0.95 (0.80-1.12)              | 1.27 (1.07-1.51) <sup>#</sup> | 1.08 (0.88-1.32)              | 1.11 (0.96-1.27)              |
|          | EXAMINE     | 0.96 (NR)                     | 0.85 (0.86-1.10)              | 0.91 (0.55-1.50)              | 1.08 (0.88-1.33)              | 1.07 (0.79-1.46)              | NR                            | 0.88 (0.71-1.09)              |
|          | TECOS       | 0.98 (0.88-1.09)              | 1.03 (0.89-1.19)              | 0.97 (0.79-1.19)              | 0.95 (0.81-1.11)              | 1.00 (0.83-1.20)              | NR                            | 1.01 (0.90-1.14)              |
|          | CARMELINA   | 1.02 (0.89-1.17)              | 0.96 (0.81-1.14)              | 0.91 (0.67-1.23)              | 1.12 (0.90-1.40)              | 0.90 (0.74-1.08)              | 1.04 (0.89-1.22)              | 0.98 (0.84-1.13)              |
| GLP-1 RA |             |                               |                               |                               |                               |                               |                               |                               |
|          | ELIXA       | 1.02 (0.89-1.17)              | 0.98 (0.78-1.22)              | 1.12 (0.79-1.58)              | 1.03 (0.87-1.22)              | 0.96 (0.75-1.23)              | NR                            | 0.94 (0.78-1.13)              |
|          | EXSCEL      | 0.91 (0.83-1.00)              | 0.88 (0.76-1.02)              | 0.85 (0.70-1.03)              | 0.97 (0.85-1.10)              | 0.94 (0.78-1.13)              | NR                            | 0.86 (0.77-0.97) <sup>*</sup> |
|          | LEADER      | 0.87 (0.78-0.97) <sup>*</sup> | 0.78 (0.66-0.93) <sup>*</sup> | 0.86 (0.71-1.06)              | 0.86 (0.73-1.00)              | 0.87 (0.73-1.05)              | 0.78 (0.67-0.92) <sup>*</sup> | 0.85 (0.74-0.97) <sup>*</sup> |
|          | SUSTAIN 6   | 0.74 (0.58-0.95) <sup>*</sup> | 0.98 (0.65-1.48)              | 0.61 (0.38-0.99) <sup>*</sup> | 0.74 (0.51-1.08)              | 1.11 (0.77-1.61)              | 0.64 (0.46-0.88) <sup>*</sup> | 1.05 (0.74-1.50)              |
|          | PIONEER 6   | 0.79 (0.57-1.11)              | 0.49 (0.27-0.92) <sup>*</sup> | 0.74 (0.35-1.57)              | 1.18 (0.73-1.90)              | 0.86 (0.48-1.55)              | NR                            | 0.51 (0.31-0.84) <sup>*</sup> |
|          | HARMONY     | 0.78 (0.68-0.90) <sup>*</sup> | 0.93 (0.73-1.19)              | 0.86 (0.66-1.14)              | 0.75 (0.61-0.90) <sup>*</sup> | 0.85 (0.79-1.04)              | NR                            | 0.95 (0.79-1.16)              |
|          | REWIND      | 0.88 (0.79-0.99) <sup>*</sup> | 0.91 (0.78-1.06)              | 0.76 (0.62-0.94) <sup>*</sup> | 0.96 (0.79-1.15)              | 0.93 (0.77-1.12)              | 0.85 (0.77-0.93) <sup>*</sup> | 0.90 (0.80-1.01)              |
|          | AMPLITUDE-O | 0.73 (0.58-0.92) <sup>*</sup> | 0.72 (0.50-1.03)              | 0.74 (0.47-1.17)              | 0.75 (0.54-1.05)              | 0.61 (0.38-0.98) <sup>*</sup> | 0.77 (0.57-1.02)              | 0.78 (0.58-1.06)              |
| SGLT2抑制劑 |             |                               |                               |                               |                               |                               |                               |                               |
|          | EMPA-REG    | 0.86 (0.74-0.99) <sup>*</sup> | 0.62 (0.49-0.77) <sup>*</sup> | 1.18 (0.89-1.56)              | 0.87 (0.70-1.09)              | 0.65 (0.50-0.85) <sup>*</sup> | 0.54 (0.40-0.75) <sup>*</sup> | 0.68 (0.57-0.82) <sup>*</sup> |
|          | CANVAS      | 0.86 (0.75-0.97) <sup>*</sup> | 0.87 (0.72-1.06)              | 0.87 (0.69-1.09)              | 0.89 (0.73-1.09)              | 0.67 (0.52-0.87) <sup>*</sup> | 0.60 (0.47-0.77) <sup>*</sup> | 0.87 (0.74-1.01)              |
|          | DECLARE     | 0.93 (0.84-1.03)              | 0.98 (0.82-1.17)              | 1.01 (0.84-1.21)              | 0.89 (0.77-1.01)              | 0.73 (0.61-0.88) <sup>*</sup> | 0.53 (0.43-0.66) <sup>*</sup> | 0.93 (0.82-1.04)              |
|          | CREDESCENCE | 0.80 (0.67-0.95) <sup>*</sup> | 0.78 (0.61-1.00) <sup>*</sup> | 0.77 (0.55-1.08)              | 0.86 (0.64-1.16)              | 0.61 (0.47-0.80) <sup>*</sup> | 0.70 (0.59-0.82) <sup>*</sup> | 0.83 (0.68-1.02)              |
|          | VERTIS CV   | 0.97 (0.85-1.11)              | 0.92 (0.77-1.11)              | 1.06 (0.82-1.37)              | 1.04 (0.86-1.26)              | 0.70 (0.54-0.90) <sup>*</sup> | 0.81 (0.63-1.04)              | 0.93 (0.80-1.08)              |

\*顯著下降風險；#顯著上升風險。



表四 各類降血糖藥物可能之不良反應

|  | 低血糖 | 體重變化 | 心血管影響  |        | 腎功能調整劑量   | 注意事項   |
|--|-----|------|--------|--------|---|--|
|  |     |      | MACE   | 心衰竭/住院 |   |  |
| <b>Biguanide</b>   |     |      |        |        |   |  |
| Metformin  | 中性  | 些微下降 | (潛在)益處 | 中性     | eGFR >45: 不需調整<br>eGFR 30-45: 1,000 mg/de<br>GFR <30: 不建議服用                             | 1. 消化道症狀如腹瀉或噁心等<br>2. 有可能造成維生素B12缺乏<br>3. 乳酸中毒   |
| <b>Sulfonylureas</b>   |     |      |        |        |   |  |
| Glipizide<br>Glimepiride<br>Gliclazide<br>Glyburide<br>(glibenclamide) | 增加  | 增加   | 中性     | 中性     | Glipizide, Glimepiride, Gliclazide<br>腎功能不好時，容易有低血糖，建議謹慎使用<br>Glyburide eGFR <60: 不建議服用 | 1. 第一代SU (tolbutamide)可能會增加MACE風險，第二代SU不影響MACE風險<br>2. 低血糖   |
| <b>Thiazolidinediones</b>  |     |      |        |        |   |  |
| Pioglitazone   | 中性  | 增加   | (潛在)益處 | 增加風險   | 不需調整劑量  | 1. 心臟衰竭風險，心衰患者禁用<br>2. 骨折風險<br>3. 水分鬱積如肢體水腫<br>4. 黃疸、噁心、嘔吐等，肝功能不良者服用此藥需定期監測肝功能<br>5. Pioglitazone可能增加膀胱癌風險 |
| <b>Meglitinide</b>   |     |      |        |        |   |  |
| Repaglinide  | 增加  | 增加   | 中性     | 無資料    |   | 1. 胃腸不適：腹痛、噁心、腹瀉、嘔吐及食慾不振   |
| <b><math>\alpha</math>-Glucosidase inhibitors</b>                      |     |      |        |        |   |  |
| Acarbose<br>Miglitol   | 中性  | 些微下降 | 中性     | 無資料    | eGFR <25: 避免使用  | 2. 脹氣、腹瀉、腹痛<br>3. 黃疸   |
| <b>DPP-4 inhibitor</b>   |     |      |        |        |   |  |
| Sitagliptin  |     |      |        | 中性     | eGFR $\geq$ 45: 不需調整<br>eGFR 30-44: 50 mg/d<br>eGFR <30: 25 mg/d                        | 1. 可能導致胰臟炎<br>2. 可能關節疼痛  |
| Saxagliptin  |     |      |        | (潛在)風險 | eGFR $\geq$ 45: 不需調整<br>eGFR <45: 2.5 mg/d  |  |
| Linagliptin  | 中性  | 中性   | 中性     | 中性     | 不需調整劑量  |  |
| Alogliptin   |     |      |        | 中性     | eGFR $\geq$ 60: 不需調整<br>eGFR 30-59: 12.5 mg/d<br>eGFR <30: 6.25 mg/d                    |  |
| Vildagliptin   |     |      |        | 中性     | eGFR $\geq$ 50: 不需調整<br>eGFR <50: 50 mg/d   |  |

表四 各類降血糖藥物可能之不良反應(續)

|                         | 低血糖                        | 體重變化 | 心血管影響<br>MACE | 心衰竭/住院 | 腎功能調整劑量  |   | 注意事項   |
|-------------------------|----------------------------|------|---------------|--------|--|---|--|
|                         |                            |      |               |        | eGFR $\leq$ 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 建議劑量調整 |   |  |
| <b>SGLT2 inhibitors</b> |                            |      |               |        |  |   |  |
| Canagliflozin           |                            |      | 益處            | 益處     |  | eGFR $\geq$ 60: 不需調整<br>eGFR 30-59: 12.5 mg/d<br>eGFR <30: 6.25mg/d   | 1. 酮酸中毒風險<br>2. 生殖泌尿道感染風險<br>3. 脫水或低血壓風險<br>4. Canagliflozin 可能增加骨折風險                      |
|                         |                            | 下降   | 中性            | 益處     |  | eGFR $\geq$ 25: 不需調整<br>eGFR <25: 不建議起始使用   |  |
|                         |                            |      | 益處            | 益處     |  | eGFR $\geq$ 30: 不需調整<br>eGFR <30: 不建議使用   |  |
|                         |                            |      | 中性            | 益處     |  | eGFR $\geq$ 45: 不需調整<br>eGFR <45: 不建議使用   |  |
| <b>GLP-1 RA</b>         |                            |      |               |        |  |   |  |
| Exenatide               |                            |      | 中性            |        |  | CCr 30-50 mL/min 應由低劑量起始且增加劑量須謹慎<br>CCr < 30 mL/min 禁用 腎臟移植的病患應慎用   | 1. 動物實驗發現會增加甲狀腺腫瘤(thyroid C cell tumor)，人類研究尚未確定建立關聯性<br>2. 消化道症狀如噁心、嘔吐、腹瀉等<br>3. 可能有胰臟炎風險 |
|                         | Exenatide extended release |      | 中性            |        |  | CCr 30-50 mL/min，應謹慎使用<br>CCr < 30 mL/min或ESRD的病人禁用<br>腎臟移植的病人應慎用   |  |
| Liraglutide             |                            | 下降   | 益處            | 中性     |  | 不需調整劑量<br>衛署函授輸字第000914號說明：於eGFR 30~60的安全性有26週臨床試驗評估<br>加拿大指引不建議用於eGFR <50  |  |
|                         |                            |      | 益處            |        |  | 0.5 mg and 1mg/week均不需調整劑量  |  |
|                         |                            |      | 益處            |        |  | 不需調整劑量  |  |
|                         |                            |      | 益處            |        |  | 不需調整劑量  |  |
| Lixisenatide            |                            |      | 中性            |        |  | eGFR $\geq$ 60: 不需調整劑量<br>eGFR 30 -59: 建議慎用同時增加監測腎功能及副作用<br>eGFR 15-29: 受限於實證經驗需慎用同時增加腎功能監測頻率及副作用<br>eGFR < 15: 不建議使用 |  |
|                         |                            |      |               |        |  |   |  |
| <b>Insulin</b>          |                            |      |               |        |  |   |  |
| Human insulin           |                            |      |               |        |  |   | 1. 低血糖風險   |
| Insulin lispro          |                            |      |               |        |  |   |  |
| Insulin aspart          |                            |      |               |        |  |   |  |
| Insulin glulisine       |                            |      |               |        |  |   |  |
| Insulin glargine        |                            |      |               |        |  |   |  |
| Insulin detemir         |                            |      |               |        |  |   |  |
| Insulin degludec        |                            |      |               |        |  |   |  |
|                         | 增加                         | 增加   | 中性            | 中性     |  | 增加監測血糖頻率，注意低血糖，須要時調整劑量。<br>建議eGFR <10 時考慮減少劑量，嚴密觀察血糖變化避免低血糖風險。  |  |

間(睡前一小時內)]，每次量測建議量測「2」次(相隔一分鐘)(若有心房顫動建議量測3次)取其平均。

T2D病人血壓控制的目標值仍有一些爭議。在過去的系統性回顧及臨床試驗的次族群分析發現，糖尿病人控制血壓的範圍對於含中風、心血管事件、心因性死亡等相關的結果事件似乎呈現一個U-shape或J-shape的關聯性，似乎意味著過於嚴格的血壓控制或控制不良的血壓皆可能有較高的綜合風險。2016年一篇針對49個臨床試驗的系統性回顧發現，若糖尿病人起始血壓超過150 mmHg，給予降壓藥物治療可下降19%的死亡率、25%的心臟血管死亡事件、23–26%的心肌梗塞及中風風險及18%的末期腎病變風險。若起始血壓為140–150 mmHg，降壓藥物仍可帶來下降死亡率、心肌梗塞及心衰竭的風險。但若起始血壓小於140 mmHg，進一步的降壓將些微增加死亡率<sup>137</sup>。另一篇針對糖尿病人的臨床試驗也發現，病人的血壓與出現綜合血管事件(含中風及心臟血管死亡事件等)的風險呈現U-shape的關聯性。風險最低之收縮壓落在130–140 mmHg，舒張壓落在80–90 mmHg<sup>60</sup>。

針對糖尿病人血壓控制目標的爭議點在於，雖然上述研究似乎有發現U-shape或J-shape的現象，但之前也有研究發現，積極控制血壓可顯著降低中風、心臟血管事件及死亡風險。2015年一篇針對40個臨床試驗的系統性回顧顯示，糖尿病病人血壓每下降10 mmHg，可顯著減少心血管事件、中風、蛋白尿、及視網膜病變，而當收縮壓控制在140 mmHg以下時，可減少上述血管事件的發生<sup>138</sup>。2016年另一篇針對123個臨床試驗的系統性回顧也顯示同樣的結果，每10 mmHg的血壓下降，可下降27%的中風風險<sup>139</sup>。因此，在此系統性回顧中認為為了下降中風之風險，可考慮將收縮壓血壓目標控制在130 mmHg以下。2019一篇韓國健保資料庫針對糖尿病人的資料也顯示，當血壓超過130 mmHg及80 mmHg時，心臟血管疾病的

風險即開始增加<sup>140</sup>，而其他研究亦發現糖尿病病人血壓嚴格控制在130/80 mmHg以下可減少心血管疾病、腎病變及蛋白尿的發生<sup>141</sup>。

由上可知，因此目前針對糖尿病患的適當血壓控制目標仍有爭議。後續更有將血壓積極控制至120 mmHg以下之大型臨床試驗。包括2010年的ACCORD BP<sup>142</sup>及2015年的SPRINT研究<sup>143</sup>。ACCORD BP臨床試驗將4,733位T2D病人分為積極控制收縮壓在120 mmHg以下和一般控制在140 mmHg以下兩組，這兩組的死亡率與心血管事件發生率並無差異，但中風風險在積極控制組較低(HR = 0.59；95% CI = 0.39–0.89；p = 0.01)。SPRINT 臨床試驗則發現，積極控制收縮壓在120 mmHg以下者相較於一般控制在140 mmHg以下的病人，兩組在涵蓋重大心血管事件、中風、心衰竭、死亡率等主要療效指標(primary outcome)在積極控制組發生率顯著下降，但若單獨分析中風風險，兩組則無差別(HR = 0.89；95% CI = 0.63–1.25；p = 0.50)。不過需要特別注意的是，SPRINT研究係排除所有糖尿病診斷病人。另外，使用於SPRINT或ACCORD BP的研究中，量測血壓的方式往往具備嚴格限制(例如需要靜坐五分鐘，並量測三次取得平均值等)。因此此類研究所得出的血壓值會相較於臨床量測或一般回診量測的血壓低約5–10 mmHg。

DAROC的2022年照護指引強烈建議血壓控制目標應小於140/90 mmHg。因此，若基礎血壓超過140/90 mmHg便建議開始給予降壓藥物控制血壓<sup>20</sup>。但是，DAROC以及ADA皆進一步建議，針對具有較高心血管疾病風險族群(如已有動脈硬化相關心臟血管疾病，或是10年心臟血管疾病風險超過15%)<sup>144</sup>、或是糖尿病合併蛋白尿(micro-albuminuria)之病患，建議積極控制血壓至目標值小於130/80 mmHg。另外需特別注意的是積極控制血壓可能會帶來的副作用，包括低血壓、昏厥、跌倒、腎臟受損或電解質異常等。因此，若臨床醫師認為在積極控制血壓可能會導致相關副作用之病人族群，

例如年老病人、慢性腎病、衰弱病人、姿態性低血壓病人、多重慢性疾病、或多重用藥病人等，也許可考慮放寬血壓控制目標。在缺血性中風合併糖尿病與嚴重顱內外大血管狹窄之病人，其血壓控制目標則建議參考台灣腦中風學會2020年所發佈之「血壓控制與腦中風的次級預防—大血管疾病」<sup>145</sup>。

所有主要的降血壓藥物皆可以使用於糖尿病病人之血壓控制，且大多數糖尿病合併高血壓病人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一種藥物<sup>144</sup>，特別是糖尿病合併有蛋白尿(Urine albumin-to-creatinine ratio, UACR  $\geq$  30 mg/gm)之病人。

## 學會建議

1. 糖尿病病人血壓需要控制，若基礎血壓超過140/90 mmHg，建議開始給予降壓藥物控制血壓(Class I, LOE A)。但針對具有較高心血管疾病風險族群(如已有動脈硬化相關心臟血管疾病或是10年心臟血管疾病風險超過15%)、或是糖尿病合併蛋白尿(micro-albuminuria)之病患，建議積極控制血壓至目標值小於130/80 mmHg (Class I, LOE A)。
2. 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, LOE A)。

## 3.4 血脂控制

不論是單一診斷為糖尿病或是缺血性中風病人來說，血脂的控制是對於控制其心臟血管事件風險中相當重要的一環。因此，無論是糖尿病人、缺血性腦中風病人、或是共病病人的診斷當下，即建議檢測血脂數值，包含總膽固醇(total cholesterol)、低密度(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及高密度膽固醇

(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、及三酸甘油酯(triglyceride, TG)等。

血脂控制，除日常生活型態調整、減重及調整飲食外(life style modification)，高強度類statin (high-intensity statin)為一核心的治療藥物。目前的研究證據顯示糖尿病病人血脂必須嚴格控制。糖尿病患使用statin每下降1 mmol/L (38.6 mg/dL)的LDL可顯著下降9%的死亡率、21%的重大血管事件風險及21%的中風風險<sup>146</sup>，而糖尿病人使用statin不論是初級預防或次級預防皆可有效下降心血管事件的發生率及死亡率。缺血性腦中風病人也有相似趨勢。過去的統合性分析發現，使用statin每降低1 mmol/L的LDL可在缺血性腦中風病人減少15–21%的腦中風發生率<sup>147, 148</sup>。另外兩篇針對缺血性腦中風病人使用statin的大型臨床試驗The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)<sup>149</sup>及Treat Stroke to Target (TST)<sup>150</sup>研究，則提供腦中風病人關於不同LDL控制目標的相關資料。SPARCL研究針對六個月內發生非心因性腦中風或TIA並且合併LDL 100–190 mg/dL病人進行隨機分派，發現使用atorvastatin與安慰劑相比(兩組LDL數值分別為73 mg/dL與129 mg/dL)，atorvastatin可顯著下降26%五年腦中風再發生率(HR = 0.84; 95% CI = 0.71–0.99)。而SPARCL研究中，針對糖尿病人所進行的次族群分析發現，794位合併糖尿病之參與試驗病人，中風及重大心血管事件風險相較於無糖尿病病人將增加1.6倍之風險，而糖尿病的有無並不干擾atorvastatin下降中風與心血管事件風險的好處(p for interaction = 0.47)<sup>151</sup>。TST研究則針對三個月內缺血性中風或TIA病人合併顱內外動脈狹窄、主動脈弓斑塊大於4 mm或心臟血管疾病之狀態，進一步比較將LDL控制在70 mg/dL或在90–110 mg/dL之效果，發現積極控制組能進一步顯著下降重大心血管事件發生率(HR = 0.78; 95% CI = 0.61–0.98)。TST研究中，積極控制組除使用statin外，有41%併用ezetimibe。TST研究中，關於643位糖尿病患的



次族群分析發現，三個月內缺血性腦中風或短暫性缺血性中風(Transient ischemic attack, TIA)病人合併糖尿病時，相較於控制在較高LDL目標的族群，積極控制LDL到70 mg/dL仍可顯著下降44%的含中風之重大心血管事件發生率(HR = 0.56; 95% CI = 0.34–0.89; p = 0.016)，糖尿病的有無不僅不干擾積極控制組下降中風與心血管事件風險的好處，且對糖尿病人可看到的好處似乎更加明顯(糖尿病次族群HR: 0.57, 95% CI 0.36–0.93; p for interaction = 0.15)<sup>152</sup>。IMPROVE-IT臨床試驗同樣也是使用ezetimibe併用statin，針對曾經有中風病史且有急性冠心症的病人，合併使用ezetimibe與simvastatin比起單獨使用simvastatin，可顯著降低再次中風發生率(HR = 0.60; 95% CI = 0.38–0.95) (在此研究中，併用ezetimibe及simvastatin的LDL中位數為25 mg/dL)<sup>153</sup>。而IMPROVE-IT在2018年時曾發表針對急性心血管事件合併糖尿病病人的次族群分析(佔原始族群的27%)，發現使用simvastatin合併ezetimibe在進一步下降病人之LDL目標值(49 vs. 67 mg/dL)後，可顯著下降24%心肌梗塞事件風險以及39%缺血性中風事件風險，且此一下降趨勢相比於非糖尿病病人，在糖尿病病人中更加明顯(糖尿病次族群HR = 0.85, 95% CI = 0.78–0.94, p for interaction = 0.02)<sup>154</sup>。除ezetimibe，PCSK-9 inhibitor等系列研究，針對血管硬化疾病或是急性心血管事件病人(糖尿病病人比例28至36%)，使用PCSK-9 inhibitor進一步下降LDL-C目標值，皆可顯著下降缺血性中風風險<sup>155</sup>。

因此關於LDL-C控制目標，參考前述研究，2020年腦中風學會關於血脂控制指引認為，對於合併有動脈粥狀硬化性心血管疾病的缺血性腦中風或TIA病人，建議使用高強效或中強效statin治療以預防未來發生的主要心血管事件，必要時可合併ezetimibe，而治療目標LDL-C < 70 mg/dL是合理的範圍。而2022年DAROC也建議，糖尿病人若同時合併心臟血管疾病，LDL-C控制目標建議小於70 mg/dL或

下降至少超過50%。AHA則建議糖尿病人合併心血管疾病，在小於75歲病人建議使用高強度statin以達到LDL-C下降超過50%的目標，而在大於75歲病人需評估綜合優劣後考慮是否使用高強度statin。綜合上述考量，本學會建議在糖尿病人合併缺血性腦中風病史時，血脂治療目標LDL-C小於70 mg/dL是可考慮之合理範圍(或降低至治療前數值的50%以下)。而糖尿病合併缺血性腦中風病人，當同時合併多項危險因子(如過去一年內有發生急性心血管疾病、心肌梗塞病史、周邊血管阻塞等疾病，或大於65歲、家族性高膽固醇症、高血壓、慢性腎病、抽煙、心臟繞道手術、心臟血管相關介入手術或心衰竭病史)，此類病人則需視為「非常高危險族群」，可考慮使用高強效類statin或最高耐受劑量statin後，進一步考慮使用ezetimibe，將LDL-C目標值控制在目標值以下。若上述治療仍無法有效將LDL-C控制在目標值下，則可考慮使用PCSK-9 inhibitor治療。

三酸甘油酯是否為心血管疾病或缺血性腦中風之獨立危險因子，目前仍有爭議。但曾有針對台灣糖尿病人的研究發現，在排除總膽固醇、低密度膽固醇等其他影響因子後，三酸甘油酯仍為冠心症之獨立危險因子<sup>156</sup>。而另一篇針對亞太區含台灣的統合分析研究也發現，三酸甘油酯似乎比低密度膽固醇為更好的冠心症預測因子<sup>157</sup>。因此，三酸甘油酯也許可能為台灣糖尿病患在心血管疾病的另一重要角色。因此糖尿病患，若同時合併三酸甘油酯 > 200 mg/dl 及高密度脂蛋白膽固醇 < 40 mg/dl，可以考慮使用藥物治療。

## 學會建議：

1. 缺血性腦中風合併糖尿病病人應積極控制血脂，如需使用藥物，建議高強效或中強效statin (Class I, LOE A)。
2. 缺血性腦中風病人合併有顱內外動脈狹窄及動脈粥狀硬化性心血管疾病及糖尿病時，可考慮將LDL-C控制至70 mg/dl以下為合理的

目標，或降低至原數值之50%以下。(Class IIa, LOE B-R)

- 合併多項危險因子的「非常高危險族群」病人，若使用高強度statin或最大耐受劑量之statin仍無法達成70 mg/dL以下之目標，可考慮使用ezetimibe或PCSK-9 inhibitor將LDL-C目標值控制在70 mg/dl以下(Class IIa, LOE B-R)。

### 3.5 抗血小板藥物使用

糖尿病病人其血小板及凝血路徑活化的情況較非糖尿病病人嚴重。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<sup>158</sup>。針對未有中風病史之糖尿病病人是否使用抗血小板藥物進行初級預防，可參考2020年台灣腦中風學會「非心因性缺血性腦中風抗血小板藥物治療指引」，以及2022年DAROC之T2D臨床照護指引，在50歲以上且有心血管疾病危險因子的糖尿病人，若出血風險不高，在與病人討論使用藥物之好處與出血風險後，也許可以考慮使用aspirin每日75-162 mg作為初級預防。而70歲以上的糖尿病人，因為出血風險高於好處，一般而言，不建議使用aspirin作為初級預防。

在次級預防的部分，對於曾經有缺血性中風或是TIA發作的糖尿病病人，第一線建議使用阿斯匹靈(75-162 mg)來預防心血管疾病的發生<sup>144, 159</sup>。而針對其他抗血小板藥物在糖尿病合併血管事件(含中風族群或全中風族群)的分析中，CAPRIE臨床試驗針對曾經發生血管事件且合併糖尿病族群的結果顯示，使用clopidogrel (75 mg/d)較aspirin (325 mg/d)更能有效降低心血管及出血事件的發生<sup>160</sup>。Cilostazol在全中風族群的CSPS 2<sup>161</sup>與CSPS.com<sup>162</sup>研究並沒有針對糖尿病進行次族群分析。Ticagrelor在全中風族群的SOCRATES<sup>163</sup>研究中則發現糖尿病與Ticagrelor使用並無相關交互作用。而其他近年來針對急性缺血性小中風及高風險TIA的

大型雙線抗血小板藥物之臨床試驗，CHANCE研究針對糖尿病患在急性期使用DAPT追蹤90天的結果，並沒有發現使用不同的治療方式與糖尿病有交互作用的關係，但糖尿病人相較於沒有糖尿病病人在CHANCE研究族群中確實再中風之風險較高(16.1% versus 6.8%; adjusted HR = 2.50, 95% CI = 1.89–3.39)<sup>164</sup>。使用aspirin合併clopidogrel 90天的POINT研究，則未列出糖尿病次族群分析<sup>165</sup>。而使用aspirin合併ticagrelor的THALES研究，在糖尿病次族群分析中則發現沒有糖尿病之次族群，使用合併用藥相較於控制組有較好的初始結果風險降低效果<sup>166</sup>。

### 學會建議：

- 糖尿病病人在缺血性中風後，建議使用aspirin治療(75-162 mg/d)來預防心血管事件的發生(Class I, LOE A)。Clopidogrel (75 mg/d)較aspirin (325 mg/d)也許較能有效降低心血管及出血事件的發生(Class IIb, LOE B-R)。

## 4. 急性中風後血糖之處理

大約40%的急性中風病人，會出現高血糖(>110 mg/dl)<sup>167</sup>，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，與中風症狀惡化、腦梗塞範圍擴大、症狀性出血轉換、不良功能預後、甚至死亡等相關<sup>167-170</sup>。

關於中風急性期是否應該積極嚴格地控制血糖，2007年發表的GIST-UK研究<sup>171</sup>，是針對急性中風後控制高血糖的隨機試驗，該試驗收案急性中風後合併有高血糖(6–17 mmol/L [108–306 mg/dl])；中位數值7.8 mmol/L [140 mg/dl])之病人，隨機分派至持續靜脈注射胰島素24小時以控制血糖在4–7 mmol/L [72–126 mg/dl])之間，或對照組(生理食鹽水注射)，並比較90天的死亡率。試驗結果顯示，兩組的90天的死亡率並無差異。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0.57 mmol/

L (10.3 mg/dl)，因此並無法釐清中風後積極控制血糖是否有利於預後。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(死亡或失能，OR = 0.99；95% CI = 0.79–1.23)，但反而有較高風險出現低血糖事件(OR = 14.6；95% CI = 6.6–32.2)<sup>172</sup>。

2019年發表的SHINE試驗<sup>173</sup>，總共收案1,151位合併高血糖、發作時間12小時內的急性缺血性中風或短暫腦缺血病人。其中，高血糖的定義為 $\geq 110$  mg/dL(若之前有糖尿病史)，或 $\geq 150$  mg/dL(若之前無糖尿病史)。病人隨機分配到持續靜脈注射胰島素之試驗組(N = 581，目標血糖值80-130 mg/dL)，或是sliding scale皮下注射胰島素之對照組(N = 570，目標血糖值80-179 mg/dL)，治療時間持續到72小時。其主要結果設定為第90天時復原良好(定義為mRS = 0 [若初始NIHSS 3-7]；mRS 0-1 [若初始NIHSS 8-14]；mRS = 0-2 [若初始NIHSS 15-22])。本試驗因期中分析發現無效而提前結束。雖然試驗組與對照組的平均血糖值分別為118 mg/dL與179 mg/dL，而達到favorable outcome的比例分別為20.5% vs. 21.6%(校正後的relative risk = 0.97；95% CI = 0.87–1.08； $p = 0.55$ )。但試驗組因低血糖或其他不良事件提前中止的比例較高(11.2% vs. 3.2%)，嚴重低血糖的事件只發生在試驗組(risk difference = 2.58%；95% CI = 1.29–3.87%)。SHINE試驗之次族群分析則亦顯示，預先設定好的六個血糖相關指標，包括急性血糖值、是否有未診斷之糖尿病、HbA1c數值、glycemic gap、stress hyperglycemia ratio、血糖變異度(標準差)，與不同治療、預後之關係，無顯著的交互作用<sup>174</sup>。

一個台灣小型的臨床試驗<sup>175</sup>，共收案50位加護病房住院的急性中風合併高血糖病人，隨機分派接受insulin glargine或NPH insulin控制血糖，結果顯示，無論是使用長效(insulin glargine)或者中長效胰島素(NPH insulin)，並同時搭配短效胰島素的方式，皆能有效的將血

糖控制在200 mg以下。並且連續血糖紀錄數值顯示兩組在80-180 mg/dL的時間百分比、血糖的下降幅度均類似；而發生低血糖事件( $< 70$  mg/dL)的比例極低(佔整體血糖數值比之0.1%–0.5%)。

這個試驗顯示急性中風照護病房因應單位特性及醫療需求，建立單位專屬之中風後高血糖控制流程，包括早期皮下注射胰島素的介入，搭配規律的監測血糖及因應血糖數值而調整胰島素使用量的策略，在中風後血糖控制的重要性<sup>175</sup>。

近期歐洲中風學會(ESOC)與AHA的指引<sup>176, 177</sup>，均不建議對急性中風病人常規地使用持續靜脈注射胰島素以嚴格控制血糖。住院病人發生高血糖時，需給予治療，將控制血糖數值於140–180 mg/dL之間是合理的<sup>177</sup>。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70 mg/dL，須立刻使用靜脈注射dextrose或是10–20%葡萄糖至血糖正常。另外，急性中風病人於住院過程中，不論有無使用降血糖藥物，都必須儘量避免低血糖事件(glucose  $< 70$  mg/dL)發生。

## 學會建議：

1. 急性中風後，應該要監測血糖數值。若有高血糖，使用胰島素將血糖數值控制於140–180 mg/dl之間是合理的(Class IIa，Level of Evidence C-LD)。
2. 急性中風後應避免低血糖發生，血糖低於70 mg/dl需要立即治療(Class I，Level of Evidence C-EO)。

## 參考文獻

1. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol.* 1988;128(1):116-123. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114934
2. Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH,



- Majumdar SR. Short-Term Risk for Stroke Is Doubled in Persons With Newly Treated Type 2 Diabetes Compared With Persons Without Diabetes; A Population-Based Cohort Study. *Stroke*. 2007;38(6):1739-1743. doi: 10.1161/strokeaha.106.481390
3. Collaboration ERF, Sarwar N, Gao P, *et al*. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60484-9
4. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, *et al*. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/str.0000000000000375
5. Hsieh FI, Lien LM, Chen ST, *et al*. Get With The Guidelines-Stroke Performance Indicators: Surveillance of Stroke Care in the Taiwan Stroke Registry. *Circulation*. 2010;122(11):1116-1123. doi: 10.1161/circulationaha.110.936526
6. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e3564. doi:10.1136/bmj.e3564
7. Hyvärinen M, Tuomilehto J, Mähönen M, *et al*. Hyperglycemia and Incidence of Ischemic and Hemorrhagic Stroke-Comparison Between Fasting and 2-Hour Glucose Criteria. *Stroke*. 2009;40(5):1633-1637. doi: 10.1161/strokeaha.108.539650
8. Jia Q, Zhao X, Wang C, *et al*. Diabetes and Poor Outcomes Within 6 Months After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2011;42(10):2758-2762. doi: 10.1161/strokeaha.111.621649
9. Kaarisalo MM, Rähä I, Sivenius J, *et al*. Diabetes worsens the outcome of acute ischemic stroke. *Diabetes Res Clin Pr*. 2005;69(3):293-298. doi: 10.1016/j.diabres.2005.02.001
10. Reeves MJ, Vaidya RS, Fonarow GC, *et al*. Quality of Care and Outcomes in Patients With Diabetes Hospitalized With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2010;41(5):e409-e417. doi: 10.1161/strokeaha.109.572693
11. Megherbi SE, Milan C, Minier D, *et al*. Association Between Diabetes and Stroke Subtype on Survival and Functional Outcome 3 Months After Stroke. *Stroke*. 2003;34(3):688-694. doi:10.1161/01.str.0000057975.15221.40
12. Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener HC. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2002;249(7):888-895. doi: 10.1007/s00415-002-0755-8
13. Wu B, Lin S, Hao Z, *et al*. Proportion, Risk Factors and Outcome of Lacunar Infarction: A Hospital-Based Study in a Chinese Population. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(2):181-187. doi: 10.1159/000267277
14. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor Outcome After First-Ever Stroke. *Stroke*. 2003;34(1):122-126. doi: 10.1161/01.str.0000047852.05842.3c
15. 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(2):152-157. doi: 10.1016/j.numecd.2007.02.003
16. Yeh PS, Lin HJ, Bai CH, *et al*. Effect of In-Hospital Initiation of Lipid-Lowering Therapy on Six-Month Outcomes in Patients With



- Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Am J Cardiol.* 2010;105(10):1490-1494. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.065
17. Jeng JS, Hsieh FI, Yeh HL, *et al.* Impact of MCA stenosis on the early outcome in acute ischemic stroke patients. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175434. doi: 10.1371/journal.pone.0175434
  18. Pan Y, Chen W, Wang Y. Prediabetes and Outcome of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(3):683-692. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.008
  19. Association AD. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2021;45 (Supplement\_1):S3-S3. doi: 10.2337/dc22-sppc
  20. 2022年中華民國糖尿病學會糖尿病臨床照護指引： <http://www.endo-dm.org.tw/dia/direct/>
  21. Lin JW, Chang YC, Li HY, *et al.* Cross-Sectional Validation of Diabetes Risk Scores for Predicting Diabetes, Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease in Taiwanese. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2294-2296. doi: 10.2337/dc09-0694
  22. Li HY, Chang YC, Wei JN, Chuang LM. Validation of Diabetes Risk Scores for Predicting Diabetes Diagnosed by Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes Care.* 2010; 33(2):e26-e26. doi: 10.2337/dc09-1986
  23. Liu G, Li Y, Hu Y, *et al.* Influence of Lifestyle on Incident Cardiovascular Disease and Mortality in Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(25):2867-2876. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.027
  24. Group LAR, Gregg E, Jakicic J, *et al.* Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(11):913-921. doi: 10.1016/s2213-8587(16)30162-0
  25. Group TLAR. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: The look AHEAD study. *Obesity.* 2014;22(1):5-13. doi: 10.1002/oby.20662
  26. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, *et al.* Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 145(9):e722-e759. doi: 10.1161/cir.0000000000001040
  27. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol.* 1990; 13(8):555-565. doi: 10.1002/clc.4960130809
  28. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, *et al.* Effect of weight loss with lifestyle Intervention on Risk of Diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2102-2107. doi: 10.2337/dc06-0560
  29. Wittwer JA, Golden SH, Joseph JJ. Diabetes and CVD Risk: Special Considerations in African Americans Related to Care. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2020;14(10):15. doi: 10.1007/s12170-020-00648-2
  30. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

- Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129:S102-S138. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
31. American Diabetes Association. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45(Supplement\_1):S3. doi: 10.2337/dc22-sppc
32. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle Weight-Loss Intervention Outcomes in Overweight and Obese Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(9):1447-1463. doi: 10.1016/j.jand.2015.02.031
33. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pr*. 2018;139:239-252. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.026
34. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-754. doi: 10.2337/dci19-0014
35. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New Engl J Med*. 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/nejmoa1800389
36. Investigators OT, Bosch J, Gerstein HC, et al. N-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. *New Engl J Med*. 2012;367(4):309-318. doi: 10.1056/nejmoa1203859
37. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1-e23. doi: 10.1161/cir.0000000000000510
38. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary Salt Intake and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(3):703-709. doi: 10.2337/dc10-1723
39. Kearney ML, Thyfault JP. Exercise and Postprandial Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2016;12(3):199-210. doi: 10.2174/1573399811666150615112441
40. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-2079. doi: 10.2337/dc16-1728
41. Boniol M, Dragomir M, Autier P, Boyle P. Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetol*. 2017;54(11):983-991. doi: 10.1007/s00592-017-1037-3
42. Kumar AS, Maiya AG, Shastry BA, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2018;62(2):98-103. doi: 10.1016/j.rehab.2018.11.001
43. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003;46(8):1071-1081. doi: 10.1007/s00125-003-1160-2
44. Zou Z, Cai W, Cai M, Xiao M, Wang Z. Influence of the intervention of exercise

- on obese type II diabetes mellitus: A meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2016;10(3):186-201. doi: 10.1016/j.pcd.2015.10.003
45. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, *et al*. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172(17):1285-1295. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3130
46. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, *et al*. Physical Activity Advice Only or Structured Exercise Training and Association With HbA1c Levels in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(17):1790-1799. doi: 10.1001/jama.2011.576
47. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, *et al*. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-2079. doi: 10.2337/dc16-1728
48. Balady GJ, Chaitman B, Driscoll D, *et al*. Recommendations for Cardiovascular Screening, Staffing, and Emergency Policies at Health/Fitness Facilities. *Circulation*. 1998;97(22):2283-2293. doi: 10.1161/01.cir.97.22.2283
49. Zhao M, Veeranki SP, Magnussen CG, Xi B. Recommended physical activity and all cause and cause specific mortality in US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;370:m2031. doi: 10.1136/bmj.m2031
50. Atakan MM, Li Y, Koşar ŞN, Turnagöl HH, Yan X. Evidence-Based Effects of High-Intensity Interval Training on Exercise Capacity and Health: A Review with Historical Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):7201. doi: 10.3390/ijerph18137201
51. Little JP, Gillen JB, Percival ME, *et al*. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2011;111(6):1554-1560. doi: 10.1152/jappphysiol.00921.2011
52. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, *et al*. Exercise and Type 2 Diabetes. *Medicine Sci Sports Exerc*. 2010;42(12):2282-2303. doi: 10.1249/mss.0b013e3181eeb61c
53. Zhou Z, Zhou R, Zhu Y, *et al*. Effects of tai chi on physiology, balance and quality of life in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2019;51(6):0. doi: 10.2340/16501977-2555
54. Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, *et al*. Benefits for Type 2 Diabetes of Interrupting Prolonged Sitting With Brief Bouts of Light Walking or Simple Resistance Activities. *Diabetes Care*. 2016;39(6):964-972. doi: 10.2337/dc15-2336
55. Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diabetes Vasc Dis Re*. 2017;14(4):265-276. doi: 10.1177/1479164117701876
56. Kar D, Gillies C, Zaccardi F, *et al*. Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):158. doi: 10.1186/s12933-016-0475-5
57. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation*. 2015;132(19):1795-1804. doi: 10.1161/circulationaha.115.017926

58. Unal B, Critchley J, Capewell S. Impact of Smoking Reduction on Coronary Heart Disease Mortality Trends During 1981–2000 in England and Wales. *Tob Induc Dis*. 2003; 1(3):185. doi: 10.1186/1617-9625-1-3-185
59. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi: 10.1056/nejmoa0806470
60. Bergmark BA, Bhatt DL, McGuire DK, *et al*. Metformin Use and Clinical Outcomes Among Patients With Diabetes Mellitus With or Without Heart Failure or Kidney Dysfunction. *Circulation*. 2019;140(12):1004-1014. doi: 10.1161/circulationaha.119.040144
61. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017; 60(9):1620-1629. doi: 10.1007/s00125-017-4337-9
62. Fung CSC, Wan EYF, Wong CKH, Jiao F, Chan AKC. Effect of metformin monotherapy on cardiovascular diseases and mortality: a retrospective cohort study on Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14(1):137. doi: 10.1186/s12933-015-0304-2
63. Cheng YY, Leu HB, Chen TJ, *et al*. Metformin-inclusive Therapy Reduces the Risk of Stroke in Patients with Diabetes: A 4-Year Follow-up Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(2):e99-e105. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.001
64. Chien L, Chou C, Chen H, *et al*. Association Between Stroke Risk and Metformin Use in Hemodialysis Patients With Diabetes Mellitus: A Nested Case–Control Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e007611. doi: 10.1161/jaha.117.007611
65. Mima Y, Kuwashiro T, Yasaka M, *et al*. Impact of Metformin on the Severity and Outcomes of Acute Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(2):436-446. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.016
66. Group UPDS (UKPDS). 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(9131):837-853. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07019-6
67. Group AC, Patel A, MacMahon S, *et al*. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572. doi: 10.1056/nejmoa0802987
68. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, *et al*. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2019;322(12):1155-1166. doi: 10.1001/jama.2019.13772
69. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, *et al*. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):329-335. doi: 10.1111/dom.12821
70. Zhu J, Yu X, Zheng Y, *et al*. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):192-205. doi: 10.1016/



- s2213-8587(19)30422-x
71. Ou SM, Shih CJ, Chao PW, *et al.* Effects on Clinical Outcomes of Adding Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2015; 163(9):663-672. doi: 10.7326/m15-0308
  72. Fillion KB, Douros A, Azoulay L, Yin H, Yu OH, Suissa S. Sulfonylureas as initial treatment for type 2 diabetes and the risk of adverse cardiovascular events: A population-based cohort study. *Brit J Clin Pharmacol.* 2019;85(10):2378-2389. doi: 10.1111/bcp.14056
  73. Roumie CL, Chipman J, Min JY, *et al.* Association of Treatment With Metformin vs Sulfonylurea With Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes and Reduced Kidney Function. *JAMA.* 2019;322(12):1167-1177. doi: 10.1001/jama.2019.13206
  74. Group NS, Holman RR, Haffner SM, *et al.* Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *New Engl J Med.* 2010;362(16):1463-1476. doi: 10.1056/nejmoa1001122
  75. Scheen AJ. Drug Interactions of Clinical Importance with Antihyperglycaemic Agents. *Drug Safety.* 2005;28(7):601-631. doi: 10.2165/00002018-200528070-00004
  76. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, *et al.* Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients With Impaired Glucose Tolerance: The STOP-NIDDM Trial. *JAMA.* 2003;290(4):486-494. doi: 10.1001/jama.290.4.486
  77. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, *et al.* Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):877-886. doi: 10.1016/s2213-8587(17)30309-1
  78. Chang CH, Chang YC, Lin JW, Chen ST, Chuang LM, Lai MS. Cardiovascular Risk Associated With Acarbose Versus Metformin as the First-Line Treatment in Patients With Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1121-1129. doi: 10.1210/jc.2014-2443
  79. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, *et al.* Cardiovascular Benefits of Acarbose vs Sulfonylureas in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3611-3619. doi: 10.1210/jc.2018-00040
  80. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, *et al.* Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke. *Stroke.* 2007;38(3):865-873. doi: 10.1161/01.str.0000257974.06317.49
  81. Tanaka R, Yamashiro K, Okuma Y, *et al.* Effects of Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes: The J-SPIRIT Study. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(12):1305-1316. doi: 10.5551/jat.30007
  82. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, *et al.* Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *New Engl J Med.* 2016;374(14):1321-1331. doi: 10.1056/nejmoa1506930
  83. Lee M, Saver JL, Liao HW, Lin CH, Ovbiagele B. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention. *Stroke.* 2017;48(2):388-

393. doi: 10.1161/strokeaha.116.013977
84. Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, *et al.* Pioglitazone Prevents Stroke in Patients With a Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke. *Circulation*. 2018;137(5):455-463. doi: 10.1161/circulationaha.117.030458
85. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, *et al.* Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):526-535. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0079
86. Hung YC, Chiu LT, Huang HY, Bau DT. Pioglitazone for primary stroke prevention in Asian patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors: a retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):94. doi: 10.1186/s12933-020-01056-x
87. Liu CH, Lee TH, Lin YS, Sung PS, Wei YC, Li YR. Pioglitazone and PPAR- $\gamma$  modulating treatment in hypertensive and type 2 diabetic patients after ischemic stroke: a national cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19(1):2. doi: 10.1186/s12933-019-0979-x
88. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, *et al.* Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *New Engl J Med*. 2012;367(4):319-328. doi: 10.1056/nejmoa1203858
89. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, *et al.* Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2017;377(8):723-732. doi: 10.1056/nejmoa1615692
90. Rados DV, Falcetta MRR, Pinto LC, Leitão CB, Gross JL. All-cause mortality and cardiovascular safety of basal insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Diabetes Res Clin Pr*. 2021;173:108688. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108688
91. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, *et al.* Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326. doi: 10.1056/nejmoa1307684
92. White WB, Cannon CP, Heller SR, *et al.* Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2013;369(14):1327-1335. doi: 10.1056/nejmoa1305889
93. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, *et al.* Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2015;373(3):232-242. doi: 10.1056/nejmoa1501352
94. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, *et al.* Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69. doi: 10.1001/jama.2018.18269
95. 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 randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9840):475-483. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60691-6
96. Barkas F, Elisaf M, Tsimihodimos V, Milionis H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and protection against stroke: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2017;43(1):1-8. doi: 10.1016/j.diabet.2016.10.006
97. Chen DY, Wang SH, Mao CT, *et al.*

- Sitagliptin After Ischemic Stroke in Type 2 Diabetic Patients: A Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(28):e1128. doi: 10.1097/md.0000000000001128
98. Li YR, Tsai SS, Chen DY, *et al.* Linagliptin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes after acute coronary syndrome or acute ischemic stroke. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):2. doi: 10.1186/s12933-017-0655-y
99. Liang CY, Chen DY, Mao CT, *et al.* Cardiovascular risk of sitagliptin in ischemic stroke patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(52):e13844. doi: 10.1097/md.00000000000013844
100. Yang TY, Liaw YP, Huang JY, Chang HR, Chang KW, Ueng KC. Association of Sitagliptin with cardiovascular outcome in diabetic patients: a nationwide cohort study. *Acta Diabetol*. 2016;53(3):461-468. doi: 10.1007/s00592-015-0817-x
101. Ou H, Chang K, Li C, Wu J. Comparative cardiovascular risks of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with other second- and third-line antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes. *Brit J Clin Pharmacol*. 2017;83(7):1556-1570. doi: 10.1111/bcp.13241
102. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, *et al.* Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New Engl J Med*. 2015;373(23):2247-2257. doi: 10.1056/nejmoa1509225
103. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, *et al.* Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/nejmoa1612917
104. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/nejmoa1603827
105. Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/nejmoa1607141
106. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, *et al.* Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2019;381(9):841-851. doi: 10.1056/nejmoa1901118
107. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, *et al.* Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32261-x
108. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31149-3
109. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Efglenatide in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2021;385(10):896-907. doi: 10.1056/nejmoa2108269
110. Gerstein HC, Hart R, Colhoun HM, *et al.* The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(2):106-114. doi: 10.1016/s2213-8587(19)30423-1
111. Strain WD, Frenkel O, James MA, *et al.* Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes

- in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke*. 2022;53(9):2749-2757. doi: 10.1161/strokeaha.121.037775
112. Goldenberg RM, Cheng AYY, Fitzpatrick T, Gilbert JD, Verma S, Hopyan JJ. Benefits of GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) Receptor Agonists for Stroke Reduction in Type 2 Diabetes: A Call to Action for Neurologists. *Stroke*. 2022;53(5):1813-1822. doi: 10.1161/strokeaha.121.038151
113. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, *et al*. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(10):653-662. doi: 10.1016/s2213-8587(21)00203-5
114. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al*. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/nejmoa1504720
115. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, *et al*. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke*. 2017;48(5):1218-1225. doi: 10.1161/strokeaha.116.015756
116. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, *et al*. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi: 10.1056/nejmoa1611925
117. Zhou Z, Lindley RI, Rådholm K, *et al*. Canagliflozin and Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus. *Stroke*. 2019;50(2):396-404. doi: 10.1161/strokeaha.118.023009
118. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, *et al*. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2019; 380(4):347-357. doi: 10.1056/nejmoa1812389
119. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, *et al*. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2020; 383(15):1425-1435. doi: 10.1056/nejmoa2004967
120. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):37. doi: 10.1186/s12933-016-0356-y
121. Zhang X, Zhu Q, Chen Y, *et al*. Cardiovascular Safety, Long-Term Noncardiovascular Safety, and Efficacy of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2018;7(2): e007165. doi: 10.1161/jaha.117.007165
122. Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, *et al*. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(5):495-502. doi: 10.1177/2047487318755531
123. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, *et al*. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-39. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32590-x
124. Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, Duan JY,



- Yuan MY, Zhang JY. Association of SGLT2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharm.* 2021;79(2):e145-e152. doi: 10.1097/fjc.0000000000001183
125. Zhang C, Zhang X, Wang P, *et al.* Effect of SGLT2 Inhibitors on Risk of Stroke in Diabetes: A Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2022;51(5):585-593. doi: 10.1159/000521782
126. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, *et al.* Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):709-717. doi: 10.1016/s2213-8587(17)30258-9
127. Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, *et al.* Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(8):1983-1987. doi: 10.1111/dom.13299
128. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, *et al.* Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(23):2628-2639. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.009
129. Group DC and CTR, Nathan DM, Genuth S, *et al.* The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New Engl J Med.* 1993;329(14):977-986. doi: 10.1056/nejm199309303291401
130. Group C, Turnbull FM, Abraira C, *et al.* Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(11):2288-2298. doi: 10.1007/s00125-009-1470-0
131. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, *et al.* Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343(jul26 1):d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169
132. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, *et al.* Association of Clinical Symptomatic Hypoglycemia With Cardiovascular Events and Total Mortality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(4):894-900. doi: 10.2337/dc12-0916
133. Committee ADAPP, Draznin B, Aroda VR, *et al.* 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2021;45(Supplement\_1):S83-S96. doi: 10.2337/dc22-s006
134. Chiang CE, Ueng KC, Chao TH, *et al.* 2020 Consensus of Taiwan Society of Cardiology on the pharmacological management of patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(7):587-621. doi: 10.1097/jcma.0000000000000359
135. Committee ADAPP, Draznin B, Aroda VR, *et al.* 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2021;45(Supplement\_1):S195-S207. doi: 10.2337/dc22-s013
136. Wang TD, Chiang CE, Chao TH, *et al.*

- 2022 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the Management of Hypertension. *Acta Cardiol Sin.* 2022;38(3):225-325. doi: 10.6515/acs.202205\_38(3).20220321a
137. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2016;352:i717. doi: 10.1136/bmj.i717
138. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(6):603-615. doi: 10.1001/jama.2014.18574
139. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-967. doi: 10.1016/s0140-6736(15)01225-8
140. Kim MK, Han K, Koh ES, *et al.* Blood Pressure and Development of Cardiovascular Disease in Koreans With Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension.* 2019;73(2):319-326. doi: 10.1161/hypertensionaha.118.12160
141. Fox CS, Golden SH, Anderson C, *et al.* 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. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1777-1803. doi: 10.2337/dci15-0012
142. Group AS, Cushman WC, Evans GW, *et al.* Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *New Engl J Med.* 2010;362(17):1575-1585. doi: 10.1056/nejmoa1001286
143. Group SR, Wright JT, Williamson JD, *et al.* A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New Engl J Med.* 2015;373(22):2103-2116. doi: 10.1056/nejmoa1511939
144. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, *et al.* Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 145(9):e722-e759. doi: 10.1161/cir.0000000000001040
145. Chi NF, Chung CP, Cheng HM, *et al.* 2021 Taiwan Stroke Society Guidelines of blood pressure control for ischemic stroke prevention. *J Chin Med Assoc.* 2022; 85(6):651-664. doi: 10.1097/jcma.0000000000000738
146. Collaborators CTT (CTT), Kearney PM, Blackwell L, *et al.* Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117-125. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60104-x
147. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):453-463. doi: 10.1016/s1474-4422(9)70058-4
148. Collaboration CTT (CTT), Fulcher J, O'Connell R, *et al.* Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9976):1397-1405. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61368-4
149. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, *et al.* High-Dose Atorvastatin after Stroke or

- Transient Ischemic Attack. *New Engl J Med.* 2006;355(6):549-559. doi: 10.1056/nejmoa061894
150. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, *et al.* A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *New Engl J Med.* 2020;382(1):9-19. doi: 10.1056/nejmoa1910355
151. Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, *et al.* Risk of Stroke and Cardiovascular Events After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack in Patients With Type 2 Diabetes or Metabolic Syndrome: Secondary Analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Arch Neurol.* 2011;68(10):1245-1251. doi: 10.1001/archneurol.2011.146
152. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, *et al.* Impact of Lower Versus Higher LDL Cholesterol Targets on Cardiovascular Events After Ischemic Stroke in Patients With Diabetes. *Diabetes.* 2021;70(8):1807-1815. doi: 10.2337/db21-0302
153. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, *et al.* Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New Engl J Med.* 2015;372(25):2387-2397. doi: 10.1056/nejmoa1410489
154. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, *et al.* Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2018;137(15):1571-1582. doi: 10.1161/circulationaha.117.030950
155. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2019;43(7):e17-e25. doi: 10.1093/eurheartj/ehz430
156. Tseng CH, Tseng CP, Chong CK, Cheng JC, Tai TY. Independent association between triglycerides and coronary artery disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Int J Cardiol.* 2006;111(1):80-85. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.07.021
157. Barzi F, Patel A, Woodward M, *et al.* A Comparison of Lipid Variables as Predictors of Cardiovascular Disease in the Asia Pacific Region. *Ann Epidemiol.* 2005;15(5):405-413. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.01.005
158. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
159. Byrne RA, Collieran R. Aspirin for secondary prevention of cardiovascular disease. *Lancet.* 2020;395(10235):1462-1463. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30799-6
160. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002;90(6):625-628. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02567-5
161. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, *et al.* Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurology.* 2010;9(10):959-968. doi: 10.1016/s1474-4422(10)70198-8
162. Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, *et al.* Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre,

- open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2019;18(6):539-548. doi: 10.1016/s1474-4422(19)30148-6
163. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, *et al*. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *New Engl J Med*. 2016;375(1):35-43. doi: 10.1056/nejmoa1603060
164. Chen W, Pan Y, Jing J, *et al*. Recurrent Stroke in Minor Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack With Metabolic Syndrome and/or Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e005446. doi: 10.1161/jaha.116.005446
165. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, *et al*. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *New Engl J Med*. 2018;379(3):215-225. doi: 10.1056/nejmoa1800410
166. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, *et al*. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *New Engl J Med*. 2020;383(3):207-217. doi: 10.1056/nejmoa1916870
167. Williams LS, Rotich J, Qi R, *et al*. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59(1):67-71. doi: 10.1212/wnl.59.1.67
168. Shimoyama T, Kimura K, Uemura J, Saji N, Shibasaki K. Elevated glucose level adversely affects infarct volume growth and neurological deterioration in non-diabetic stroke patients, but not diabetic stroke patients. *Eur J Neurol*. 2014;21(3):402-410. doi: 10.1111/ene.12280
169. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, *et al*. Diabetes Mellitus, Admission Glucose, and Outcomes After Stroke Thrombolysis. *Stroke*. 2018;44(7):1915-1923. doi: 10.1161/strokeaha.111.000813
170. Baird TA, Parsons MW, Phan T, *et al*. Persistent Poststroke Hyperglycemia Is Independently Associated With Infarct Expansion and Worse Clinical Outcome. *Stroke*. 2003;34(9):2208-2214. doi: 10.1161/01.str.0000085087.41330.ff
171. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, *et al*. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurology*. 2007;6(5):397-406. doi: 10.1016/s1474-4422(07)70080-7
172. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD005346. doi: 10.1002/14651858.cd005346.pub4
173. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, *et al*. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 2019;322(4):326-335. doi: 10.1001/jama.2019.9346
174. Torbey MT, Pauls Q, Gentile N, *et al*. Intensive Versus Standard Treatment of Hyperglycemia in Acute Ischemic Stroke Patient: A Randomized Clinical Trial Subgroups Analysis. *Stroke*. 2020;53(5):1510-1515. doi: 10.1161/strokeaha.120.033048
175. Tang SC, Shih SR, Lin SY, *et al*. A randomized trial to investigate the efficacy and safety of insulin glargine in hyperglycemic acute stroke patients receiving intensive care. *Sci Rep*. 2021;11(1):11523. doi: 10.1038/s41598-021-91036-2
176. Fuentes B, Ntaios G, Putaala J, *et al*. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on glycaemia management in



- acute stroke. *European Stroke J.* 2017;3(1):5-21. doi: 10.1177/2396987317742065
177. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al.* Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/str.000000000000211

# 2022 Taiwan Stroke Society Guideline on Management of Diabetes and Blood Glucose for Patients with Cerebrovascular Diseases

Cheng-Yang Hsieh<sup>1</sup>, Pi-Shan Sung<sup>2</sup>, Han-Chieh Hsieh<sup>3</sup>, Jiunn-Tay Lee<sup>4</sup>, Li-Ming Lien<sup>5</sup>, Jiann-Shin Jeng<sup>6</sup>, Helen L. Po<sup>7</sup>, Sung-Chun Tang<sup>6</sup>, Po-Lin Chen<sup>8</sup>, I-Hui Lee<sup>9</sup>, Kai-Jen Tien<sup>10</sup>, Hao-Chang Hung<sup>11</sup>, Shih-Chieh Shao<sup>12</sup>, Meng-Tsang Hsieh<sup>13</sup>, Chih-Hung Chen<sup>2</sup>, Taiwan Stroke Society

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tainan Sin Lau Hospital, Tainan, Taiwan.

<sup>2</sup>Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan.

<sup>3</sup>Gu Li Clinic, Tainan, Taiwan.

<sup>4</sup>Department of Neurology, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>5</sup>Department of Neurology, Shin Kong WHS Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>6</sup>Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>7</sup>Department of Neurology, MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>8</sup>Stroke Center, Department of Neurology, Neurological Institute, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan.

<sup>9</sup>Division of Cerebrovascular Diseases, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>10</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan.

<sup>11</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan.

<sup>12</sup>Department of Pharmacy, Keelung Chang Gung Memorial Hospital, Keelung, Taiwan.

<sup>13</sup>Stroke Center and Department of Neurology, E-Da Hospital, Kaohsiung, Taiwan.

## ABSTRACT

The present guideline is to update the 2016 Taiwan Stroke Society (TSS) for Glucose control for Treatment and Prevention of Stroke guideline (2016 TSS Glucose guideline). Since the publication of 2016 TSS Glucose guideline, there have been at least 18 large cardiovascular outcome trials addressing the cardiovascular safety of newly developed anti-diabetic drugs. With the advent of new pharmacological treatment for diabetes, stroke physicians have the reason to know how glucose is managed in their stroke patients with diabetes now more than ever. As a result, the present guideline is updating and giving recommendations on the glucose control for treatment and prevention of ischemic stroke based on these new evidences. The following topics about ischemic stroke are encompassed:

1. Epidemiology: diabetes and stroke.
2. Diagnosis and screening of diabetes.
3. Blood glucose control.
  - 3.1 Life style modification.
  - 3.2 Anti-diabetic drugs and stroke prevention.
  - 3.3 Blood pressure control.
  - 3.4 Lipid control.
  - 3.5 Antiplatelet agents.
4. Management of blood glucose after acute stroke.

**Keywords:** blood glucose, diabetes mellitus, stroke prevention, anti-diabetic drugs, risk factor