

## 第二型糖尿病病人使用胰島素增敏劑 Thiazolidinediones 藥物之爭議

Controversy in the Use of Insulin Sensitizers Thiazolidinediones in Type 2 Diabetes Mellitus

王治元 謝博生<sup>1</sup>

亞東紀念醫院代謝內分泌科 行政院衛生署全民健康保險爭議審議委員會<sup>1</sup>

### 案情摘要

個案為 60 歲女性，經診斷患有第二型糖尿病、骨關節病、眩暈及睡眠障礙，使用 Diamicon、Glucophage、Avandia 等藥物，健保局之初核、複核意見皆以未依臨床常規選用非第一線藥物 (319A)，不予給付 Avandia 之費用，申請人不服，認為「病人服用 Diamicon、Glucophage 及 Avandia，因 93 年 2 月 3 日，PC glucose 466mg%，故 Avandia 仍使用中，93 年 4 月 12 日病人至門診言其 Diamicon、Glucophage 有剩藥，故只處方 Avandia，並非用 Avandia 當第一線治療。且病人即使 3 種藥物治療中，血糖 466 mg% 仍高出正常許多，如減少 Avandia，血糖將更高，增加病人糖尿病腎病變機率。」為由，向爭審會提請審議。

### 審定結果

申請審議駁回。

### 審定理由

查所附病歷記載之病情，宜使用胰島素治療控制血糖，無法顯示需給付所請費用之適當理由，申請審議駁回。

### 現行健保規範

AVANDIA F.C. TABLET 4MG 其主要成分為 ROSIGLITAZONE MALEAT，其適應症內容如下：單一療法或與 SULFONYLUREA、METFORMIN 類口服降血糖劑、胰島素合併使用

以控制第二型糖尿病人的血糖。

### 實證醫學探討

台灣在 2003 年的「高血壓、高血糖與高血脂的三高研究」點出未來全世界已開發國家必須面對的一種綜合性疾病，稱為「新陳代謝症候群」(Metabolic Syndrome)。它的基本定義包括：高血壓、高血糖、血脂異常(包括高血脂)及腹部肥胖。台灣的研究結果顯示，國人十五歲以上患有新陳代謝症候群的比率，男性約為 16.9%，而女性為 13.3%；隨著年齡的增加，五十歲以上的男性與四十歲以上的女性，每五人即有一人為新陳代謝症候群的患者。而這類相關疾病的核心之一就是第二型糖尿病。此項研究根據美國糖尿病學會 1997 年所制定的糖尿病定義及糖化血色素(HbA1c)  $\geq 6.0\%$  為診斷標準，發現國人 15 歲以上人口的高血糖盛行率為 7.47%，男性為 8.2%，而女性為 6.8% [1]。因此如何預防糖尿病及其相關的眼睛病變、腎臟病變、神經病變及心臟血管疾病等併發症，便成為重要的議題。

過去的研究顯示，生活型態的控制是預防糖尿病的重要關鍵，其中包括飲食熱量的限制及規則運動 [2,3]，而美國糖尿病預防計劃研究 [3] 及 STOP-NIDDM 研究 [4] 更進一步分別使用 Metformin 及 Acarbose 等口服藥物來預防糖尿病的進展，其結果顯示對於預防糖尿病的發生及相關併發症，使用藥物是輔助生活型態的重要策略。近年來，預防糖尿病的方法中，改善胰島素抵抗 (Insulin resistance) 的藥物備受重視，因為此類藥物的作用

並不止於預防或控制糖尿病，許多額外的藥物功能陸續被報告，因此對於此類與傳統治療糖尿病藥物在細胞機轉完全不同的藥物，必須有充分的了解，才能確保預防或治療糖尿病的原意。

糖尿病的病生理學機轉中，血糖是診斷及控制的基本標準，也是飲食、運動及藥物治療的標的。而目前廣泛使用的口服藥物治療的分類共有六種，包括： $\alpha$ -glucosidase inhibitor、Biguinide、Sulphonylurea derivatives、Benzoic acid derivative、Phenylalanine 及 Thiazolidinedione。其中 Thiazolidinedione 類的藥物作用最特別，因為這類藥物可以藉由活化細胞核轉錄因子(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)來調控脂肪及糖類代謝的相關基因，最近的研究更發現此類藥物在調控脂肪細胞激素及血管內皮細胞炎性反應方面可能也有著重要的角色[5,9]。但是此類藥物的作用機轉及影響是全身性的，而且藥物單價甚高，所以本文的目的在於回顧此類藥物在實證醫學部份的研究報告及藥物使用應注意的事項，而文中所回顧的文獻報告以 Rosiglitazone (Avandia<sup>®</sup>)為主。

#### 一 . Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)

第二型非胰島素依賴糖尿病的致病機轉有兩大重點：(1)胰島素分泌不足(insulin deficiency)及；(2)胰島素阻抗性(insulin resistance)。過去的研究已知，胰島素敏感度降低的現象約於糖尿病正式診斷發現血糖異常前數年，已然出現，現統稱為胰島素阻抗。所以如果可以改善胰島素阻抗的話，糖尿病應該是可以預防的，而且對已經發病，需要傳統藥物治療的糖尿病患者而言，應該也助於血糖的控制。因為胰島素阻抗的現象是第二型糖尿病的早期病生理學特徵，所以探究其最原始的發病根源應該在於遺傳因子的部份，目前的基本假說認為環境因子，包括肥胖、文明工業化的社會及新生兒一歲前營養不良...等，配合遺傳因子造成胰島素阻抗及胰島素無法在身體細胞發生作用，造成血糖上升[5,6-8]。

胰島素阻抗的作用主要在於肝臟、骨骼肌及脂肪等組織。在骨骼肌細胞中，胰島素阻抗造成血中的葡萄糖無法轉化成肝醣儲存於肌肉細胞中，此外

胰島素在肝臟的作用為減少肝醣的分解(glycogenolysis)及減少葡萄糖新生(gluconeogenesis)，藉由此種機制，食物的熱量得以儲存，血糖也可以維持在正常的範圍內，但是胰島素阻抗使得這種控制機轉的效率降低，所以血糖上升成為常態[5]。

在基因的控制機制上，演化扮演著重要的角色，節約基因(thrifty gene)的發現是重要的證據，這個基因的假說觀念早在 1962 年即由 Neel 等研究者提出[10]，藉由這種基因的幫助，人體可以將多餘的熱量轉換成三酸甘油酯(triglyceride)儲存在脂肪組織內，以便在食物不足時可以使用。擁有節約基因的生物個體可以在饑荒缺乏食物的情況下存活下來，可是在現代食物充足且飲食西化的社會中，這種基因的角色在胰島素阻抗性方面，卻成為糖尿病發病的原因[11]。

為了第二型非胰島素依賴糖尿病所發生的胰島素阻抗現象，胰島素增敏劑應運而生，最早可以合法用於人體的藥物是 1997 年的 Troglitazone (Rezulin<sup>®</sup>)，在臨床前瞻性的研究報告中，使用此藥於發生妊娠性糖尿病的拉丁美洲裔婦女，的確可以降低此類準糖尿病或糖尿病患者體內所需的胰島素量，並且可以進一步保全胰島細胞分泌胰島素的功能，甚至可以預防非胰島素依賴糖尿病發病[5,12,13]。但是此藥物所造成的肝細胞毒性，使得少部份使用的糖尿病患者必須接受肝臟移植治療，甚至喪失生命，終於導致此藥全面的退出藥品市場。目前僅有兩種同類藥物流通：Rosiglitazone (Avandia<sup>®</sup>)及 Pioglitazone (Actos<sup>®</sup>)，此二類藥物的機轉都是刺激活化 PPAR- $\gamma$  [14,15]。

因為胰島素增敏劑是脂溶性的藥物，在經過細胞膜後即以高親和力與細胞核內的 PPAR- $\gamma$  結合，PPAR- $\gamma$  是細胞核中的訊息接受者，人身體中脂肪細胞對於 PPAR- $\gamma$  的表現最明顯，此外肝臟及骨骼肌細胞也是 PPAR- $\gamma$  發生影響的重要器官。在細胞內 PPAR- $\gamma$  與 Retinoid-X 受器 (RXR)形成複合體，如果活化此複合體，PPAR- $\gamma$  即傳遞訊息的轉錄因子，進而調控基因的表現，也就是增加胰島素的敏感度。胰島素增敏劑可以活化 PPAR- $\gamma$ ，調控脂蛋白酶、游離脂肪酸轉移蛋白及葡萄糖運輸因子等基因表現，而這些基因表現的結果，直接影響胰

島素的作用與游離脂肪酸的代謝[5]。特別的是，人體內的脂肪酸及前列腺素也是 PPAR- $\gamma$  的活化物質。

對於糖尿病的患者而言，使用胰島素增敏劑的生物效應主要在於脂肪組織，可以增加脂肪細胞回收游離脂肪酸，同時降低血中三酸甘油酯及非酯化脂肪酸的濃度，PPAR- $\gamma$  的活化也會誘導脂肪細胞的分化，所以使用此類藥物的病患，會因為脂肪組織的增生造成體重增加。當然胰島素增敏劑也藉由一樣的機轉，同步減少肝臟細胞的葡萄糖釋出版效應及增加骨骼肌細胞中的肝醣儲存。在藥物動力學的表現上，胰島素增敏劑的血中半生期，Avandia<sup>®</sup>為 3 至 4 小時，Actos<sup>®</sup>為 3 至 7 小時，它們均與血漿蛋白緊密結合(>99%)，服用藥物後 2 小時即可達到血中最高的濃度。這兩種胰島素增敏劑都由肝臟細胞代謝，Avandia<sup>®</sup>由 P450 CYP2C8 負責代謝，代謝後的中間物質仍具有微弱的活性，其血中半生期可以長達 100 至 150 小時，而 Actos<sup>®</sup>由 P450 CYP2C8 及 CYP3A4 負責代謝，代謝後的中間物質的血中半生期也可達 16 至 24 小時。Avandia<sup>®</sup>的代謝產物主要由尿中排出，Actos<sup>®</sup>則由膽汁經糞便中排出體外[5,16-24]。這兩類藥物對於血糖控制的表現，可以經由 HbA1c 的數值表現，文獻報告在治療後，HbA1c 可以降低 1.0 至 1.6 % [5]。

綜論此類藥物的特性包括：(1)降低血清中的游離脂肪酸及三酸甘油酯的濃度，進而減少此類物質加速動脈硬化的結果，對於心臟血管而言具有保護的角色[16-18]；(2)刺激活化 PPAR- $\gamma$  的生物機轉主要在脂肪組織，同步促進脂肪細胞的成熟分化，所以使用此類藥物的病患，體重會增加。其次藥物也在肝臟及骨骼肌細胞改善其胰島素敏感度，此時體內胰島素的作用會造成鈉離子及水份的滯留，有時會有水腫發生，體重的增加更明顯，所以對於心臟衰竭病患使用此類藥物，必須事先予以詳細完整的評估[19,20]；(3)目前的研究報告發現胰島素增敏劑除了改變脂肪組織分佈的形式及胰島素敏感度之外，更增加脂肪細胞分泌一種重要的細胞激素-脂締素(Adiponectin)，藉由此種細胞激素的作用進一步降低胰島素阻抗 [21-24]。在過去糖尿病藥物建議使用原則上，此類藥物可以與單獨或與其他口服降血糖藥物並用，進一步降低糖尿病患的血糖值

[5]。

## 二. Avandia<sup>®</sup> (梵諦雅)

目前有關此類藥物的大型前瞻性研究多半正在進行中，研究的目標已經從控制血糖的單純標的，進展到作為糖尿病患者發生心臟血管疾病的「預防性用藥」。而單就血糖控制來說，根據過去數字已發表的研究報告而言，本藥對於治療糖尿病血糖的效果相當明顯[25]。特別是在原本血糖控制不理想，且糖化血色素(HbA1c)大於 9%的糖尿病患者，在使用梵諦雅之後，空腹血糖 HbA1c 降低的幅度比原本 HbA1c 小於 9%的糖尿病患者更明顯[26-28]。相較具有明顯增加肝細胞胰島素敏感度的 Biguanide(Metformin)而言，梵諦雅可以改變非胰島素依賴糖尿病患脂肪組織的分佈，達到降低包括肌肉的身體周邊組織胰島素阻抗，增加血中葡萄糖轉化成肌肉中的肝醣，而 Metformin 雖然可以藉由 5'-AMP activated protein kinase 的作用明顯降低肝臟細胞的肝醣釋出效果，但在身體周邊組織的作用較弱[29]，因此合併此二種藥物，可以達到完整在肝臟、脂肪細胞及骨骼肌細胞改善胰島素阻抗的加成效果[30-32]。

最近的研究進一步指出 Sulfonylurea 中的 Glimepiride 及 Tolbutamide 也具有活化 PPAR- $\gamma$  的作用[33]，雖然臨床上活化 PPAR- $\gamma$  的強度有待進一步的報告，但如果加上梵諦雅的使用後，除了更能增加胰島素敏感度之外，研究結果顯示梵諦雅會進一步改善糖尿病高血壓及糖尿病腎病變蛋白尿的變化[34,35]，這種治療的結果也顯示胰島素增敏劑除了降低血糖的貢獻外，應該有其它的作用。

最近的研究證實這種作用的確存在，梵諦雅此類的治療效果並不只限於糖尿病患者，2004 年發表的研究報告發現它除了可以預防糖尿病患作完心導管支架後，再發生冠狀動脈狹窄之外[36]，對於非糖尿病之心血管疾病患者的研究更發現，梵諦雅可以減少此類病患血管內皮細胞的炎性反應，同步降低急性炎性的 C-反應蛋白(C-reactive protein, CRP)[37]，所以胰島素增敏劑的作用更擴及血管的內皮細胞 (vascular endothelial cell)，所以未來藥物適用的範圍應該會更大。

## 三. 胰島素與 Avandia<sup>®</sup> (梵諦雅)

至於梵諦雅與胰島素並用，應該是一個尚待觀

察的議題，梵諦雅在 2003 年 3 月取得美國食品藥物管理局核准，可以與胰島素一起使用，此時因為胰島素的作用敏感度提高，所身體水份的排出量隨著鈉離子滯留而減少，對於心臟輸出功能偏低的病患而言，加重心臟衰竭的疑慮尚未完全排除。

過去的研究發現此類藥物的確會造成使用的糖尿病患者發生心臟衰竭，甚至於肺水腫的情況，這種情況可能導因於藥物造成的血管滲漏症候群 (Vascular leak syndrome) [38,39]，可能與血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor) 有關，尤其非胰島素依賴糖尿病患者多為中老年人，中高齡糖尿病患者因糖尿病發病病史較長，有時會合併腎功能不足，所以文獻中提醒醫師群在使用胰島素合併此類藥物時，必須非常謹慎的事先評估病患的心臟功能。

另一方面，梵諦雅的代謝雖然在肝臟進行，但是它的排出途徑是尿液[40]，因此腎臟功能不全的病患應該避免使用此類藥物[38]，因為藥物代謝後的中間產物仍具有輕微的活性且血中半生期更長達 100 至 150 小時，可能會增加心臟衰竭的機會。過去的研究也發現，雖然梵諦雅可以改善糖尿病患者的血糖及 HbA1c[41]，但是梵諦雅在末期腎病的藥物動力學研究更發現，在腎臟透析治療前後，血中藥物的濃度並沒有明顯的改變[42]，所以接受血液透析的患者是否可以長期使用胰島素增敏劑，也是一個必須長期觀察的問題。這種情況在老年病患是否會造成心臟衰竭的可能，尤其應該要審慎評估。

梵諦雅雖然可以改善胰島素敏感度及血糖值，但是對血中膽固醇的濃度卻可能有些負面的影響，因為它雖然可以使俗稱「壞膽固醇」的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 的顆粒變大，降低 LDL-C 的破壞性，但是許多研究更發現，梵諦雅會明顯增加 LDL-C 在血清中的總量[43-45]，如此則必須合併降血脂藥物的治療，於是藥物治療的成本會大量增加[46]。

#### 梵諦雅的常見副作用

1. 肝臟功能：與 Rezulin<sup>®</sup>比較起來，梵諦雅的肝毒性反應發生的機率及程度明顯較輕，但是如果對於具有活動性肝病的糖尿病患者，應該避免使用此藥物[47]。因此文獻報告建議在使用

梵諦雅的第一年，必須每三個月檢測一次基本的肝功能，如果都在正常範圍內，一年之後，依常規檢測肝功能即可，如果出現肝功能異常，應該密切追蹤，如果肝功能超出正常值 3 倍以上，應立即停藥。

2. 水腫及體重增加：因為梵諦雅會加強胰島素的作用，所以胰島素造成體液滯留的情形非常明顯，大約 2~5% 使用梵諦雅的病患會出現水腫，如果梵諦雅並用於使用胰島素的患者，水腫的比率更高可能達到 15% 左右，而體液如果進入血管內，將增加 6~7% 之血容積量，對於中、老年，或已患有心血管疾病、腎功能衰竭的糖尿病患者，會造成心臟功能突然的惡化 [39]。至於體重增加的另一重要原因就是梵諦雅會促進脂肪細胞的成熟與分化，由於皮下脂肪組織增加，體重也隨之增加，文獻報告在用藥四個月後，平均體重約增加 2 公斤 [21,22,25]。

3. 心臟衰竭：加拿大內科醫學會編輯研究員 Eric Wooltorton 的報告[48]指出，雖然一般建議 NYHA 心臟衰竭第三、四度的糖尿病患者不應使用梵諦雅類的藥物，但是我們應該更嚴格的將 NYHA 心臟衰竭第二度的患者也排除在使用此類藥物的範圍，因為 NYHA 心臟衰竭二度或第三度的分類，有些很難完全界定的臨床狀況，而許多未發表的內部研究顯示，尤其是合併胰島素使用時，加重心臟衰竭或其他的心血管疾病的機會明顯增加[49]。

#### 四. 藥物價格的差異

治療糖尿病時，胰島素是經常使用的注射型藥物，一般開始使用完整劑量的胰島素開始控制血糖後，口服藥物多半只使用 Metformin，此時病患使用的藥物總價會明顯降低，同時在胰島素的控制下，血糖多半可以得到比口服藥物更好的控制，所以如果勉強使用三重口服藥物 (Triple therapy, sulfonylurea/metformin/ thiazolidinedione) 的話，每日單位藥價會高出三倍以上[50]，所以就藥物經濟學的觀點探討，使用胰島素控制血糖是可以節省醫療經費的，但是基於預防糖尿病的角度而言，胰島素就完全沒有置喙的空間。

所以就預防糖尿病的發生，進而降低未來國

家社會必須支付的醫療成本，胰島素增敏劑的角色就顯的很有意義。目前國內已有梵諦雅 QALYs (quality-adjusted life-years)的報告，其推估的結果顯示，短期成本效益為梵諦雅可以有效控制第二型糖尿病患的血糖，達到預期降低 HbA1c 的有效性，根據 UKPDS 糖尿病患長期追蹤研究指出，每降低 1.0 %的HbA1c 可以降低 21.0 %與糖尿病相關的併發症、降低 21.0 %因糖尿病的死亡、降低 14.0 %心肌梗塞的機率以及降低 37.0 %微血管病變。

而長期效益評估研究中，根據心血管疾病與死亡率模組、微小血管相關病變疾病模組、HbA1c 模組、成本模組、健康生活品質模組，及其他由台灣糖尿病資料之假設性模組。模式的參數部份代入臺灣本土的資料，研究結果以生活品質調整後存活人年(QALYs)為主要綜合指標來作表示。研究結果顯示，於臺灣地區適當的使用梵諦雅作為預防性或治療性藥物後，將會得到實質的療效，其每單位生活品質人年附加成本效性比在 130,000 新台幣到 300,000 新台幣之間；相對低於國際普遍認定的 25,000 美金到 50,000 美金(約為新台幣 875,000 至新台幣 1,050,000 元)一個生活品質人年的標準。顯示在臺灣使用 rosiglitazone 治療病人是值得且有其價值存在的，但是因為沒有參考數據可以比較，其結果尚待進一步的研究來肯定這項推論性的研究 [51]。

## 結 論

本案例應考慮以胰島素作為治療之首選藥物，而 Avandia 的使用應予病人接受胰島素之控制後，再依其臨床狀況決定，因為胰島素與 Avandia 一起使用，胰島素的作用敏感度會提高，身體水份的排出量隨著鈉離子滯留而減少，對於心臟輸出功能偏低的病患而言，無法完全排除會加重心臟衰竭之疑慮，所以宜先選用胰島素，再視病況使用 Avandia。

## 推薦讀物

1. 陳建仁：台灣地區高血壓、高血糖、高血脂盛行率調查報告，行政院衛生署國民健康局。
2. Tuomilehto J, Lindstorm J, Eriksson JG, et al:

Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.

3. Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE, et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
4. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
5. Kahn CR: *Joslin Diabetes Mellitus*, 14<sup>th</sup> edition, Lippincott, Williams & Wilkins Co.
6. Gill G, Mbanya JC, Alberti KG: *Diabetes in Africa*. Cambridge: FSG Communications, 1997.
7. Cooper RS, Rotimi CN, Kaufman JS, et al: Prevalence of NIDDM among populations of the African diaspora. *Diabetes Care* 1997;20:343-8.
8. Anonymous: Diabetes in tropics. *BMJ* 1907;i:1051.
9. Boden G, Laakso M: Lipids and glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2253-9.
10. Neel JV: Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress. *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
11. Lev-Ran A: Thrifty genotype: how applicable is it to obesity and type 2 diabetes? *Diabetes Rev* 1999;7:1-22.
12. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, et al: TRIPOD (Troglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 1998;19:217-31.
13. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al: Continued protection from diabetes during treatment of the TRIPOD Cohort with pioglitazone. In: *Proceedings of the 63rd Annual Meeting of the American Diabetes Association*; June 13-17, 2003; New Orleans, LA. Abstract 322-OR.
14. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, et al:

- An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 1995;270:12953-6.
15. Wilson TM: The structure-activity relationship between peroxisome proliferator- activated receptor gamma agonism and the antihyperglycemic activity of thiazolidinedione. *J Med Chem* 1996;39:665-8.
  16. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, et al: Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM: the Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997; 46:433-9.
  17. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, et al: Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:176-85.
  18. Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S, et al: The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:797-802.
  19. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, et al: mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev* 1994;8:1224-34.
  20. Kruszynska YT, Mukherjee R, Jow L, et al: Skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor- gamma expression in obesity and non-insulin- dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998;101:543-8.
  21. Adams M, Montague CT, Prins JB, et al: Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest* 1997;100:3149-53.
  22. de Souza, Eckhardt M, Gagen K, et al: Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:1863-71.
  23. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al: PPAR- $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, and adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-9.
  24. Boden G, Cheung P, Mozzoli M, et al: Effects of thiazolidinediones on glucose and fatty acid metabolism in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2003;52:753-9.
  25. Wagstaff AJ, Goa KL: Rosiglitazone: A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002;62:1805-37.
  26. Goldstein B: Rosiglitazone is effective in poorly controlled type 2 diabetes patient. *Diabetologia* 1999;42(suppl 1):A229.
  27. Carey DG: Rosiglitazone reduces hepatic fat and increases subcutaneous but not intra-abdominal fat depots. *Diabetologia* 2000;43(suppl 1):A68.
  28. Golstein B: Are the metabolic effects of rosiglitazone influenced by baseline glycemic control? *Curr Med Res Opin* 2003;19:192-9.
  29. Virtanen KA, Hällsten K, Parkkola R, et al: Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetes subjects. *Diabetes* 2003;52:283-90.
  30. Bailey CJ, Day C. Avandamet: combined metformin-rosiglitazone treatment for insulin resistance in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2004;58:867-76.
  31. Del Prato S, Volpe L: Rosiglitazone plus metformin: combination therapy for Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:1411-22.
  32. Vanderpoel DR, Hussein MA, Watson-Heidari T, et al: Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride in subjects with type 2 diabetes mellitus: A retrospective database analysis. *Clin Ther* 2004;26:2066-75.
  33. Fukuen S, Iwaki M, Yasui A, et al: Sulfonylurea agents exhibit peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonistic activity. *J Biol Chem*

- 2005;280:23653-9.
34. Yosefy C, Magen E, Kiselevich A, et al: Rosiglitazone improves, while Glibenclamide worsens blood pressure control in treated hypertensive diabetic and dyslipidemic subjects via modulation of insulin resistance and sympathetic activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:215-22.
  35. Barkis G, Viberti G, Weston WM, et al: Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2003;17:7-12.
  36. Choi D, Kim SK, Choi SH, et al: Preventive effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2654-60.
  37. Sidhu JS, Cowan D, Caski JC, et al: The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor- gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1757-63.
  38. Kermani A, Garg AI: Thiazolidinedione-associated congestive heart failure and pulmonary edema. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1088-91.
  39. Scheen AJ: Combined thiazolidinedione-insulin therapy: should we be concerned about safety? *Drug Saf* 2004;27:841-956.
  40. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, et al: Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000; 22:1395-409.
  41. Chan NN, Tong PC, So WY, et al: The metabolic effects of insulin and rosiglitazone combination therapy in Chinese type 2 diabetes patients with nephropathy. *Med Sci Monit* 2004;10:144-48.
  42. Thompson-Culkin K, Zussman B, Miller AK, et al: Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with end-stage renal disease. *J Int Med Res* 2002; 30:391-9.
  43. Ko SH, Song KH, Ahn YB, et al: The effect of rosiglitazone on serum lipoprotein(a) levels in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003;52:731-4.
  44. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, et al: Effects of rosiglitazone on endothelial function, C-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 93:362-5.
  45. LaCivita KA, Vilarreal G: Differences in lipid profiles of patients given rosiglitazone followed by pioglitazone. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:363-70.
  46. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, et al: Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:947-52.
  47. Marcy TR, Britton ML, Blevins SM, et al: Second-generation thiazolidinediones and hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1419-23.
  48. Wooltorton E: Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure. *CMAJ* 2002;166:219.
  49. Important safety information regarding Avandia® (rosiglitazone maleate). Mississauga (ON): GlaxoSmithKline; 2001 Nov 13. Available: [www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/h/advisory/industry/avandia\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/h/advisory/industry/avandia_e.html) (accessed 2001 Dec 17).
  50. Mayfield JA, White RD: Insulin therapy for type 2 diabetes: rescue, augmentation, and replacement of beta-cell function. *Am Fam Physician* 2004; 70:489-500.
  51. 陳建煒、蒲若芳、陳玉欣、邵文逸：臺灣地區使用 Rosiglitazone 治療第二型糖尿病之經濟評估(Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, 日祥醫事管理顧問股份有限公

司，荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司)