

國立臺灣大學醫學院護理學系(所)



博士論文

Department of Nursing
College of Medicine
National Taiwan University
Doctoral Dissertation

失眠與第二型糖尿病風險之觀察性研究

Insomnia and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: An
Observation Study

林嘉玲

Chia-Ling Lin

指導教授：張 媚 博士

Advisor: Mei Yeh Chang, RN, Ed.D.

中華民國 106 年 7 月

July 2017

國立臺灣大學博士學位論文

口試委員會審定書



失眠與第二型糖尿病風險之觀察性研究

Insomnia and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: An
Observation Study

本論文係 林嘉玲君（學號 D99426005）在國立臺灣大學護理學所完成之博士學位論文，於民國 106 年 07 月 07 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

張 媚

(指導教授)

張 媚

張念慈 助理教授

張念慈

莊立民 教授

莊立民

胡朝榮 教授

胡朝榮

高嘉鴻 教授

高嘉鴻

簡戊鑑 副教授

簡戊鑑

致謝



回首過去 7 年，有時風雨有時晴，只為學位消得人憔悴，衣帶漸緊終不悔，雖挫折千百回，驀然回首，眾師們皆在燈火闌珊處支持，無悔。每當靈魂疲憊，腳步沉重，老師們總是靜靜守候，陪我稍坐，鼓舞著我，讓我變得堅強，變得茁壯，謝謝這一群恩師，讓我可以站在巨人的肩膀，有更寬闊的視野。

首先感謝的是張媚教授，從碩士班一路看護我，教我嚴謹的態度，踏實地走出每一步，眼神嚴厲而堅定，態度溫柔卻堅持，我永遠記得她告訴我”做學問，急不得”，我在她身上看到優雅的學者始終如一的治學態度。溫文儒雅博學的胡朝榮教授，永遠是給我一抹溫柔淺淺的微笑，永遠扮演是救火隊的角色，在睡眠的專業領域中讓我受益良多。高嘉鴻教授冷冷的外表下有一顆熾熱的心，對我的鞭策與支持是我進步的最大動力。簡戊鑑教授常引用聖經的話鼓勵我”嚴冬已盡，春天還會遠嗎?”，”已在隧道，亮光就在不遠處”，總是在我沮喪的時候成為最療癒的良言。莊立民教授沉穩的大師風範，總能一針見血的點出問題，精闢的論點令人折服；張念慈教授引我進大數據研究的基礎概念建立，豐厚的學識背後是多年的努力，有幸讓這些才德兼備，在各自學術領域上佔有一席之地老師們指導，只能再度感謝恩師們一路的協助與相挺。

長庚科大的同事:菲翎、亞妮、嘉惠大家如同姊妹般的情誼，不停鼓勵我，督促我，讓我們在這日趨嚴峻的職場中仍保持熱忱與成長的動力。

台大博班同學:雪菁、心瑜、怡雅、玉霞、真美、欣怡、美玲，難忘過往的時光，一起笑一起哭一起學習的日子，這都將成為人生精彩的一頁。國防醫大的鍾其祥老師及中國醫大的林橙莉老師，是我統計的最大後盾，總是不厭其煩的指導我，令我獲益良多。

最後感謝我的家人:堅強又樸實的母親-劉英美女士，永遠穿梭廟宇為我祈求最大的幸運；我的先生-遠振，溫柔又深情的後盾，沒有你的全力支持，我無法繼續走下去；蕎緯、蕎禕兩位貼心的女兒，學會了更獨立自主，妳們總是天真地問我，我小學都畢業了，你快畢業了吧~

鳳凰花開的季節，空氣中瀰漫的是淡淡的離愁，最後將此榮耀獻給我過世的父親及早逝的弟弟，雖然至親已遠走，但我一直都感受你們無聲且情深的陪伴。

嘉玲 2017/06/02

中文摘要



目的: 本論文研究利用全民健保資料庫(Taiwan's National Health Insurance Database, NHIRD)探討失眠研究族群第二型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)之發生風險及累積效應，並與無失眠的參考族群進行各項特性的比較；另外，探討失眠族群使用不同類型安眠藥者第二型糖尿病發生風險之差異。

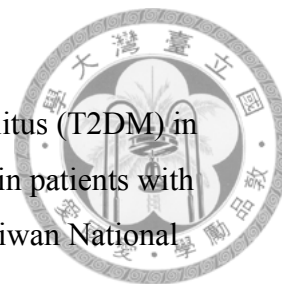
方法: 本研究資料來源為台灣全民健保資料庫 2005 年 100 萬人承保抽樣歸人檔。研究分析 2000 至 2010 年之申報資料；採回溯性世代研究設計(retrospective cohort study)，先排除 1999 年 12 月 31 日之前已有失眠或第二型糖尿病病史，定義 2000 年 1 月 1 日至 2005 年 12 月 31 日期間新診斷的 94,535 位失眠個案為研究族群，後續追蹤至 2010 年 12 月 31 日，計算其糖尿病發生率。另外，採隨機抽樣法選取同時段無失眠診斷的個案，配對性別、年齡及診斷時間，以 2 倍的人數 189,070 位作為參考族群，比較兩個族群發生糖尿病的風險差異。另外，將安眠藥使用分成 BZD 類、Non-BZD 類、zolpidem 及 Mixed 組分析其與第二型糖尿病發生風險相關性。利用 Cox proportional-hazards regression model 分析兩個族群、四組安眠藥使用者第二型糖尿病發生風險，呈現 hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI)

結果: 失眠研究族群 T2DM 的發生率明顯高於參考族群(78.78 vs 39.45, per 1,000 person-years)，失眠族群 T2DM 的發生風險為參考族群的 1.51 倍 (95% CI 1.48-1.54)，達顯著差異。每增加一年失眠暴露時間，其 T2DM 發生風險增加 1.2%。若將暴露時間分層，以暴露 1 年為參考組，暴露時間為 2-4 年、5-8 年及 >8 年，其發生 T2DM 風險分別是參考族群的 1.29 倍(95% CI 1.25-1.33)、1.76 倍(95% CI 1.73-1.79)、1.82 倍(95% CI 1.77-1.87)。若以無失眠無使用安眠藥為參考族群，僅用 BZDs、僅用 Non-BZD、僅用 zolpidem、Mixed 組相對於參考族群，發生 T2DM 相對風險分別是 1.77 倍(95% CI 1.42-1.98)、1.65 倍(95% CI 1.27-1.87)、1.60 倍(95% CI 1.10-1.77)、2.69 倍(95% CI 1.51-3.43)；其中以同時使用 zolpidem 及使用 BZDs 者，其 T2DM 發生風險為無使用 zolpidem 且無使用 BZD 者 1.62 倍(95% CI 1.29 - 1.87)。

結論：失眠族群 T2DM 的發生風險相較於參考族群高，失眠暴露時間愈久，T2DM 發生風險愈高。各種安眠藥使用者中，使用一種以上安眠藥者對 T2DM 發生風險的影響程度最大，其中同時使用 zolpidem 及 BZDs 者對 T2DM 發生風險具有加成協同(additively synergistic)。本研究結果可提供臨床照護者重新審視長期失眠與安眠藥使用與 T2DM 風險相關性，將有助於 T2DM 照護策略的擬定。

關鍵字：失眠、安眠藥、第二型糖尿病、回溯性世代研究、全民健保資料庫

英文摘要



Aim: The present study investigated the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in patients with and without insomnia and explored the risk of T2DM in patients with hypnotic use through the secondary analysis of the data from the Taiwan National Health Insurance Database.

Methods: The present retrospective study used the data from the Longitudinal Health Insurance Database of the Taiwan National Health Research Institute, which consists of all original claims data of 1 million beneficiaries randomly selected from the original registry for beneficiaries in 2005. We excluded patients with a history of insomnia or T2DM before December 31, 1999. The study group included 94,535 patients who received a diagnosis of insomnia between January 1, 2000, and December 31, 2005, and had the onset of T2DM before December 31, 2010. The incidence of T2DM in the study group was estimated. The reference group of 189,070 individuals was obtained by randomly selecting insured individuals without insomnia and T2DM and by two-fold frequency matching by sex, age, and index year. According to the different hypnotics used, the study group was divided into four subgroups: benzodiazepine (BZD), non-BZD, zolpidem, and mixed hypnotic users and the risk of T2DM was analyzed in each subgroup. We conducted a Cox proportional hazard regression analysis to estimate the effects of insomnia and hypnotic use on the risk of T2DM.

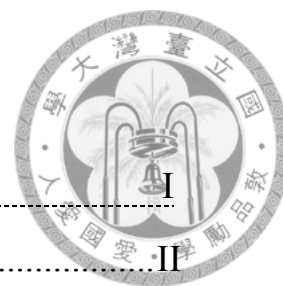
Results: During the follow-up period, the incidence of T2DM in the insomnia group was significantly higher than that in the reference group (78.78 vs 39.45, per 1,000 person-years). Overall, the insomnia group had a higher risk of T2DM than the reference group (adjusted hazard ratio [HR], 1.51; 95% confidence interval [CI], 1.48–1.54). The risk of T2DM increased by 1.2% with each additional year of insomnia duration. The risk of T2DM increased 1.29 (95% CI, 1.25–1.33), 1.76 (95% CI, 1.73–1.79), and 1.82 (95% CI, 1.77–1.87) times for an insomnia duration of 2–4, 5–8, and >8 years, respectively, compared with an insomnia duration of up to 1 year. Furthermore, the risk of T2DM in BZD, non-BZD, zolpidem, and mixed hypnotic users increased 1.77 (95% CI, 1.42–1.98), 1.65 (95% CI, 1.27–1.87), 1.60 (95% CI, 1.10–1.77), and 2.69 (95% CI, 1.51–3.43) times, respectively, compared with non-hypnotic users. In addition, patients using both zolpidem and BZDs had a higher risk of T2DM than those not using zolpidem or BZDs (adjusted HR, 1.62, 95% CI,

1.29–1.87).

Conclusion: Compared with the reference group, the insomnia group had a higher risk of T2DM, and the longer the insomnia duration, the higher the risk of T2DM. Patients using more than one type of hypnotics had a higher risk of T2DM. Furthermore, T2DM exerted a synergistic effect in patients using both zolpidem and BZDs compared with those without hypnotic use. The present results may help clinicians re-examine the relationship among chronic insomnia, hypnotic use, and the risk of T2DM and contribute to T2DM management.

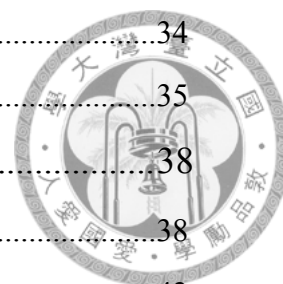
Keywords: Insomnia; Hypnotics; Type 2 diabetes mellitus; Retrospective cohort study; Taiwan's National Health Insurance Database

目錄



口試委員會審定書	I
致謝	II
中文摘要.....	III
英文摘要.....	V
目錄	VIII
圖目錄	IX
表目錄	X
第一章 緒論.....	1
第一節 研究重要性.....	1
第二節 研究動機.....	3
第三節 研究目的.....	6
第四節 研究假設.....	6
第二章 文獻探討	7
第一節 健保資料庫研究對失眠族群的界定.....	7
第二節 失眠與健康衝擊.....	9
第三節 健保資料庫研究對 T2DM 族群的界定.....	9
第四節 睡眠問題與 T2DM 可能之致病機轉.....	11
第五節 睡眠時數、睡眠品質及失眠與 T2DM 相關性之研究.....	13
第六節 安眠藥與 T2DM 風險相關性.....	19
第七節 影響睡眠問題及 T2DM 兩者關係之干擾因子.....	20
第三章 研究方法	25
第一節 研究資料來源.....	25
第二節 研究設計.....	27
第三節 研究族群與參考族群定義.....	28
第四節 結果變項定義.....	30
第五節 其他變項因素定義.....	30

第六節 研究資料庫信、效度.....	34
第七節 資料分析方法.....	35
第四章 結果.....	38
第一節 研究族群失眠的發生率與盛行率.....	38
第二節 失眠與 T2DM 相關性.....	42
第三節 失眠族群使用不同類安眠藥與 T2DM 相關性.....	50
第五章 討論.....	55
第一節 研究族群之失眠盛行率與發生率.....	55
第二節 失眠與 T2DM 相關性.....	57
第三節 失眠族群使用不同類安眠藥與 T2DM 相關性.....	61
第六章 結論與建議.....	66
第一節 結論.....	66
第二節 建議.....	67
第三節 研究限制.....	69
參考文獻.....	72
附錄.....	87
附錄一 睡眠時數、睡眠品質、失眠與 T2DM 相關性之橫斷式研究一覽表	87
附錄二 睡眠時數、睡眠品質、失眠與 T2DM 相關性之世代研究一覽表.....	90
附錄三 台大醫院研究倫理委員會 (IRB 編號 201412130W).....	93
附錄四 藥品代碼、英文名稱、成份名稱.....	94



圖目錄

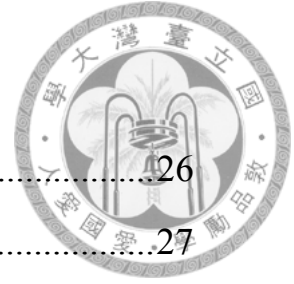


Figure 3-1 健康保險資料庫各檔案明細.....	26
Figure 3-2 回溯性世代研究(Retrospective cohort study).....	27
Figure 3-3 The flowchart of study sample selection from National Health Insurance Research Database in Taiwan.....	33
Figure 4-1. Overall 10-year prevalence trend of insomnia in female and male.....	39
Figure 4-2. Overall 10-year incidence trend of insomnia in female and male.....	40
Figure 4-3. Age- and gender-specific prevalence of insomnia (%).....	41
Figure 4-4. Age- and gender-specific incidence of insomnia (%).....	41
Figure 4-5. Kaplan-Meier for cumulative risk of T2DM among aged 20 and over stratified by insomnia with log-rank test.....	46

表目錄



Table3-1 Comorbidities in ICD-9-CM	32
Table3-2 Variables attributes and statistical methods.....	37
Table4-1. Overall 10-year prevalence of insomnia among study group (%)	39
Table4-2. Overall 10-year incidence of insomnia among study group(%)	40
Table4-3. Demographic data for the study subjects with and without insomnia (baseline).....	44
Table4-4. Incidence rates and adjusted HR of T2DM by age, gender, urbanization level and comorbidities.....	45
Table4-5. Numbers of T2DM in different follow-up time	47
Table4-6. Adjusted HR of T2DM patients among groups with different duration of insomnia	48
Table4-7. Incidence rate ratio and HR of T2DM patients with different type of insomnia.....	49
Table4-8. Distribution of medication among insomnia patients	51
Table4-9. Comparison of demographics and comorbidities between with and without insomnia patients	52
Table4-10. Comparison of incidence rates and adjusted HR of T2DM in study subjects.....	53
Table4-11. Cox proportional model measured adjusted HR in insomnia patients with Zolpidem treatment-associated T2DM with interaction of comorbidities and BZDs	54

第一章 緒論



緒論共分為四節，第一節從第二型糖尿病之流行病學來說明研究重要性，第二節從睡眠問題與第二型糖尿病相關性進而闡述研究動機，第三節說明研究目的，第四節說明研究假設。

第一節 研究重要性


一、第二型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)之流行病學

T2DM 是常見的非傳染性疾病之一 (Non-Communication Diseases, NCDs)。國際糖尿病聯盟(International Diabetes Federation, IDF) 指出，T2DM是21世紀全球面臨最嚴重、最危急的健康問題之一 (IDF Diabetes Atlas 7th edition, 2015)；IDF預估全球20歲至79歲成人T2DM盛行率(prevalence) 將從2015年的8.8%將增加至2040年的10.4%，意即T2DM患者人數將從2015年的4.15億增加至2040年的6.42億，在25年期間罹病人數增加達35%，其中又以台灣隸屬的西太平洋地區上升幅度最大，該區T2DM盛行率將從2015年的1.53億將上升至2040年的2.14億，目前全球罹患T2DM患者中年齡大多介於為20歲至64歲；IDF估算在2015年全球因T2DM死亡人數達500萬人，平均每6秒就有一人死於T2DM (IDF Diabetes Atlas 7th edition, 2015)。先前研究亦提出類似報告，全球T2DM罹病人數從1980年1.08億增加至2014年的4.22億，每年以平均2.7%穩定速度成長(Collaboration, NCD-RisC, 2016)。上述數據均顯示T2DM之高盛行率及對全球健康帶來極大衝擊。

從全球疾病負擔 (Global Diseases Burden, GDB) 公布資料顯示，台灣在2015年因為T2DM死亡佔死因別的6.82% (GDB, 2017)，與台灣衛生福利部公布2016年國人十大死因中，T2DM高居第五位，共造成9960人死亡，標準化死亡率為每十萬人口24.5人，占總死亡率5.8% (衛生福利部，2017)，兩者數據相似。

二、糖尿病的醫療成本支出

根據IDF資料顯示，2015年估算每11個成年人中就有1人患有T2DM，糖尿病至少造成全球6,730億美元的醫療保健支出，預估至2040年照護成本將增加至8,020億美元，預估全球每名T2DM患者用於治療和管理疾病的平均費用是1,437美元，不論是已開發或開發中的國家都面臨T2DM治療費用的高漲；IDF保守估算，2015年



糖尿病醫療費用佔據全球醫療費用的11.6%，有80%的國家對糖尿病的醫療支出預估佔國家總醫療支出的5-20%，例如美國2015用於T2DM的醫療花費多達3,200億美元；T2DM罹患人數最多的中國（2015推估1.09億人罹患T2DM），花費超過500億美元來治療T2DM及相關合併症，這對醫療照護系統無疑是個巨大的挑戰，更不利於國家整體經濟發展與生產（IDF Diabetes Atlas 7th edition, 2015）。上述資料呈現T2DM是全球照護體系關注的公共衛生議題，而其持續上升的醫療費用與盛行率也為各國的社會成本與健康服務帶來極大的衝擊。

台灣成人T2DM盛行率從1996年的5.3%上升至2015的11.8%（男性13.1%；女性10.5%），推估全國約有227.5萬名糖尿病患者（衛生福利部國民健康署，2016）；而台灣一年花在T2DM費用超過184億元，約佔年度支出的4%（健康福利部中央健康保險署，2011），顯示T2DM預防與照護將成為台灣重要的公共衛生挑戰之一。

三、第二型糖尿病分類、致病機轉、風險因子

糖尿病分類包括：第1型糖尿病（Type1 Diabetes Mellitus）、第2型糖尿病（T2DM）、妊娠型糖尿病。其中以T2DM最為常見，佔所有糖尿病類型的90-95%，T2DM是一種慢性、糖類代謝性異常疾病，主要致病機轉與胰島素分泌不足（Poor Insulin Secretion）、胰島素敏感度差（Poor Insulin Sensitivity）及胰島素阻抗性增加（Increased Insulin Resistance）有關（Weber, Oza-Frank, Staimez, Ali, & Venkat Narayan, 2012）。

T2DM發生成因牽涉多重危險因子，已知與T2DM相關風險因子，包括老化、生活型態改變，例如飲食習慣、缺乏身體活動、抽菸、酒精、嚼檳榔等不健康行為；另外遺傳基因缺陷或T2DM家族史也是重要的危險因子（Hu et al., 2001; Weber et al., 2012）；其他風險因子包括高血壓、高血脂、高三酸甘油脂血症、C型肝炎、憂鬱症等疾病亦被證實與T2DM有密切相關性（IDF Diabetes Atlas 7th edition, 2015；Knol et al., 2006; Lyssenko et al., 2009; Tung et al., 2004）。基於不斷增加的T2DM盛行率，無論是在已開發或開發中的國家帶來相當沉重的健康照護負荷，因此更加需要周全性評估是否有哪些與T2DM有關的風險因子是研究者所忽略。

2015年全球疾病負擔公布資料顯示，T2DM成因中，歸因於行為風險因素約佔44.11%（GDB, 2017），是否藉由行為改變或修正，因而改善疾病盛行率或發生率，是健康照護者關切的議題。相較於目前對T2DM傳統致病因子有較多的掌握

與了解，對於新興風險因子(睡眠問題)與 T2DM 相關性國內研究相對較少著墨，基於提供 T2DM 完整性照護與預防，因此本論文將從新興風險因子-睡眠問題與 T2DM 相關性進行探討。



第二節 研究動機

一、睡眠問題之流行病學

睡眠是維持生理功能恆定的重要機制，睡眠品質不佳除了影響生理功能，增加疾病罹患性(morbidity)與致死率(mortality)，同時也衝擊心理狀態與社會人際關係，包括記憶、注意力及認知功能、日常活動執行能力下降 (Ram, Seirawan, Kumar, & Clark, 2010; Zhu et al., 2012)。

一份跨國之流行病學研究顯示，睡眠問題盛行率介於 20%-41.7%，其盛行率的差異主要來自對睡眠問題的定義不同(Stranges, Tigbe, Gómez-Olivé, Thorogood, & Kandala, 2012)，而常見睡眠問題大致可分為睡眠量與品質受到干擾，包括睡眠時數過短 ($\leq 5h$ /每晚)或過長 ($\geq 9h$ /每晚)、睡眠品質下降、失眠 (insomnia)等。

根據台灣社會發展趨勢調查資料庫 (Social Development Trends–Health Security)發現，超過 25%台灣成人曾經歷各式睡眠問題(Kao, Huang, Wang, & Tsai, 2008)；先前研究發現，睡眠問題中以失眠佔 39.43%最為常見 (Lai et al., 2013)。另外，一份健保資料庫分析發現，國人經醫師確立診斷的失眠的盛行率自 2002 年 2.47%上升至 2009 年 4.17%，有逐年上升趨勢，而研究也指出台灣失眠盛行率有被低估的情形(Hsu et al., 2013)。

二、睡眠問題、醫療成本與健康風險

睡眠困擾除了增加個人健康風險外，同時也增加醫療成本支出。加拿大預估每年因失眠相關問題而付出直接或間接成本為1.86億至9.74億美元；有睡眠困擾者一年醫療支出為5,010美元，相較於無睡眠問題者的421美元高出數倍 (Daley, Morin, LeBlanc, Grégoire, & Savard, 2009)。澳洲則推估在45.24億美元，有慢性失眠一年醫療支出為3750美元，相較於無失眠者225美元高出許多(Hillman, Murphy, Antic, & Pezzullo, 2006)。因此睡眠障礙不僅影響個人健康功能表現，更可能增加醫療費用支出。

近年來，國外流行病學研究數據指出，睡眠問題與慢性病盛行率或發生率有

高度關聯性，其中包括心血管疾病(Hoevenaer-Blom, Spijkerman, Kromhout, van den Berg, & Verschuren, 2011; Sabanayagam & Shankar, 2010)、肥胖、T2DM、新陳代謝症候群(Knutson & Van Cauter, 2008; Stefani, Kim, Kim, Oh, & Suh, 2013)、高血壓(Gangwisch et al., 2006)、高血脂(Gangwisch et al., 2010)、慢性炎症反應(Ferrie et al., 2013)、憂鬱症(Sivertsen et al., 2012)等。



三、研究動機

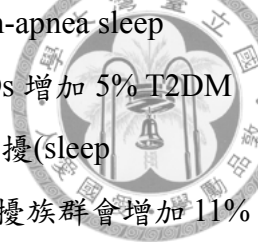
睡眠問題與 T2DM 都是國人常見的健康問題，而兩者之間是否有相關性?這是研究者感到興趣的。相較於歐美國家或鄰近的亞洲國家(日本、韓國)廣泛進行有關睡眠問題與 T2DM 風險探討(Chaput, Després, Bouchard, & Tremblay, 2007; Hayashino et al., 2007; Knutson & Van Cauter, 2008; Stefani et al., 2013)，國內有關睡眠問題與 T2DM 的觀察性研究仍有發展空間 (Lai et al., 2013)。

現在就針對國內已經發表有關睡眠問題與 T2DM 相關性研究進行論述，針對其研究中提出限制及建議，作為此份論文強化的部分，期能貢獻臨床實務中 T2DM 照護知識。

國內 Chao 等人針對南部某醫院健檢中心 3470 位成人進行睡眠時數與 T2DM 相關性探討，研究發現，顯示睡眠時數 <6 小時者或 ≥ 8.5 小時者，相較於正常睡眠時數者(6.0~8.49 小時)，其罹患 T2DM 的風險分別是 1.55 倍、2.83 倍；然而 Chao 等人研究只針對一間醫院健診中心的樣本，其結果外推性可能受到侷限(Chao et al., 2011)。

Lin 等人曾利用國民營養調查 2005-2008 進行次級資料分析，研究發現，1533 位年齡介於 19-64 歲的成人睡眠時數 ≤ 5 小時相較於睡眠時數 7-8.9 小時者，其空腹血糖值顯著較高；且睡眠時數 ≤ 5 小時其罹患 T2DM 的風險是睡眠時數 7-8.9 小時者的 2.04 倍，其研究結果可支持短的睡眠時數可能是增加 T2DM 盛行率之潛在危險因子之一，但研究群體只侷限在 64 歲以前，然而 T2DM 為國人中老年群體常見慢性病之一，其結果應用在群體上亦受到限制，另外，研究內並無控制重要的干擾因子(T2DM 家族史、OSA、安眠藥使用)，可能影響結果推論；除此之外，研究為橫斷式研究設計，無法提供其因果關係(Lin, Tsai, & Yeh, 2016)。

先前研究建議，長期觀察睡眠問題對 T2DM 發生的時間累積風險效應(time-dependent cumulative effect)，將有助於 T2DM 的預防與照護(Cappuccio, et al.,



2010)。Lai 等人曾利用健保資料庫進行非呼吸中止睡眠障礙(non-apnea sleep disorders(NSDs) 與 T2DM 發生進行縱貫性研究，結果發現 NSDs 增加 5% T2DM 發生風險；而研究中進一步檢視 NSDs 各亞型(subtype)中睡眠困擾(sleep disturbance)、失眠(insomnia)與 T2DM 相關性，結果發現有睡眠困擾族群會增加 11% T2DM 發生風險，而失眠與 T2DM 發生風險並無相關，研究結果認為，並非所有 NSDs 的 subtype 與 T2DM 發生風險有關 (Lai et al., 2013)。

Lin 等人利用健保資料庫進行 non-apnea sleep disorders(NSDs)合併不同安眠藥(hypnotics)使用與 T2DM 風險進行研究，結果發現 NSDs 合併使用 zolpidem 會增加 41% T2DM 發生風險，若同時使用 zolpidem 及 BZD 則具加成協同作用(synergistic effect) 會增加 77% T2DM 發生風險，致病機轉仍不清楚(Lin, Yeh, Harnod, Lin, & Kao, 2015)，但研究中並未針對 NSDs 各 subtype 進行分層分析，因此無法得知國人常見睡眠臨床診斷-失眠合併不同安眠藥使用，相較於無失眠或無使用安眠藥者其 T2DM 發生風險是否有所差異?這是研究者可深入探討的部份。

儘管有多數的研究支持睡眠問題對於 T2DM 而言，是一個不容忽視的風險因子，但仍有其他研究提出不同觀點，例如瑞典長達 32 年追蹤研究中，發現睡眠障礙與 T2DM 發生風險無關(Björkelund et al., 2005)；其他類似的研究結果亦出現於德國、日本、韓國等研究中，顯示並非所有睡眠障礙型態與 T2DM 發生風險有關(Hayashino et al., 2007; Meisinger, Heier, & Loewel, 2005; Stefani et al., 2013)；顯示需要更多研究來驗證兩者的關係。

失眠是國內最常見的睡眠障礙。先前的研究顯示國內成人超過 1/4 有失眠症狀或經歷過失眠經驗，包括難以入睡(上床時至入睡超過 30 分鐘) 14.6%、難以維持完整睡眠 13.4%、太早醒來 13.9%(Tsai et al., 2005)；顯示此睡眠問題的普及性；也因失眠的症狀普遍存在臨床實務上，反而失去症狀的特異性，因此較不會成為臨床優先處理的健康問題，因而忽略長期暴露於失眠狀態下，可能對健康帶來的衝擊，這也是本論文為何選定失眠族群作為暴露族群的原因之一。

在慢性疾病成為醫療利用者的主體，同時快速增加社會醫療成本後，有關前端疾病風險因子的評估或影響因素已成為預防醫學的趨勢。因此，本研究擬利用健保資料庫中的失眠診斷碼及安眠藥，進行長期觀察性追蹤，相較於無失眠的參考族群，探討失眠研究族群及使用不同種類安眠藥與 T2DM 發生風險之相關性

第三節 研究目的

本研究主要利用全民健康保險研究資料庫「2005年承保抽樣歸人檔」做為資料來源進行次級資料分析。



一、 研究目的:

- (一)、比較有無暴露於失眠之族群 T2DM 發生風險
- (二)、分析長期失眠對 T2DM 發生之累積風險
- (三)、分析失眠族群使用不同類型安眠藥與 T2DM 發生風險差異

第四節 研究假設

一、 研究假設:

- (一)、失眠研究族群其 T2DM 發生風險高於參考族群
- (二)、失眠研究族群其 T2DM 發生風險，會隨著暴露時間增加而增加
- (三)、失眠族群使用不同安眠藥相較於沒有失眠且未使用安眠藥者，其 T2DM 發生風險較高

第二章 文獻探討



第二章文獻探討共分為六節，第一節陳述失眠族群的定義，第二節描述第二型糖尿病族群的定義，第三節探討睡眠問題與第二型糖尿病可能之致病機轉，第四節分析睡眠時數、睡眠品質及失眠與第二型糖尿病相關性之研究，第五節分析安眠藥與糖尿病相關性，第六節描述可能影響兩者關係之干擾因子。

第一節 健保資料庫研究對失眠族群的界定

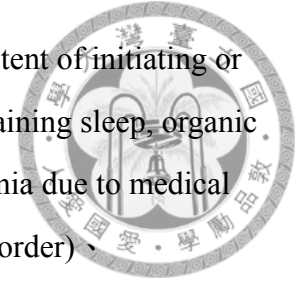
一、失眠族群定義

在健保資料庫中，大都以國際疾病分類號第九版(International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification, ICD-9-CM) 診斷碼作為篩選失眠研究世代的工具。本段就針對目前利用健保資料庫進行失眠相關性研究所採用的失眠族群定義及其結果進行分析，作為本論文失眠研究族群的參考來源。

Chen 等人調查失眠族群長期使用安眠藥與失智症(Dementia)的相關性，利用 ICD-9-CM 疾病診斷碼作為失眠研究族群定義，包括 780.52(insomnia, unspecified)，同時要確定為長期失眠族群，納入標準除了 ICD-9-CM 疾病診斷碼外，尚包括一年需有 2 次失眠診斷碼及一年內至少使用安眠藥 30 天 DDD(Defined Daily Dose)，結果發現長期失眠合併安眠藥使用會增加 2.34 倍失智症發生風險，尤其是年齡 50 至 65 歲的族群(Chen, Lee, Sun, Oyang, & Fuh, 2012)；而 Lai 等人調查 Nonapnea sleep disorders (NSDs)與 T2DM 風險中，亦採用 ICD-9-CM 780.52 作為失眠定義(Lai et al., 2013)。

Hsu 等人分析國人失眠發生率與盛行率及尋求醫療照護趨勢，利用 ICD-9-CM 疾病診斷碼作為失眠研究族群定義，包括 780.52(Insomnia, unspecified)、307.41(Transient disorder of initiating or maintaining sleep)、307.42 (Persistent of initiating or maintaining sleep)進行失眠流行病學之 8 年縱貫性調查，結果發現，2009 年失眠的盛行率在男性及女性分別是 3.0%、5.4%；失眠發生率在男性及女性分別是 1.3%、1.6%；而容易發生失眠的高危險群為女性、年齡介於 50-64 歲、中等社經地位的族群 (Hsu et al., 2013)。

Lu 等人針對失眠病人進行有關 Doctor Shopping Behavior(DSB)研究，亦利用



ICD-9-CM 疾病診斷碼來篩選失眠研究族群，包括 307.42(Persistent of initiating or maintaining sleep)、327.0(Organic disorders of initiating and maintaining sleep, organic insomnia)、327.00(Organic insomnia, unspecified)、327.01(Insomnia due to medical condition classified elsewhere)、327.02(Insomnia due to mental disorder)、327.15(Hypersomnia due to mental disorder)、307.41 (Transient disorder of initiating or maintaining sleep)、327.09(Other organic insomnia)及 780.52(Insomnia, unspecified)；至於 DSB 定義為一天內接受不同醫師開立 2 種或以上的 zolpidem 類安眠藥，結果發現在 6,947 失眠患者且有使用 zolpidem 者，有 23.78%出現 DSB，研究中也發現 30-59 歲為使用 zolpidem 主要族群，佔 61.08%；研究中利用迴歸分析發現年齡愈輕、有慢性病、罹患疾病總數較多者、高社經者與 DSB 有關(Lu, Lee, Lee, & Lin, 2015)。

Hsu 等人研究失眠與心血管疾病發生相關性進行 10 年追蹤調查，亦利用 ICD-9-CM 疾病診斷碼來篩選失眠研究世代，包括 307.41 (transient disorder of initiating or maintaining sleep)、307.42(persistent of initiating or maintaining sleep)及 780.52(insomnia, unspecified)，結果發現，失眠相對於無失眠族群有較高的急性心肌梗塞(Acute Myocardial infarction, AMI)發生風險及中風(stroke)風險(Hsu et al., 2015)。

Lee 等人研究失眠與心房顫動(Atrial Fibrillation, AF)發生相關性進行追蹤調查，利用 ICD-9-CM 疾病診斷碼來篩選失眠研究世代，包括 780.52(insomnia, unspecified)，其中為增加失眠診斷的準確性，另外納入研究世代的條件之一，包括一年內須有失眠診斷碼 ≥ 3 次，研究結果發現失眠者發生 AF 風險是無失眠者的 1.08 倍，其中男性、年齡 >65 歲者、罹患周邊動脈疾病患者，其發生 AF 風險更高(Lee et al., 2017)

歸納上述研究對於失眠研究族群的納入標準，包括 ICD-9-CM 失眠診斷碼是必要條件，其最常納入失眠診斷碼為 780.52，其次是 307.41-307.42，再者 5 篇研究中，只有 2 篇提及一年內失眠診斷碼必須出現 >2 次及 ≥ 3 次，其他研究並未提及；另外有 2 篇因為要觀察長期使用安眠藥對疾病發生風險，所以有加入 BZDs, Non-BZD 及 zolpidem 藥物。

因此本論文將利用 2 個納入標準(inclusion criteria)來定義失眠研究族群，包括 1. ICD-9-CM 診斷碼；2. 365 天內失眠診斷碼必須出現次數，上述 2 個條件皆須符

合才做為納入研究族群，相關定義會在第三章研究方法詳述。



第二節 失眠對健康的衝擊

失眠是一種長期持續症狀，包含睡眠的質與量皆受到影響，無法滿足個案睡眠需求的狀態，這種狀態包括入睡困難、難以持續睡眠、早醒等症狀(Association & Association, 2000; Perlis, Smith, Benson-Jungquist, & Posner, 2005)，而慢性失眠至少在上述症狀發生頻率一星期 ≥ 3 次，持續時間至少超過1個月，可能伴隨不同程度的白天活動功能不佳(daytime dysfunction)(Doghramji, 2006; Wickwire, Shaya, & Scharf, 2016)。

睡眠問題是常見的健康議題，除了睡眠的變化常被視為預測健康與生命長短之重要指標外(Vgontzas, Bixler, Liao, & Fernandez-Mendoza, 2011)，愈來愈多的研究證據顯示，睡眠問題與慢性病的罹患風險有密切相關性，可被視為慢性病的新興風險因子，包括心血管疾病(Ayas et al., 2003)、高血壓(Lin, Liu, Lin, Chung, & Chien, 2016)、高血脂(Lin et al., 2016)、新陳代謝疾病(Whited et al., 2016)及肥胖(Anic, Titus-Ernstoff, Newcomb, Trentham-Dietz, & Egan, 2010)。

長期失眠對個人健康及醫療成本帶來多方面的衝擊，美國估算每年因長期失眠而付出直接或間接成本超過1000億美元，包括在工作職場表現較差、增加健康照護成本、增加意外事件發生率，及生活品質變差等影響(Wickwire et al., 2016)；Daley等人估算有失眠症狀者一年醫療支出預估為5010美元，相較於睡眠品質良好者421美元高出許多(Daley, Morin, LeBlanc, Grégoire, & Savard, 2009)，缺工天數達27天(每年每人)(Gargaro, Roth, & Drake, 2012)；因此，長期失眠不僅影響個人健康功能表現，更進一步造成整個健康照護體系的負擔。

第三節 健保資料庫研究對T2DM族群的界定

健保資料庫研究皆以 ICD-9-CM 診斷碼作為篩選第二型糖尿病(type 2 Diabetes Mellitus，以下簡稱 T2DM)族群的工具。本段就針對目前利用健保資料庫進行 T2DM 相關性研究的納入標準進行分析，作為本論文 T2DM 結果變項的參考來源。

Lin 等人曾針對健保資料庫的 T2DM 診斷碼準確性進行驗證，利用 2000 年收

案一年內被診斷 T2DM 的研究對象，經由連結再利用郵寄問卷詢問收案對象是否曾接受醫生告知有 T2DM 或口服降血糖藥或接受胰島素注射，藉此比較臨床診斷碼的準確性，結果發現若病人在門診的 T2DM 診斷碼 ≥ 3 次，其準確率達 62.3%，若診斷碼出現 ≥ 4 次，準確率可達 99.16%，發現在健保資料庫中 T2DM 診斷碼的準確性達 74.6% (Lin, Lai, Syu, Chang, & Tseng, 2005)。這是唯一一篇研究利用健保資料庫回溯病人資料來檢視臨床診斷碼的正確率，在後續健保資料庫研究中考量病人隱私性及倫理問題，資料皆已雙重加密及去連結，無法再連結病人的相關資料。

Chang 等人檢視台灣成人 1999-2004 T2DM 之盛行率及發生率，研究世代納入條件除了年齡 ≥ 20 歲外，利用 ICD-9-CM code 250 和 A code A181 疾病診斷碼來確認 T2DM 族群，並且上述診斷碼至少出現一次在住院診斷或在 365 天內出現在門診診斷碼中 ≥ 3 次，結果發現，在年齡標準化後，男性 T2DM 盛行率自 1999 年的 4.7% 上升至 2004 年 6.5%，而女性則從 5.3% 上升至 6.6%，其盛行率上升趨勢在年齡 < 40 歲及 ≥ 80 歲兩個族群更為明顯；而男性發生率則呈現持續穩定狀態，大都維持在 7.8/per 1000 person-years，而女性則呈現下降趨勢，從 1999 年 7.7 下降至 2004 年的 6.9/per 1000 person-years (Chang et al., 2010)。而類似的研究世代的篩選標準亦出現在 Lin 等人研究中 (Lin et al., 2013)。

Liu 等人檢視呼吸中止 (sleep apnea) 與 T2DM 雙向關係，利用 ICD-9-CM 疾病診斷碼來做為 T2DM 結果變項篩選，包括 ICD-9-CM codes 250.x (except 250.x1 and 250.x3)，其中為增加 T2DM 診斷的準確性，另外納入研究世代的條件之一，包括一年內須有 T2DM 診斷碼 ≥ 3 次，研究結果發現失眠者發生 AF 風險是無失眠者的 1.08 倍，其中男性、年齡 > 65 歲者、罹患周邊動脈疾病患者，其發生 AF 風險更高 (Liu & Wu, 2016)。

歸納上述研究對於 T2DM 研究族群的納入標準，包括 ICD-9-CM T2DM 診斷碼是必要條件，其最常納入失眠診斷碼為 ICD-9-CM code 250，其次是以一年內 T2DM 診斷碼出現次數 ≥ 3 次。

因此本論文將利用 2 個納入標準 (inclusion criteria) 來定義 T2DM 結果變項，包括 1. ICD-9-CM；2. 365 天內 T2DM 診斷碼必須出現次數，上述條件皆須符合才做為結果變項認定，相關定義會在第三章研究方法詳述。

第四節 睡眠問題與 T2DM 可能之致病機轉

先前實驗室研究設計藉由人為操控睡眠時數、睡眠品質與睡眠週期，造成部分的睡眠限制(sleep restriction)或睡眠剝奪(sleep deprivation)，再利用客觀方法觀察研究對象生理指標的改變，得知睡眠時數減少與新陳代謝改變的時序關係。然而，睡眠質與量改變對糖尿病的致病機轉並非簡單線性相關，而是牽涉複雜、多層網狀多因子的神經-內分泌-代謝網狀系統(neuro-endocrine-metabolic web)的交互影響。

因此，本章節將統合控制嚴謹之實驗室研究，從生理學改變的角度來描述睡眠問題可能與糖尿病罹患風險的潛在機轉(potential mechanism)，以作為研究假設的實證基礎(Evidenced-based)。歸納先前相關研究，統合睡眠問題與糖尿病致病風險的四條路徑，分別是改變葡萄糖代謝(alternations in glucose metabolism)、荷爾蒙改變(hormone alter)、交感神經改變(change of automatic nerves neurophysiological)、其他(others)，分別詳述於下。

一、改變葡萄糖代謝(alternations in glucose metabolism)

由 Kuhn 等人於 1968 年發表第一篇有關睡眠剝奪對新代謝有顯著影響揭開序幕(Kuhn, Brodan, Brodanova, & Rysanek, 1969)。接著由 Spiegel 等人利用實驗室設計操控研究條件，研究發現連續六天、每天只睡 4 小時的健康年輕人，葡萄糖耐受性(glucose tolerance)下降 40%，睡眠時數的多寡與葡萄糖的代謝調節有顯著相關(Spiegel, Leproult, & Van Cauter, 1999)。臨床實驗顯示睡眠債(sleep debt)會引發下視丘-腦下垂體-腎上腺軸的活性(hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA) axis，增加夜間可體松(cortisol)分泌，改變葡萄糖的代謝，包括減少葡萄糖耐受性(glucose tolerance)，降低胰島素的敏感度(insulin sensitivity)，增加胰島素的阻抗性(insulin resistance)，使的葡萄糖利用率下降(Spiegel, Knutson, Leproult, Tasali, & Van Cauter, 2005)。

當睡眠時數下降，促使夜間 cortisol 濃度顯著上升，結果導致隔天清晨胰島素阻抗性增加，不利葡萄糖代謝(Knutson, Spiegel, Penev, & Van Cauter, 2007)。另外，利用隨機 cross-over 的研究中，對同一群受試者分別先限制睡眠時數(4 小時)幾天後，再延長睡眠時數(10 小時)兩個晚上，實驗期間持續以靜脈注射葡萄糖供應熱量的攝取，每 20 分鐘採取一次血液樣本，結果發現睡眠限制在 4 小時者相較於睡眠 10 小時者，發現受試者清晨的血糖濃度較高與較低的胰島素敏感度(Spiegel et al.,



2005)。

先前研究證實，經過 8 個晚上 5 小時的睡眠相較於 8 小時的睡眠，葡萄糖的耐受性與胰島素敏感度顯著的下降，當血糖耐受性和胰島素敏感度下降時，使的身體質量指數(Body Mass Index, BMI)及肥胖機率大為提升，同時也增加罹患糖尿病的風險(Knutson & Van Cauter, 2008)。

二、荷爾蒙改變(hormone alter)

當睡眠剝奪或睡眠困擾時，會影響體內荷爾蒙的穩定性，包括干擾周邊食慾荷爾蒙(peripheral appetite hormones)的平衡，如瘦素(leptin)分泌下降，胖素(ghrelin)增加，使人容易感到飢餓，增加食慾(Spiegel et al., 2005; Spiegel et al., 2004)。正常情況下食慾調節激素(orexin)在白天清醒時分泌及作用，夜間分泌減少(尤其處在深層睡眠狀態，腦波呈現 slow wave sleep 時分泌最低)，若因睡眠困擾而使夜間清醒時間增多，則增加 orexin 的分泌，進而增加進食頻率(Knutson et al., 2007; Spiegel et al., 1999)。


先前研究指出，夜間進食飲食內容則偏好高熱量、高脂、高醣類飲食型態，增加肥胖機率，進而提升糖尿病罹患風險，顯示睡眠困擾與食慾調節有顯著相關性，除了影響食慾荷爾蒙外，因睡眠不足而增加白天疲倦、嗜睡，進而減少從事體能活動的動機，使得能量消耗降低(decreased energy expenditure)，但能量攝取並未減少，進而影響身體質量指數，增加罹患新陳代謝疾病風險(McNeil, Doucet, & Chaput, 2013)。

三、交感神經生理改變(change of automatic nerves neurophysiological)

當每晚睡眠時數 ≤ 5 小時，將增加交感神經的活性，同時也降低腦部葡萄糖的使用率，因大腦是非胰島素依賴的葡萄糖利用的主要來源，若大腦降低葡萄糖的吸收可能導致全身循環血糖濃度的上升，隨著時間累積可能促使胰島素阻抗性的發生(Spiegel et al., 2005)。另外一方面，當發生睡眠困擾時，當激活交感神經系統，相對迷走神經功能下降，同時抑制了胰島素釋放，增加血中葡萄糖濃度(Knutson et al., 2007)。

四、其他可能生機機轉

Tasali 等人對 9 位健康年輕人(瘦、無糖尿病史)進行實驗性研究，前 2 個晚上是完整且無干擾的睡眠周期，接著連續 3 個晚上在不影響睡眠時數或快速動眼期



下，監測受試者睡眠周期，當進入睡眠周期的第 3-4 階段(深睡期)，腦波圖現慢波(sleep slow wave)時，進行人為干擾，結果發現在減少將近 90%的慢波睡眠週期後，胰島素敏感度降低 25%，同時也降低 23%葡萄糖耐受性，但未出現胰島素釋放的代償作用；然而，正常來說，當胰島素敏感下降時，急性胰島素對葡萄糖反應(Acute Insulin Response to glucose, AIRg)應該代償性增加，但在抑制慢波睡眠週期後，AIRg 並無改變，顯示睡眠周期慢波期的比例下降會影響葡萄糖的代謝，尤其在老人、肥胖者或呼吸中止症候群者，發現其慢波睡眠比例相對較少(Tasali, Leproult, Ehrmann, & Van Cauter, 2008)。

先前研究指出，失眠患者會增加白天過度嗜睡(excessive daytime sleepiness)風險是無失眠者的 3 倍(95% CI 2.77–3.71)，是否因此而降低白天活動意願，影響體重控制，間接影響 T2DM 發生風險，研究者建議可進一步評估(Tsai et al., 2005)。

小結：睡眠困擾對血糖的調控機轉主要是在睡眠時數或睡眠周期受到影響後，對體內神經荷爾蒙產生衝擊。歸納影響層面包括兩個部分，首先是直接部分(direct):增加交感神經作用及胰島素的阻抗性，降低葡萄糖的使用與胰島素的敏感性，影響血糖穩定性與調控；間接部分(indirect): 因干擾食慾賀爾蒙平衡，包括增加 cortisol 與 ghrelin 的分泌，抑制 leptin 的分泌，增加食慾進而影響進食內容與飲食行為，影響身體質量指數，增加罹患肥胖或其他新陳代謝症候群的機率。


第五節 睡眠時數、睡眠品質及失眠與 T2DM

相關性之研究

失眠包含睡眠時數與睡眠品質都可能受到影響。雖然健保資料庫中缺乏睡眠時數與睡眠品質主觀感受，但本節仍以關睡眠時數、睡眠品質、失眠與 T2DM 相關性進行全面文獻回顧，並以研究設計作為分類依據，分別是橫斷式研究及縱貫性研究來進行相關文獻分析與論述(附錄一、附錄二)，期能對睡眠問題與 T2DM 相關性有更深入瞭解。

一、睡眠時數、睡眠品質與 T2DM 相關性之橫斷式研究

The Sleep Heart Study, Gottlieb 等人主要檢視睡眠時數與 T2DM 或葡萄糖耐受不良(Impaired Glucose Tolerance)風險相關性，研究對象超過 1400 人，在調整相關干擾因子後(年齡、性別、種族生活習慣、呼吸中止嚴重程度)發現，每晚睡眠時數




≤5 小時、6 小時或睡眠時數≥9 小時者，相較於睡眠時數 7-8 小時者，分別增加 T2DM 風險 2.51 倍(95% CI 1.57-4.02)、1.66 倍(95% CI 1.15-2.39)、1.79 倍(95% CI 1.08-2.96)；增加葡萄糖耐受不良 1.33 倍(95% CI 0.83-2.15)、1.58 倍(95% CI 1.15-2.18)、1.88 倍(95% CI 1.21-2.91)，顯示睡眠時數≤6 小時或≥9 小時分別與增加 T2DM 風險、葡萄糖耐受不良有關(Gottlieb, et al., 2005)。類似研究包括 Chaput 等人分析 800 位年齡介於 21-64 歲研究參與者，利用問卷調查睡眠時數與 T2DM 或葡萄糖耐受不良風險相關性，在調整相關干擾因子後(年齡、性別、種族生活習慣、呼吸中止嚴重程度)，發現在每晚睡眠時數 5-6 小時或睡眠時數≥9 小時者，相較於睡眠時數 7-8 小時者，分別增加 T2DM/葡萄糖耐受不良風險 2.09 倍(95% CI 1.34-2.98)、1.58 倍(95% CI 1.13-2.31)(Chaput et al., 2007)。

The Penn State Cohort, Vgontzas 等人調查 1741 位研究對象，利用客觀儀器-睡眠多項儀(polysomnographic)分析失眠合併較短的睡眠時數(≤5 h/每晚)與 T2DM 風險，在調整相關干擾因子後(年齡、性別、種族、BMI、抽菸、喝酒生活習慣、SDB、憂鬱、period limb movement)，結果發現失眠且睡眠時數≤5 小時者，相較於無失眠且睡眠時數>6 小時者，增加糖尿病風險 2.95 倍(95% CI 1.2-7.0) (Vgontzas et al., 2009)。

Knutson 等人檢視 161 位 T2DM 患者睡眠品質與睡眠時數與血糖穩定性(HbA1C)，結果發現，睡眠品質與睡眠時數可以有效預測 HbA1C 改變，同時建議將合適的睡眠時數與品質作為 T2DM 患者血糖控制介入措施之一，長期觀察血糖穩定之成效(Knutson, Ryden, Mander, & Van Cauter, 2006)。

Pyykkönen 等人檢視沒有 T2DM 病史者，其睡眠時數與胰島素阻抗性(insulin resistance (IR)及胰島素分泌(insulin secretion)之相關性，針對 722 位研究對象進行 OGTT 檢查(oral glucose tolerance test)，在 0、30、及 120 分鐘抽血檢驗血糖濃度及胰島素濃度，在控制相關干擾因素後，結果發現較短睡眠時數(< 6 h/night)與胰島素濃度及血糖濃度無顯著相關，而較長睡眠時數(≥ 9 h/night)者有較高空腹血糖、胰島素濃度及胰島素阻抗性，其研究建議增加睡眠時數也許有助於降低 T2DM 罹患風險(Pyykkönen et al., 2014)。

Léger 等人以橫斷式研究設計，利用電話訪談 1,004 位年齡介於 25-45 歲法國年輕人，了解睡眠時數、失眠、打鼾、嗜睡及對白天影響之間相關性，結果發現，



短的睡眠時數(<6 小時/每晚)、失眠、睡眠債(sleep debt)之盛行率分別是 18%、12%、20%；在較短的睡眠時數中，約有 16% 合併有失眠情形，45% 合併睡眠債狀況或 39% 兩者都無；較短的睡眠時數分佈以男性，藍領工作者、體重過重及肥胖者，每天工作超過 10 小時者、有抽菸習慣及在下午 5 點以後喝咖啡者居多；而較短睡眠時數者有較高 ESS 得分(Epworth sleepiness scale, 分數愈高, 白天嗜睡情況愈嚴重)及在開車時，比較容易嗜睡。研究結論認為，在法國年輕成人，較短的睡眠時數比例有相當高盛行率，其中存在相當高的異質性，包括失眠有無合併睡眠債，顯示睡眠質與量的交互影響(Léger et al., 2011)

Knutson 等人利用橫斷式研究設計檢視社區成人的睡眠時數與睡眠品質與空腹血糖、空腹胰島素及胰島素阻抗性相關性，研究發現在 115 位沒有 T2DM 研究對象發現睡眠相關指標(睡眠時數、睡眠品質)與空腹血糖、胰島素、HOMA 無關，然而失眠增加 23% 空腹血糖濃度、48% 空腹胰島素濃度，82% HOMA 水平有關，研究結果建議在 T2DM 患者中，留意不良的睡眠品質與高血糖、胰島素濃度及胰島素阻抗性有關，建議未來的研究更應注意在 T2DM 患者中睡眠障礙對血糖控制的影響 (Knutson, Van Cauter, Zee, Liu, & Lauderdale, 2011)。

小結:歸納上述文獻可以得知，6 篇研究結果 3 篇支持睡眠時數≤5 小時與糖尿病盛行率有關，2 篇支持過短睡眠時數(5-6 小時/每晚)與葡萄糖耐受不良風險有關連性，有 2 篇結果發現，過短睡眠時數與空腹血糖、胰島素、HOMA 等指標無顯著相關。

二、睡眠時數、睡眠品質與 T2DM 相關性之世代研究

Ayas 等人分析 The Nurses' Health Study，追蹤超過 10 年 70,000 名 40-65 歲女性護理人員了解睡眠時數與 T2DM 發生風險，在控制相關干擾因子(輪班、高血脂、高血壓、抽菸、打鼾、運動、酒精使用、憂鬱、更年期使用賀爾蒙、糖尿病家族史)後，結果發現，較短睡眠時數(≤5 h/每晚) 和較長睡眠時數(≥9 h/每晚)，相對於睡眠 8 小時者，分別增加 T2DM 發生風險 1.57 倍 (95% CI 1.28 - 1.92)、1.47 倍 (95% CI 1.19 - 1.80)(Ayas, et al., 2003)。

Mallon 等人利用郵寄問卷方式追蹤 2663 位 45-65 歲位參與者 12 年，了解較短的睡眠時數(≤5 小時/每晚)或睡眠抱怨對 T2DM 發生風險，於調整相關干擾因子(年齡、婚姻、獨居、高血壓、抽菸、酒精使用、肥胖、憂鬱) 後，結果發現男性



且睡眠時數 ≤ 5 小時或難以維持睡眠者，其 T2DM 發生風險分別為 2.85 倍(95% CI 1.1-7.3)、4.8 倍(95% CI 1.9-12.5)，女性未發現有差異(Mallon, Broman, & Hetta, 2005)。

Yaggi 等人分析 MMSA(Massachusetts Male Aging study)資料庫，追蹤 1564 位 40 至 70 歲男性 15 年以上，了解睡眠時數與 T2DM 發生風險，結果發現，在調整相關干擾因子後(年齡、高血壓、抽菸、自覺健康狀態、教育程度和腰圍)，男性睡眠時數 ≤ 5 小時、6 小時、 > 8 小時相對於 7 小時，其 T2DM 發生風險分別為 1.95 倍(95% CI 0.95-4.01)、1.95 倍(95% CI 1.06-3.58)、3.12 倍(95% CI 1.53-6.37)；然而，在調整 testosterone 後，發現男性睡眠時數 ≤ 5 小時、6 小時、 > 8 小時相對於睡眠 7 小時者，其 T2DM 發生風險分別為 1.51 倍(95% CI 0.71-3.19)、2.03 倍(95% CI 1.10-3.72)、2.81 倍(95% CI 1.34-5.90)；研究結果認為睡眠時數對於 T2DM 發生風險可能是受到 testosterone 荷爾蒙改變所調節(mediated) (Yaggi, Araujo, & McKinlay, 2006)。

The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I)，透過分析長達 8-10 年追蹤 8,992 位年齡介於 32 -86 歲研究對象，了解睡眠時數與 T2DM 發生風險，在調整相關干擾因子後(年齡、婚姻、教育程度、種族、身體質量指數、身體活動量、憂鬱、酒精使用、高血壓)後，發現每晚睡眠時數 ≤ 5 小時或 ≥ 9 小時者，相對於睡眠 7 小時，其 T2DM 發生是 1.47 倍(95% CI 1.03 - 2.09)、1.52 倍(95% CI 1.06 - 2.18) (Gangwisch, et al., 2007)。

小結:歸納上述 4 篇縱貫性研究中發現，4 篇皆支持較短的睡眠時數 ≤ 5 小時與 T2DM 發生風險有關，其結果較一致。3 篇研究發現，較長的睡眠時數 ≥ 9 小時/每晚與 T2DM 發生風險有關。

三、失眠與 T2DM 相關性之橫斷式研究

Kachi 等人針對 1,022 位年齡介於 22-69 歲日本職場男性工作者，利用員工體檢的數據分析失眠症狀之型態與 HbA1c 相關性，結果發現高的 HbA1c($\geq 6.0\%$) 與失眠形態中的難以維持完整睡眠(P for trend = .002)及太早醒來(P for trend = .007)呈線性相關，意即難以維持完整睡眠的失眠型態，若發生頻率在超過 2 星期以上或有時候的狀態，相對於無失眠的參考組，其發生高的 HbA1c 風險分別是 6.79 (95% CI 1.86-24.85)、2.33 倍(95% CI 1.19-4.55)，而太早醒來得情況持續 2 星期以上，相

對於無失眠的參考組，其發生高的 HbA1c 風險是 3.96 (95% CI 1.24-12.59)，結論顯示失眠型態與持續時間與 HbA1c 存在劑量效應(dose-response)(Kachi, Nakao, Takeuchi, & Yano, 2011)

Cespedes 等人針對 15,227 位年齡介於 18-74 歲美籍西班牙裔/拉丁裔之睡眠時數合併失眠與 T2DM 相關性，在控制性別、年齡、區域和種族、教育、身體活動、飲食及呼吸中止症等干擾因素後，結果發現較短的睡眠時數合併失眠者，相較於正常睡眠時數且無失眠者有較高的 T2DM 風險(OR:1.46; 95% CI 1.02-2.11)，研究結果建議在西班牙裔/拉丁裔族群之睡眠質與量的下降與 T2DM 盛行率增加有關 (Cespedes et al., 2015)。

Ramos 等人針對 1,013 位年齡在 48-76 歲的黑人族群，了解睡眠困擾(sleep disturbances)與新陳代謝症候群相關疾病相關性，利用分析 Metabolic Syndrome Outcome Study (MetSO) 數據發現，研究對象有 60%被診斷為 T2DM，其中合併 48% T2DM 患者合併有睡眠呼吸中止症候群，10%有失眠症狀，65%合併睡眠時數過短 (< 6 hours/per night)。在控制年齡、性別、肥胖、抽菸、酒精使用、高血壓、高血脂及憂鬱等干擾因子後，發現獨立因子呼吸中止症候群會增加 66% T2DM 罹患風險(OR 1.66; 95% CI 1.21-2.28)，研究結果認為，在黑人族群中有新陳代謝症候群者，睡眠中止症候群與 T2DM 有很強的相關性(Ramos et al., 2015)

Strand 等人檢視 1989 年至 1993 年，從 Cardiovascular Health Study 篩選出 5,888 位年齡>65 歲的研究對象，檢視失眠、睡眠呼吸障礙的症狀(sleep-disordered breathing; SDB) 與血糖代謝及 T2DM 發生風險相關性，研究結果發現有睡眠呼吸中止症候群、打鼾和白天嗜睡族群有較高的空腹血糖、2 小時後血糖濃度、較低胰島素敏感度和較高胰島素分泌；同時也有較高的 T2DM 發生風險，分別是 1.84 倍(95% CI 1.19-2.86)、1.27 倍(95% CI 0.95-1.71)、1.54 倍(95% CI 1.13-2.12)，顯示 SDB 及白天嗜睡者有較高的 T2DM 罹患風險；另外一方面並沒有發現失眠症狀與葡萄糖代謝(glucose metabolism)或 T2DM 發生風險有關，研究結論認為在老人族群，SDB 與胰島素阻抗性及 T2DM 發生風險有高度相關，因此建議類似這樣高風險族群應該定時監測葡萄糖代謝相關指標，可能有助於識別應該介入生活方式或藥物治療以降低其罹病風險，另外需要更多研究來確定在年輕成年族群，其失眠症狀對於 T2DM 的影響(Strand et al., 2015)。

小結:歸納上述有關失眠與 T2DM 相關性之橫斷式研究發現，失眠常合併睡眠



時數過短、呼吸中止症候群等其他睡眠問題，顯示失眠通常不是單純一個症狀或疾病，常包含複雜的成因，而研究中支持睡眠中止症候群與 T2DM 盛行率有密切相關性，通常有較高的空腹血糖、飯後血糖及異常胰島素分泌；另外，長期失眠者則有較高的 HbA1c。

四、失眠、睡眠困擾與 T2DM 相關性之世代研究


Nilsson 等人分析 Malmo "Preventive Project" (MPP)，追蹤 14.8 ± 2.4 年 6599 位年齡介於 31-51 歲男性參與者，瞭解睡眠困擾(sleep disturbances)對於 T2DM 發生風險，在控制相關干擾因子後(年齡、生活型態、糖尿病家族史、社經、biological risk factors)，發現男性難以入睡或規律使用安眠藥(≥ 3 次/一星期)，增加糖尿病發生 1.52 倍(95% CI 1.05-2.20)，顯示睡眠困擾可以用來預測中年男性的糖尿病發展 (Nilsson, Rööst, Engström, Hedblad, & Berglund, 2004)。

Kawakami 等人利用郵寄問卷追蹤調查 2,649 位年齡 18-53 歲日本男性職場工作者 8 年，了解睡眠困擾對 T2DM 發生風險，在調整相關干擾因子後(年齡、職業、輪班、身體質量指數、休閒時間、身體活動量、抽菸、酒精使用、糖尿病家族史)後，發現難以入睡與難以維持睡眠，分別增加 T2DM 發生風險 2.98(95% CI 1.36 - 6.53)、2.23 倍(95% CI 1.08 - 4.61)(Kawakami, et al., 2004)。

Meisinger 等人調查 MONICA Augsburg 資料庫，追蹤 7.5 年 8269 位年齡介於 25-74 歲參與者，瞭解性別於睡眠困擾對 T2DM 發生風險差異，在控制相關干擾因子後(年齡、高血壓、高血脂、糖尿病家族史、心絞痛家族史、抽菸、酒精使用、身體質量指數、教育程度、身體活動量)，發現男性或女性且難以維持睡眠者，分別增加 T2DM 發生風險 1.60 倍(95% CI 1.05-2.45)、1.98 倍(95% CI 1.20-3.29)；而難以入睡則未發現與 T2DM 風險有關(Meisinger, et al., 2005)。

Lai 等人利用健保資料庫分析 Nonapnea sleep disorders 與糖尿病發生風險，結果發現平均追蹤 9.04 年，睡眠障礙研究世代相較於無睡眠障礙比較世代，T2DM 發生風險較高(HR, 1.05; 95% CI 1.02-1.08)；但其中失眠相較於無睡眠障礙比較世代，糖尿病發生風險未達顯著差異(HR, 1.02; 95% CI 0.98-1.07)(Lai, et al., 2013)。

Kowall 等人利用 Heinz Nixdorf Recall Study 分析 2,962 位年齡介於 45-74 歲德國研究對象，了解白天打瞌睡對於 T2DM 發生風險的影響，其次評估睡眠特質與糖尿病前期(prediabetes)發生的相關性，研究對象在進入研究之前，先排除有癌



症、中風、心血管疾病、T2DM 病史者，歷經 5 年的追蹤研究，結果發現短的睡眠時數 (≤ 5 hours) 和長的睡眠時數 (≥ 7.5 hours) 有較高 T2DM 發生風險，相對於參考組(睡眠時數為 7 hours) (RR = 1.56, 95% CI 1.02-2.39、1.40, 95% CI 1.01-1.96)；另外，長期睡眠障礙(入睡困難、難以入睡、太早醒來)有較高的 T2DM (RR = 1.30, 95% CI = 1.01-1.68) 及糖尿病前期發生風險 (RR = 1.31, 95% CI = 1.00-1.72)；然而白天打瞌睡者(daytime nappers)並未發現與增加 T2DM 發生風險有關(Kowall et al., 2016)。

小結:大多數的縱貫性研究發現失眠、睡眠困擾與增加 T2DM 風險有關，有二篇研究結果並未發現失眠與 T2DM 風險有關，而失眠的型態(難以入睡、難以維持睡眠)與 T2DM 發生風險則結果不一致，研究中發現長期失眠與糖尿病前期發生風險有關。

第六節 安眠藥與 T2DM 風險相關性

BZD (benzodiazepines) 與 non-BZD 是臨床治療失眠的第一線用藥；兩者作用都在強化大腦中抑制性神經傳導物質 γ - 丁氨基酪酸(Gama-aminobutyric acid, GABA) 的作用，GABA 可以減少神經衝動而穩定神經，因此具有鎮靜安眠效果，用來降低睡眠潛伏期(sleep latency)及增加整體睡眠時間(Greenblatt & Roth, 2012)；然而，兩者最大不同的是 non-BZD (zolpidem) 具有 inhibitory neurotransmitter，藉由選擇性結合至 omega-1 receptor subtype 效用，因此保留有安眠的作用，但較沒有顯著肌肉鬆弛的效果，相對副作用較少，例如 zolpidem (Dang, Garg, & Rataboli, 2011)。

Gramaglia 等人研究 12 位平均 38.3 ± 8.1 歲的健康志願者，在控制 BMI 下，利用口服葡萄糖耐量試驗 (oral glucose tolerance test, OGTT, 75 g)，來探究使用 BZDs 和 zolpidem 前後 15 天與葡萄糖代謝(glucose metabolism)相關性，結果建議，BZDs 和 zolpidem 使用與胰島素敏感度(insulin sensitivity) 或胰島素分泌 (insulin secretion) 有關，BZDs 有快速增加葡萄糖代謝的影響(Gramaglia et al., 2014)；另外，先前研究發現，type I 的糖尿病患者使用 zolpidem 後出現 sleep-eating 行為，呈現高血糖狀態，在停止使用 zolpidem 後，血糖恢復正常(Zisser, Rivera, & Lane, 2013)。另外，一份個案報告指出，患者使用 zolpidem 後，與發生 Nocturnal Sleep-Related

Eating Disorder(NSRED)及高血糖(hyperglycemia)有清楚時序關係(Najjar, 2007)；NSRED 被認為是 Complex Sleep Behaviors(CSBs)的一種(Dolder & Nelson, 2008)，其中牽涉血糖變化部份，推論是患者在睡眠中在無意識狀態下大量進食，造成血糖不穩，其發生機轉不明(Dang, Garg, & Rataboli, 2009)。

Lai 等人研究發現，zolpidem 使用頻率及時間與急性胰臟炎發生風險有關，不排除因為胰臟損傷，而增加 T2DM 發生風險 (Lai, Lin, & Liao, 2014)。Lin 等人(2015)研究發現，NSDs(non-apnea sleep disorders)使用 zolpidem 相較於 NSD 未使用 zolpidem、non-NSDs 且沒有使用安眠藥控制組，分別增加 45%、41% T2DM 發生風險，顯示使用 zolpidem 與增加 T2DM 發生風險有顯著相關；另外，在 NSD 族群中，僅用 zolpidem 或僅用 BZD 相較於控制組(NSDs 沒有使用 zolpidem 及 BZDs)，分別增加 48%、26% T2DM 發生風險，若同時使用 zolpidem 及 BZD 則增加 77% T2DM 發生風險，顯示 NSD 族群使用 zolpidem 或 BZD 皆會增加 T2DM 發生機率，若同時合併使用 zolpidem/BZD 則對於 T2DM 發生風險具有加成協同作用，機轉不明。但因 NSDs 涵蓋睡眠問題太廣，若能針對國人最常見的睡眠問題-失眠，進一步了解失眠患者安眠藥使用與 T2DM 相關性，更能提供臨床實務工作者更謹慎評估失眠及使用安眠藥時所帶來的健康影響。

第七節 影響睡眠問題及糖尿病兩者關係之干擾因子

一、人口學特性

先前研究指出，隨著年齡增加，失眠的比例隨之增加(Morphy, Dunn, Lewis, Boardman, & Croft, 2007)。從生理學角度來看，睡眠結構(sleep architecture)會隨著年齡的增加而產生變化，包括睡眠周期第 1、2 階段增加，第 3、4 階段減少，睡眠潛伏期延長，推論與晝夜節律調節(circadian modulation)及內分泌功能(endocrine function)改變有關。

從 Pandi-Perumal 等人研究中可以了解，隨著年齡增加清醒時間隨之增加，快速動眼期 (Rapid Eye Movement)及非快速動眼期 (Non-rapid Eye Movement)比例隨著老化進展而逐漸下降(Pandi-Perumal et al., 2002)。Hsu 等人利用 ICD-9 診斷碼檢視失眠的盛行率，發現失眠盛行率與發生率是隨著年齡增加而增加(Hsu et al.,



2013)。


不同年齡群的失眠對 T2DM 發生風險有所不同。從 Lai 等人從健保資料庫分析長達 9 年世代研究指出，年齡 ≤ 40 歲有睡眠障礙者相對於無睡眠障礙者，T2DM 發生風險是 1.42 倍(95% CI 1.27-1.59)，但未在其他年齡層(41-65 歲， ≥ 65 歲)發現兩者風險(Lai et al., 2013)。另外，Gangwisch 等人研究指出，32-59 歲的成人睡眠時數過短會增加 T2DM 發生風險 1.60，但並未在 60 - 86 歲發現兩者相關(Gangwisch et al., 2007)。另外，Gottlieb 等人發現年齡 ≥ 70 歲者，其睡眠時數過短或過長(≤ 6 h/每晚 vs ≥ 9 h/每晚)，相較於睡眠時數 7-8 小時者，皆增加葡萄糖耐受不良(impaired glucose impaired)或 T2DM 風險(Gottlieb et al., 2005)，顯示不同年齡群的失眠問題對糖尿病的影響研究結果並不一致。

在性別部份，女性通常有較高比例發生失眠或睡眠障礙 (Hsu, et al., 2013; Lai, et al., 2013; Morphy, et al., 2007)。Stranges 等人針對非、亞 8 個國家 43,935 位年齡超過 50 歲研究對象調查發現，男、女性失眠比例分別為 12.8%、19.8%；女性相對於男性發生失眠風險為 1.41 倍 (95% CI 1.28-1.55)，推論女性發生失眠的風險較男性顯著，可能與女性有較高的焦慮與憂鬱盛行率有關(Stranges, Tigbe, Gómez-Olivé, Thorogood, & Kandala, 2012)。另外，有研究認為，女性若處在更年期階段，睡眠的質與量可能與女性荷爾蒙改變有關(Shin et al., 2005)。

在 Lai 等人研究中發現，男、女性睡眠障礙者相對於無睡眠障礙者，糖尿病發生風險分別是 1.08 倍(95% CI 1.03-1.14)、1.04 倍(95% CI 1.00-1.08)，推論男性睡眠障礙，其 T2DM 發生風險較為顯著，可能是由於台灣男性、女性在生活習慣上的差異，例如男性飲酒行為或抽菸盛行率高於女性(Lai et al., 2013)。另外，從瑞典研究中得知，男、女性難以維持睡眠者 T2DM 發生風險分別為 1.60 倍(95% CI: 1.05–2.45)、1.98 倍(95% CI: 1.20–3.29)，女性有失眠問題發生 T2DM 風險較高，原因不明(Meisinger, et al., 2005)。上述結果顯示，性別於睡眠問題對於 T2DM 盛行率或發生率結果並不一致。

二、健康狀態

先前研究指出，生理功能受限或失能程度愈高，與增加睡眠困擾風險有關(Stranges, et al., 2012)。Lai 等人長達 9 年追蹤研究中指出，暴露於睡眠障礙的研究世代且無共伴疾病(高血壓、高血脂、中風、心血管疾病、憂鬱)，其發生 T2DM 風



險較無睡眠障礙且無共伴疾病族群高(adjusted HR,1.20, 95% CI 1.14-1.27)，顯示睡眠障礙對 T2DM 發生有相當大的影響(Lai, et al., 2013)。另外，不同疾病型態與疾病多寡對於增加睡眠困擾的風險，影響程度不同，例如憂鬱與睡眠障礙有顯著相關(Knutson, et al., 2006)，而憂鬱成人會增加罹患 T2DM 37%風險(Knol; et al., 2006)；其他常見失眠與高血壓共伴性(Gress, Nieto, Shahar, Wofford, & Brancati, 2000)或睡眠障礙與中風、高血脂的共病現象(Lai et al., 2013)。

三、城鄉差距

失眠盛行率會因都市化程度(區、市、鎮、鄉)不同而不同，依都市化程度高至低排序，其失眠比例分別是 14.8%、12.4%、11.6%、12.2%；意即以都市化程度最高者其失眠比例最高；若以性別分層來看失眠與都市化的分布；則男*都市化，失眠比例分別是 11.3%、8.2%、7.1%、8.0%；女*都市化，失眠比例 18.1%、16.5%、15.3%、16.4%；顯示男性住在高都市化地區者，其失眠比例最高，而女性失眠部分，失眠與都市化程度分佈差異不大(衛生福利部國民健康署，2009)。一項跨國研究指出，睡眠問題盛行率與城鄉差距有相關性，推論可能原因之一為低社經狀態可能減少尋求足夠資源來處理相關睡眠問題，或無法維持一個適當的睡眠環境來維持睡眠品質，研究指出，低社經、低收入、低教育程度及獨居者與睡眠問題有顯著相關性，意即有上述特性者，其發生睡眠問題比例較高(Stranges et al., 2012)。

城鄉差距則牽涉醫療資源利用的便利性、足夠性、合適性，是否因此影響對睡眠問題處理，而影響後續的健康結果，有待進一步探討。而目前文獻並未探討城鄉差距於失眠與 T2DM 發生風險影響，值得進一步了解。

小結:歸納上述文獻整理，提出下列三個面向分析：

一、目前實驗室研究優勢與限制

利用實驗法設計可以嚴格控制介入步驟及相關干擾因素，以確立自變數和依變數之間的關係。由於研究者能有效地控制各種條件，所以實驗法比較能滿足因果關係的判定，包括時序性、相關性、事件不能被第三個變項所解釋，較容易確立因果時序關係。從 Spiegel 等人利用嚴謹的實驗研究設計，發現睡眠時數的多寡與葡萄糖的代謝調節有顯著相關(Knutson & Van Cauter, 2008; Spiegel et al., 2004; Spiegel et al., 1999)。

人為操控干擾深層睡眠比例，結果亦發現會干擾葡萄糖代謝的穩定性 (Tasali,

et al., 2008)。雖然上述研究是透過不同的實驗設計程序，但結論卻是一致趨向剝奪或限制睡眠時間或深層睡眠對血糖調控或新陳代謝造成負面影響。但實驗室研究設計局限於人數限制，實驗條件控制，無法持續追蹤時間，如何將實驗室結果運用在真實世界的不同族群，面對眾多干擾因素(confounders)是否會得到同樣的結果?這將是研究者面臨的另外一個挑戰。

二、分析橫斷性研究常見的限制

先前研究指出，利用問卷回溯過去睡眠問題最常存在干擾，即可能存在高估或低估睡眠情形或是錯誤分類(misclassification)或系統性過度陳述(systematic over-reporting)問題(Lauderdale, Knutson, Yan, Liu, & Rathouz, 2008)，可能會因為回溯時間過長產生記憶偏差(memory bias)問題，另外一方面若睡眠問題與調查時間相差太近，不排除有新近效應(recency effects)的存在，即自動加權睡眠問題的嚴重性(Smith & Wegener, 2003)。

橫斷式研究設計無法提供時序性(temporary)的判讀。對於睡眠時數、睡眠品質評估方式大致可分為二類，最常見為問卷調查，其次為客觀測量，包括 actigraphy、polysomnography，若評估睡眠問題是在睡眠實驗室(sleep laboratory room)，無法排除可能存在第一晚效應(the first night effect)，即在睡眠實驗室的第一晚的適應與焦慮，無法呈現平時睡眠習慣而影響評估的效度，較好做法會評估至少 2 晚或以上，但除成本高昂外，其普及性也是考量之一。

三、分析世代研究的限制

統合上述長期追蹤的世代研究設計，歸納出幾個重點，包括：(一)、睡眠問題對糖尿病發生風險研究結果並不一致(Björkelund, et al., 2005; Lai, et al., 2013)，顯示需要更多縱貫性研究來確認兩者關係。(二)、部分研究局限於抽樣方式，研究樣本數的規模較小或只選擇單一性別或特定年齡群，使的外推性(Generalization)受到限制。(三)、從文獻回顧中得知，先前的世代研究中，追蹤暴露時間最短為 4 年，最長超過 32 年，從流行病學風險暴露的劑量效應關係(exposure dose-response effect)，太短的追蹤時間須考量是否無法造成結果產生；而太長的追蹤時間，其干擾因子複雜度及交互作用將顯著增加。(四)、雖然 Cappuccio 等人指出，隨著較短睡眠時數持續時間愈久，糖尿病發生風險愈高(Cappuccio, et al., 2010)；但發現追蹤最長研究為瑞典 32 年的觀察性研究，卻發現兩者無關，目前文獻中並無提及需暴露於失眠時間多久，T2DM 發生風險才會顯著。(五)、5.相對於歐美、亞洲其他國

家(日本、韓國)利用大型資料庫進行睡眠問題與 T2DM 分析蓬勃發展，國內有關此健康議題研究相對較少；同時睡眠問題與 T2DM 發生風險存在種族差異(Shan et al., 2015)；因此，需要進一步建立國內成人長期失眠與 T2DM 發生風險相關性之觀察性研究。

因此本論文利用群體大數據分析，探討國人失眠與 T2DM 發生風險性相關性，來補充先前部分研究侷限樣本數太少，以致其結果外推性受到限制，另外，增加探究失眠者使用不同種類之安眠藥與 T2DM 發生風險的關聯性。

第三章 研究方法



第三章研究方法共分為七節，第一節陳述研究資料來源，第二節描述研究設計，第三節定義研究族群及參考族群納入條件，第四節描述結果變項定義，第五節描述其他變項定義，第六節研究資料庫信度、效度，第七節描述統計方法。

第一節 研究資料來源

本論文所採用研究資料來源來自台灣健保資料庫(Taiwan's National Health Insurance Research Database, NHIRD)。現就針對資料庫介紹如下：

一、健保資料庫簡介

台灣健保資料庫(Taiwan's National Health Insurance Research Database, NHIRD) 主要為 1995 年 3 月開辦全民健保醫療制度以來，記錄所有納保人就醫資料；而從 1998 年起，中央健康保險局(現改制為健保署)即委託國衛院推動「全民健康保險研究資料庫」之建置，而國衛院將健保資料切割為三大部分：費用檔(住院和門診)，醫令檔(住院和門診)，以及基本資料檔(連，2008)。

研究者可經由申請連結納保人就醫資料、醫師、醫院相關特性，在隱私被保護之前提下，作為增加健康資料分析之內涵及應用價值的資料庫。此資料之目標人口累積台灣 2300 萬人口，2000-2005 年納保覆蓋率達 96%-98%，至 2009 年已達 99.6%(全民健康保險研究資料庫，2013)。

國衛院自 2002 年起開始提供 20 萬人承保抽樣歸人檔(Longitudinal Health Insurance Database 2000, LHID2000)供學術界使用，研究者取得承保抽樣歸人檔之後，可依其個別研究興趣及時間切點，進行長期追蹤研究或橫斷面研究。此 LHID2000 並於 2009 年增加提供 80 萬樣本人數資料，共發行 100 萬人之資料。除了 LHID2000，國衛院也另外發行了 2005、2010 年之 100 萬人承保抽樣歸人檔(LHID2005、LHID2010)。在抽樣檔的代表性方面，國家衛生研究院針對 2005、2010 年在保者隨機抽取的 100 萬人樣本的年齡、性別、地區特性與 2300 萬的母群分布比較並無顯著差異，顯示樣本具代表性及大樣本的特色(全民健康保險研究資料庫，2013)。

從 Figure 3-1 可以了解健康保險資料庫各檔案明關係。而本論文會使用到的資



料檔包括:

- 一、門診處方及治療明細檔 (Ambulatory care expenditures by visits, CD) : 醫事機構代號(HOSP_ID)、身份證統一編號(ID)、就醫日期 (FUNC_DATE)、出生年月(ID_BIRTHDAY)、國際疾病分類號一(ACODE_ICD9_1)、國際疾病分類號二(ACODE_ICD9_2)、國際疾病分類號三(ACODE_ICD9_3)、性別(ID_SEX),
- 二、門診處方醫令明細檔(Details of ambulatory care orders, OO): 藥品(項目)代號(DRUG_NO)
- 三、醫事機構基本資料檔(Registry for contracted medical facilities, HOSB): 醫事機構代號(HOSP_ID)、 縣市區碼(AREA_NO_H)

各檔案間串檔變項說明

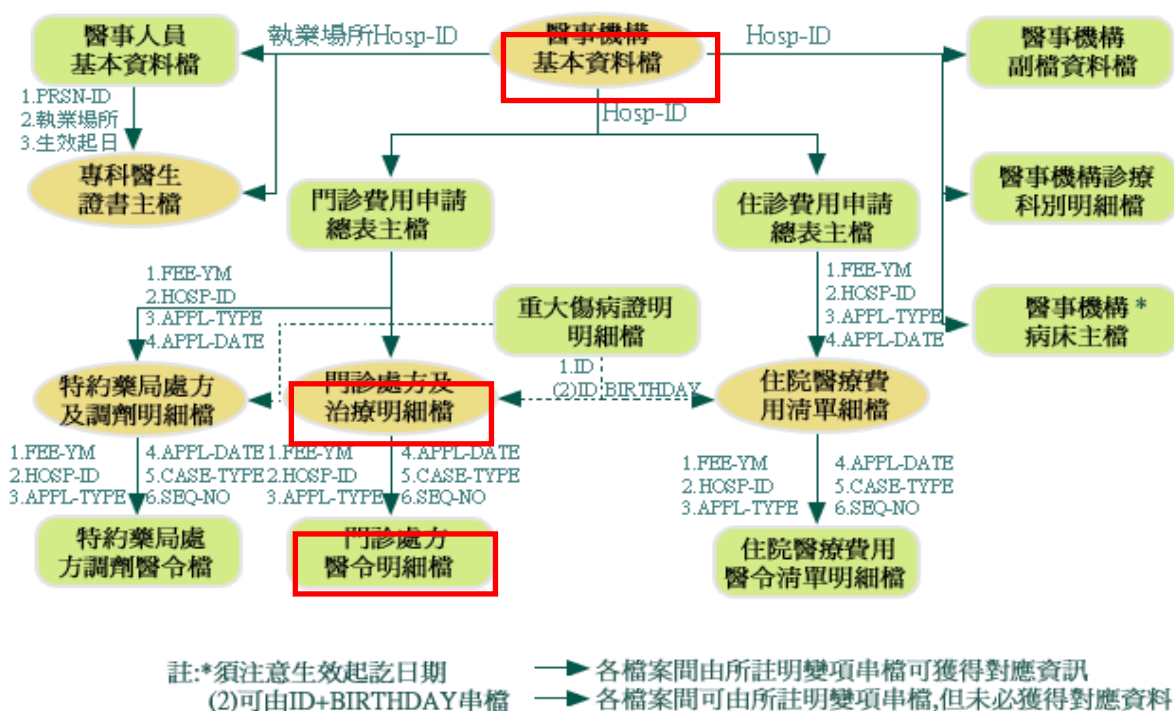


Figure 3-1 健康保險資料庫各檔案明細
 (全民健康保險研究資料庫, 2013)

第二節 研究設計



世代研究法是建立關係最佳的觀察性研究設計(Best observational design to establish association)。依據研究開始時間與疾病發生時間的先後順序來區分為前瞻性世代研究(Prospective cohort study) 與回溯性世代研究(Retrospective cohort study) (Figure 3-2)。

國內有關利用健保資料庫的研究大多採用回溯性研究設計(Chung et al., 2013; Lai, et al., 2013)。意即研究開始時，通常資料來源是病歷或其他文件記錄，選擇一組研究族群(暴露組)及一組參考族群(未暴露組)，追蹤一段長時間，至研究結束截止日，比較兩組結果變項的發生率(通常是疾病或死亡)及相對風險。因此，本論文研究設計採回溯性世代研究法(Retrospective cohort study)。

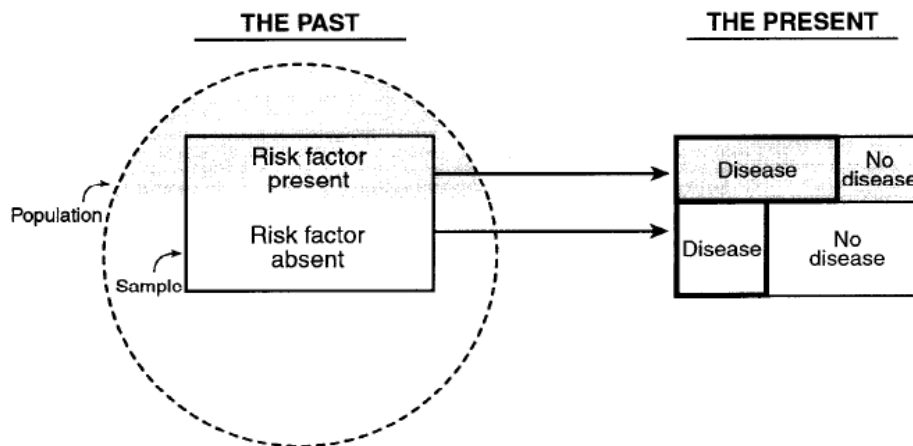


Figure 3-2 回溯性世代研究(Retrospective cohort study)

第三節 研究族群與參考族群定義



一、研究族群之納入條件

以2005年承保抽樣歸人檔為分析資料來源。首先篩選出2000年1月1日至2005年12月31日新診斷的失眠的研究族群，以ICD-9-CM作為篩選失眠研究族群工具，參考先前研究(Chen, Lee, Sun, Oyang, & Fuh, 2012; Hsu et al., 2013; Lai et al., 2013; Lu, Lee, Lee, & Lin, 2015)，納入國內臨床常見失眠診斷碼，本論文用的是門診處方及治療明細檔 (CD) 中，有三個診斷碼，現詳述如下：由CD檔獲得 (在CD檔中變項名稱為ACODE_ICD9_1、ACODE_ICD9_2、ACODE_ICD9_3)，在CD檔只要其中一個診斷碼符合下列ICD-9-CM codes，不論主要或次要診斷且該診斷碼出現次數 ≥ 3 次/365天便納入為研究族群。

(一)、在2000年1月1日至2005年12月31日期間新診斷的失眠的個案為研究族群，意即在研究期間，有下列任一項ICD-9-CM codes，包括

- 1.780.52(insomnia, unspecified)
- 2.307.41(Transient disorder of initiating or maintaining sleep)
- 3.307.42 Persistent of initiating or maintaining sleep)
- 4.327.0(Organic disorders of initiating and maintaining sleep, organic insomnia)
- 5.327.00(Organic insomnia, unspecified)
- 6.327.01(Insomnia due to medical condition classified elsewhere)
- 7.327.02(Insomnia due to mental disorder)
- 8.327.09(Other organic insomnia)
- 9.327.15(Hypersomnia due to mental disorder)

(二)、參考先前研究有關增加ICD-9在門診紀錄出現的次數做為提升疾病確診的依據(Lin, Lai, Syu, Chang, & Tseng, 2005)，另外，同時參考先前有關失眠ICD-9診斷碼出現次數(Chen et al., 2012; Lee et al., 2017)；因此本研究失眠研究世代必須在一年 (365天內) ≥ 3 次有上述ICD-9-CM 門診診斷碼才列為研究對象(Figure 3-3)。

二、研究族群之排除條件

(一)、排除研究開始之前已有失眠及 T2DM 病史者，意即排除 1999 年 12 月 31 日之前有下列條件者，包括：失眠病史、T2DM 病史

(二)、研究期間 T2DM 發生在失眠之前

(三)、先前研究建議應控制 sleep apnea syndrome，以減少其對其對 T2DM 發生風

險干擾(Lai, et al., 2013; Vgontzas, et al., 2009) ；因此研究群體的排除條件，包括
1.780.51, 780.53, and 780.57 (sleep apnea syndromes)

2.242.9 (Hyperthyroidism)

(四)、其他排除條件

1.年齡<20 歲者

2.資料不完整者(性別、年齡)

三、參考族群納入標準

(一)、採隨機抽樣法(Concurrent Sampling)選取 2000 年 1 月 1 日至 2005 年 12 月 31 日無失眠診斷的族群，配對性別、年齡及診斷日期(index of date)，以 2 倍的人數作為參考族群(Reference group)。

(二)、參考族群之排除條件

1.在研究開始之前，有 T2DM 病史

2.研究期間有上述列出的失眠相關診斷碼

3. Age < 20

4.資料不完整者(性別、年齡)

5. Sleep apnea syndromes

6. Hyperthyroidism

四、研究倫理

本論文通過台大醫院研究倫理委員會 (IRB 編號 201412130W)(附錄三)。



第四節 結果變項定義



一、結果變項定義(the definition of outcome variable)

結果變項是指研究開始(index date)後直到研究結束(the end of study)時是否發生T2DM。本研究研究結果變項為研究族群與參考族群開始追蹤至T2DM發生(onset)至研究截止日期2010.12.31。

參考先前研究(Chang et al., 2010; Lai et al., 2013) 作為定義T2DM及納入診斷碼次數的依據，本論文用的是門診處方及治療明細檔 (CD) 中，有三個診斷碼，在CD檔中變項名稱為ACODE_ICD9_1、ACODE_ICD9_2、ACODE_ICD9_3，在CD檔只要其中一個診斷碼符合下列T2DM ICD-9-CM codes 250且365天內 ≥ 3 次門診診斷，則列為T2DM 發生。

二、結果變項排除條件

本論文結果變項為T2DM，因此研究期間排除第一型糖尿病(Type 1 Diabetes Mellitus) ICD-9-CM (250.x1、250. x3)。

第五節 其他變項因素定義

一、失眠暴露時間(exposure duration of insomnia)

針對流行病學劑量效應(dose-response relationship)的概念，追蹤失眠暴露時間(duration)與T2DM發生風險的差異，因此，本論文將累計失眠暴露時間，意即在研究期間，365天內 ≥ 3 次有上述任一項失眠 ICD-9-CM 診斷碼，即計算暴露1年，以此類推，累計暴露時間，計算暴露的累計時間。

二、安眠藥種類(hypnotics type)

依據安眠藥化學結構分類為 BZDs、Non – BZDs 二類。BZDs 成分名稱包括 DIAZEPAM、CHLORDIAZEPOXIDE、CHLORDIAZEPOXIDE HCL、MEDAZEPAM、OXAZEPAM、CLORAZEPATE DIPOTASSL、LORAZEPAM、BROMAZEPAM、CLOBAZAM、PRAZEPAM、ALPRAZOLAM、OXAZOLAM、NORDAZEPAM、FLUDIAZEPOXIDE、LORMETAZEPAM、FLURAZEPAM (HCL)、MIDAZOLAM、FLUNITRAZEPAM、ESTAZOLAM、TRIAZOLAM、NITRAZEPAM、BROTIZOLAM、NIMETAZEPAM 等(附錄四)。

Non-BZDs 成分名稱包括三類，分別是 Zopiclone、Zaleplon、Zolpidem (林，2003)。但先前研究結果，發現 Zolpidem 與血糖穩定性有關(Gramaglia et al., 2014)，另外，基於臨床實務經驗興趣，因此，本論文將 Zolpidem 獨立分出成為另外一組(附錄四)。除了僅用 BZDs、僅用 Non-BZD、僅用 Zolpidem 三組外，再增加一 Mixed 組(使用超過一種以上的安眠藥)。

根據 BZDs 上述成分名稱，進入衛福部中央健康保險署，利用健保用藥品項網路查詢服務(<http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx>)，依序輸入各組「成分名稱」，查詢藥品代碼，建構成附錄四，由資深藥師檢覈過無誤，並已利用附錄四的安眠藥的分類發表相關研究(Lin et al., 2015)。本論文定義在研究期間，只要曾使用過安眠藥皆算列安眠藥使用。

操作方式：將門診處方醫令明細檔 (Details of ambulatory care orders, OO) 的藥品(項目)代號 (DRUG_NO)中符合各項藥物申報代碼，利用選擇觀察值中「當如果滿足設定條件」選出，未滿足條件則刪除，然後新增變項，然後利用 6 個索引碼串聯 CD 檔，而串檔採用之變項計有費用年月(FEE_YM)、醫事機構代號(HOSP_ID)、申報日期(APPL_DATE)、申報類別(APPL_TYPE)、案件分類(CASE_TYPE)、流水號(SEQ_NO)，將 OO 檔匯入 CD 檔。

三、研究族群人口學特性

(一)、年齡(age)

自門診處方及治療明細檔 (CD)所紀錄之「出生日期」，與最後一次門診日期相減換算為研究對象年齡。計算方式如下： $(門診日期年+月/12)-出生年月+月/12)$ 。參考先前研究對年齡分層(Lai et al., 2013)，依序為青年 (<40 歲)、中年 (41-65 歲) 及老年 (>65 歲以上)，區分為 3 組。

(二)、性別(sex)

自門診處方及治療明細檔 (CD)所紀錄「性別」欄位，欄位為「M」為男性，「F」為女性。

(三)、共病症(comorbidity)

共伴疾病資料由門診處方及治療明細檔 (CD) 中的變項 ICD9CM_CODE、變項 ICD9CM_CODE_1、變項 ICD9CM_CODE_2、變項 ICD9CM_CODE_3，即在研究期間，一年 (365 天內)≥3 次有下述任一項共病症 ICD-9-CM 診斷碼，代表有共



病症。共病症則參考先前研究(Lai et al., 2013; Lin et al., 2015)，將可能的共病症 (comorbidity) 列於下表。

Table 3-1 Comorbidities in ICD-9-CM

Comorbidities	ICD-9-CM
Anxiety	300.00
Depression	296.2, 296.3, 300.4, 311
COPD	490-496
CVD	410-414
Hypertension	401-405
Hyperlipidemia	272
Heart failure	428
Obesity	278
Stroke	430-438

(四)、都市化程度(Urbanization level):

在 NHIRD 中，地理相關的變項僅有以鄉鎮市區為地理單位的投保地與就醫地 (醫療院所所在地)，並不包含被保險人居住或生活所在的地理區位資訊(林、楊、溫，2011)。目前使用 NHIRD 進行的相關研究，當需要估計鄉鎮層次的居住地變項來探究地理位置差異對於健康狀態的影響時，常以被保險人投保地或被保險人的就醫所在地地，透過被保險人就醫地點的位置來推估其居住地。因台灣就醫可近性高，社區民眾不是太嚴重的疾病，其就醫處往往選擇距離較近的醫療院所(吳，2004)，因此推估其居住地時，納入此概念，或許能反映社區民眾的居住地所在，而在都市化程度越高的鄉鎮，此方法估計結果越佳(林、楊、溫，2011)。本論文透過被保險人最後一次就醫地點的醫療院所位置來推估其居住地。再參考學者劉等人將台灣地區 359 個鄉鎮市區依據分成七個都市化程度之集群(1.高度都市化市鎮、2.中度都市化市鎮、3.新興市鎮、4.一般鄉鎮市區、5.高齡化市鎮、6.農業市鎮、7.偏遠鄉鎮)(劉、洪、莊、陳、翁、劉、梁，2006)，再參考先前研究(Hsu, et al., 2013) 將等級 1-3、4-5、6-7，合併為都市化程度高、中、低三個等級。

操作方式：由醫事機構資料基本資料檔(HOSB 檔)，利用醫事機構代號(HOSP_ID)串聯 CD 檔，然後匯入 HOSB 檔的縣市區碼 (AREA_NO_H)至 CD 檔。

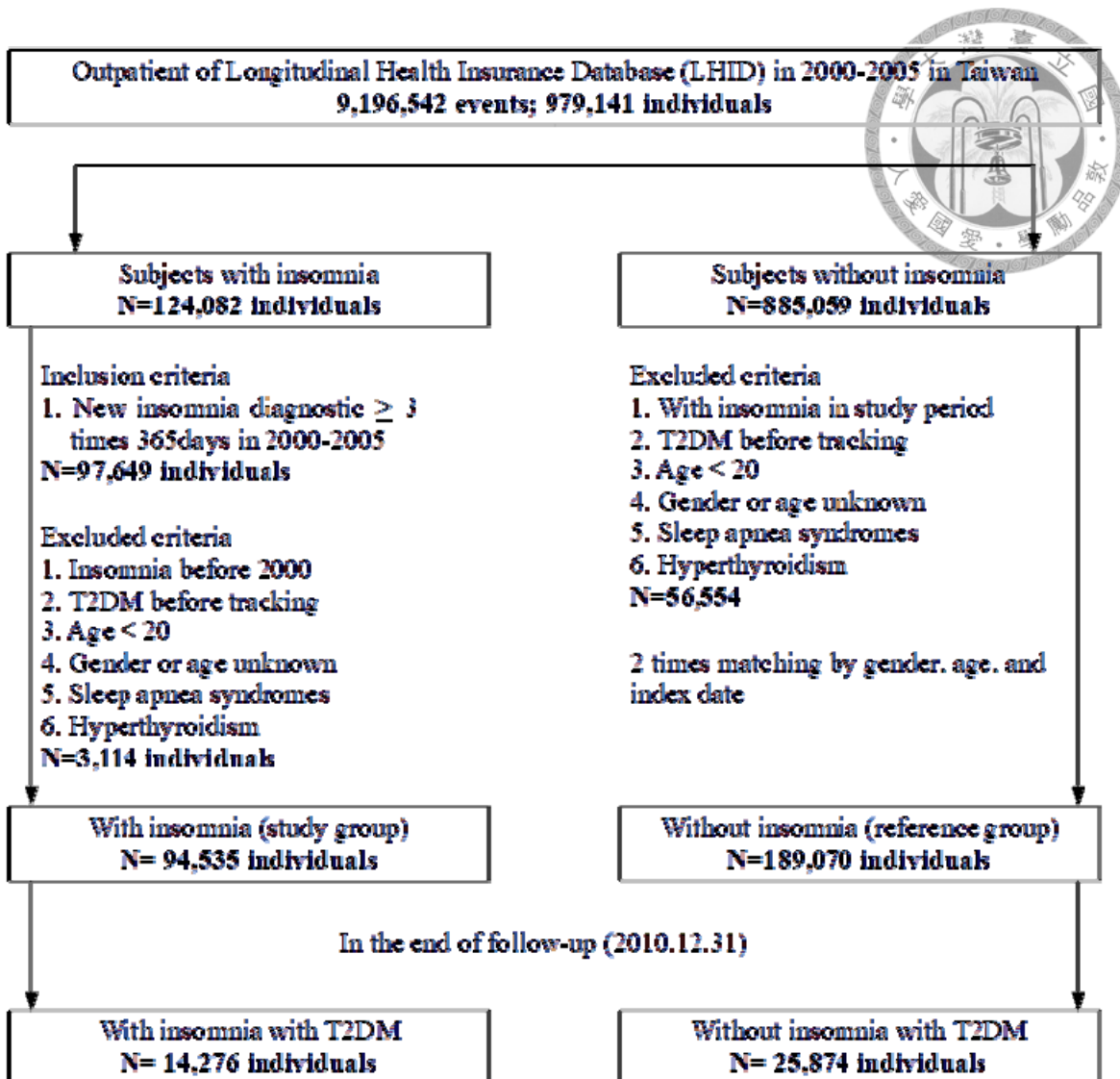


Figure 3-3 the flowchart of study sample selection from National Health Insurance Research Database in Taiwan

第六節 研究資料庫信、效度



台灣健保自 1995 開辦以來，歷經初期各項制度建立的萌芽期及資料的不完整，疾病分類編碼錯誤率明顯偏高，隨著疾病分類系統的愈臻成熟，在其準確性上皆有明顯的提升(張，2004)，同時也發現近年來分析健保資料庫的學術性文章蓬勃發展，其中不乏權威或著名的學術期刊，除提升各科醫學專業知識領域與公共衛生流行病學的各项指標外，另外一方面也顯示台灣健保資料庫的有效性與穩定性，資料品質呈現一定水準(Chen, Yeh, et al., 2011)。健保資料成為醫藥衛生相關領域研究中具有代表性的實證資料，其研究成果可作為醫藥衛生政策的參考，為重要的研究資源。同時顯示醫學巨量資料(big data)分析趨勢世代的來臨。

以下就針對台灣健保資料庫信度、效度，優勢與限制進行描述。

一、健保資料庫信度、效度

健保資料庫具有良好的信度與效度。Lin 等人利用郵寄問卷串聯健保資料庫的糖尿病患者診斷碼的準確性，將兩者資料就交叉比對，發現健保資料庫中糖尿病診斷的準確性為 74.6%(Lin, et al., 2005)。Cheng 等人以南部一所醫學中心的出院病歷串聯健保資料庫，發現糖尿病診斷的敏感度(Sensitivity)為 94%，陽性預測值(Positive Predict Value, PPV)為 90%，特異性(Specificity) 95%，陰性預測值(Negative Predict Value, NPV)為 97%，顯示糖尿病診斷碼有相當高的準確性(Cheng, Kao, Lin, Lee, & Lai, 2011)。

張(2004)以隨機選取 600 名在北部某醫學中心住院的內科病人，利用經過訓練之專業人員摘取既有疾病之資料並記錄，且隨機抽取 100 份病歷進行信度檢測，擷取此 600 名病人之電腦申報資料，以 Kappa 檢定健保申報資料既有疾病診斷之正確性，兩者資料中疾病一致性的整體 Kappa 值介於 0.31-0.86 間；糖尿病 Kappa 值 0.77，其診斷的敏感度 86.67%，陽性預測值為 77.12%，特異性 94.55%，陰性預測值為 97.10%，在人口學之變項(性別、年齡) Kappa 值在 95%以上。

Cheng 等人利用病歷與健保資料庫檢視缺血性中風診斷碼與 aspirin 的有效性，發現缺血性中風(Ischemic stroke)診斷碼準確度達 94%，住院期間 aspirin 陽性預測值為 0.88(Cheng, et al., 2011)。上述資料顯示健保資料庫具有良好資料品質。



二、健保資料庫優勢

全民健保自開辦至今，已累積超過 10 年的健保資料，有關健保資料庫特色包括具代表性：自 1995 年 3 月全民健保開辦以來，至 2009 年已達 99.6%，涵蓋率高。健保資料庫 100 萬健保抽樣歸人檔具有隨機抽樣性質，與 2300 萬的母群在年齡、性別、地區特性分布上並無顯著差異，顯示具國家級抽樣代表性及大樣本的特色(全民健康保險研究資料庫，2013)。

因全民健保的涵蓋率高，使得健保資料成為醫藥衛生相關領域研究中具有代表性的實證資料，其研究成果可作為醫藥衛生政策的參考，為重要的研究資源。其次準確性：研究指出健保資料庫中的診斷碼資料的準確性介於 74.6-94%，診斷碼的準確性與疾病型態、門診次數出現該診斷碼頻率及醫院等級有關(Lin, Lai, Syu, Chang, & Tseng, 2005)。長時期追蹤研究(panel data)，涵蓋時間長達 17 年，資料是屬於動態的，經過層層加密，可觀察其趨勢的發展與改變。

第七節 資料分析方法

本研究使用統計軟體 SPSS 20.0，進行全民健康保險研究資料之串檔及資料分析。本論文串接的就醫資料包含：門診處方及治療明細檔 (CD)、門診處方醫令明細檔 (OO)、醫事機構資料基本資料檔(HOSB)

一、描述性統計

(一)、利用個案數、百分比呈現失眠族群使用各類安眠藥分布(Table 4-8)。

二、推論性統計

研究對象基本特性的組別間比較，類別變項採用卡方檢定、連續變項採用獨立樣本 t 檢定或變異數分析。而主要研究問題的統計推論使用 Kaplan-Meier 存活分析曲線圖以及 Cox' s proportional hazards regression，來探討自變項與依變項之間的關係

(一)、本論文利用曲線估計(Curve Estimation)的 linear regression 來估算失眠盛行率及發生率(Table 4-1、Table 4-2)。

(二)、利用卡方檢定 (chi-square test) 分析有無失眠、各類安眠藥使用在不同年齡層、性別、有或無共伴疾病、都市化程度等變項之差異(設 $P < 0.05$ 表示達到顯著差異)(Table 4-3、Table 4-9)

(三)、利用獨立樣本 t 檢定失眠暴露時間與有無失眠是否達顯著差異(Table 4-5)

(三)、利用 Person-Years 計算兩組 T2DM 發生率(incidence rate), 採用 Cox proportional hazard regression, 在依變項放入 T2DM(分成發生與無發生兩組), 在自變項放入年齡層、性別、有或無共伴疾病、都市化程度、各類安眠藥使用, 在時間變項(time to event)放入追蹤時間, 呈現 hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI)。利用 Kaplan - Meier 存活分析來研究兩組 T2DM 發生風險差異。而 Log-Rank 分析兩組 T2DM 發生風險差異是否符合統計上顯著差異(Table 4-4、Table4- 6、Table4-7 、Table 4-10、Table 4-11)。



Table 3-2 Variables attributes and statistical methods

目的/假設	自變項	結果變項	變項性質	統計方法
兩組人口學變項 分布	年齡分組 性別分組 有或無共病症 都市化程度	有無失眠	類別對類別	Chi-square test
T2DM 發生率 (incidence rate)	有無失眠 安眠藥使用	T2DM 發生	人*年	person-years
研究族群與參考 族群 T2DM 發生 風險	有無失眠 不同安眠藥使 用	糖尿病發生 風險	類別對類別	Cox proportional- hazards regression model
兩組罹患糖尿病 的累積風險差異	有無失眠	糖尿病發生 風險	類別對類別	Kaplan–Meier method with the log-rank test

第四章 結果



第四章結果部分共分為三節，第一節呈現研究族群失眠的發生率與盛行率，第二節呈現失眠與第二型糖尿病相關性，第三節呈現失眠患者使用不同類安眠藥與第二型糖尿病相關性。

本論文以 2005 年承保抽樣歸人檔為分析資料來源。首先篩選出 2000 年 1 月 1 日至 2005 年 12 月 31 日新診斷的失眠的研究族群，符合下列 ICD-9-CM 任一項作為新診斷的失眠標準，包括 780.52、307.41、307.42、327.0、327.00、327.01、327.02、327.09、327.15。排除研究開始之前已有失眠及 T2DM 病史者，意即排除 1999 年 12 月 31 日之前有下列條件者，包括：失眠病史、T2DM 病史、年齡<20 歲者、資料不完整者(性別、年齡)、sleep apnea syndromes、Hyperthyroidism。

第一節 研究族群失眠的發生率與盛行率

一、研究族群之失眠發生率與盛行率

因排除 1999 年 12 月 31 日之前有失眠病史者，因此研究群體的失眠盛行率與發生率於 2000 年是一樣的，而研究族群失眠盛行率自 2000 年 4.27% 上升至 2010 年 12.72%，呈現逐年上升趨勢；男性自 2000 年 4.20% 上升至 2010 年 12.61%；女性自 2000 年 4.34% 上升至 2010 年 12.84%，整體而言，女性失眠盛行率高於男性 (Table 4-1)。

研究族群失眠發生率自 2000 年 4.27% 上升至 2010 年 6.73%，呈現逐年上升趨勢；男性失眠發生率自 2000 年 4.20% 上升至 2010 年 6.70%；女性失眠發生率自 2000 年 4.34% 上升至 2010 年 6.75%；整體而言，女性失眠發生率高於男性 (Table 4-2)；因此，失眠盛行率或發生率，皆以女性高於男性。

失眠的盛行率或發生率，不論男性或女性皆隨著年齡增加而增加。

Table 4-1. Overall 10-year prevalence of insomnia (%) among study group

Year	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Male	4.20	6.32	7.66	8.13	9.33	9.70	9.79	10.03	10.87	11.30	12.61
Female	4.34	7.97	9.18	10.43	10.56	10.71	11.13	10.66	11.57	11.64	12.84
Total	4.27	7.16	8.43	9.29	9.95	10.21	10.46	10.35	11.22	11.47	12.72

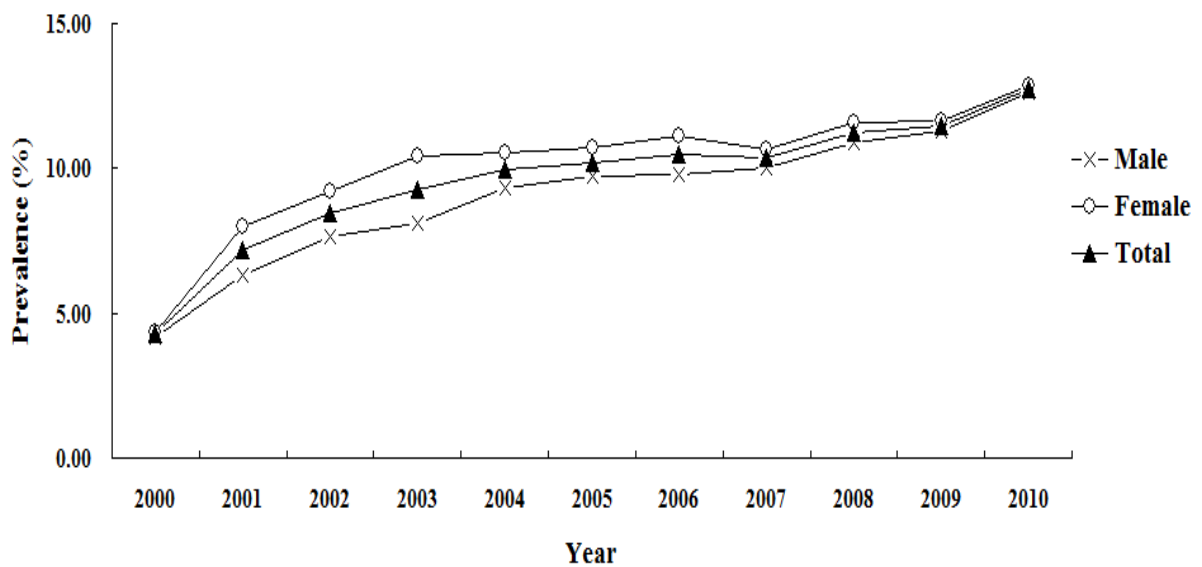


Figure 4-1. Overall 10-year prevalence trend of insomnia in female and male

Table 4-2. Overall 10-year incidence of insomnia (%) among study group

Year	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Male	4.20	4.98	5.62	5.35	5.66	5.74	5.62	5.24	5.34	6.35	6.70
Female	4.34	5.30	5.88	5.93	5.71	5.83	5.76	5.78	5.88	6.97	6.75
Total	4.27	5.14	5.75	5.65	5.69	5.78	5.69	5.51	5.61	6.66	6.73

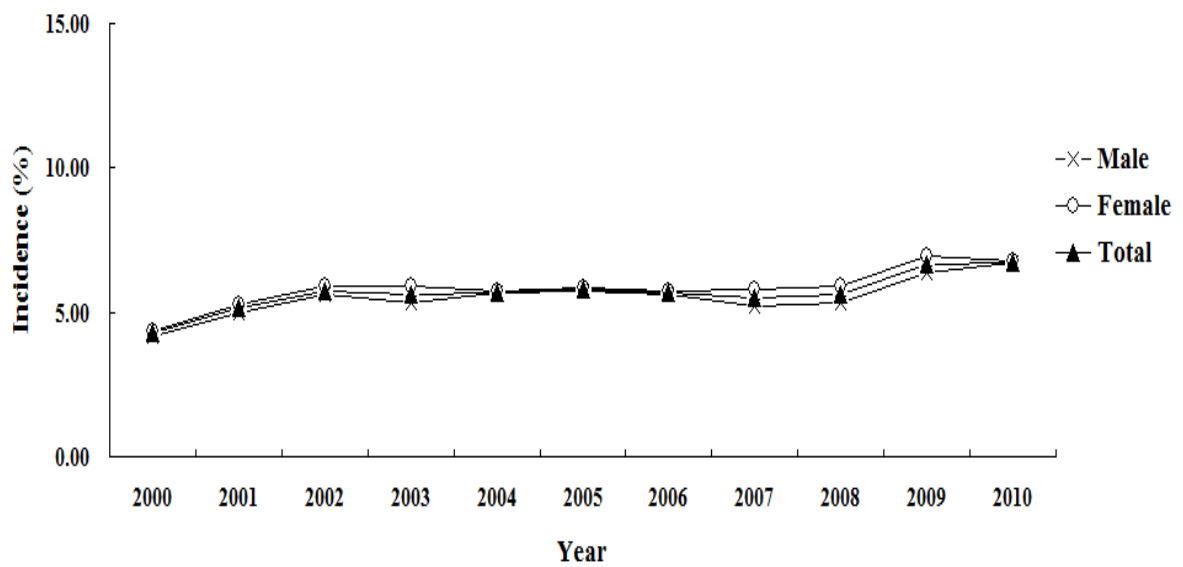


Figure 4-2. Overall 10-year incidence trend of insomnia in female and male

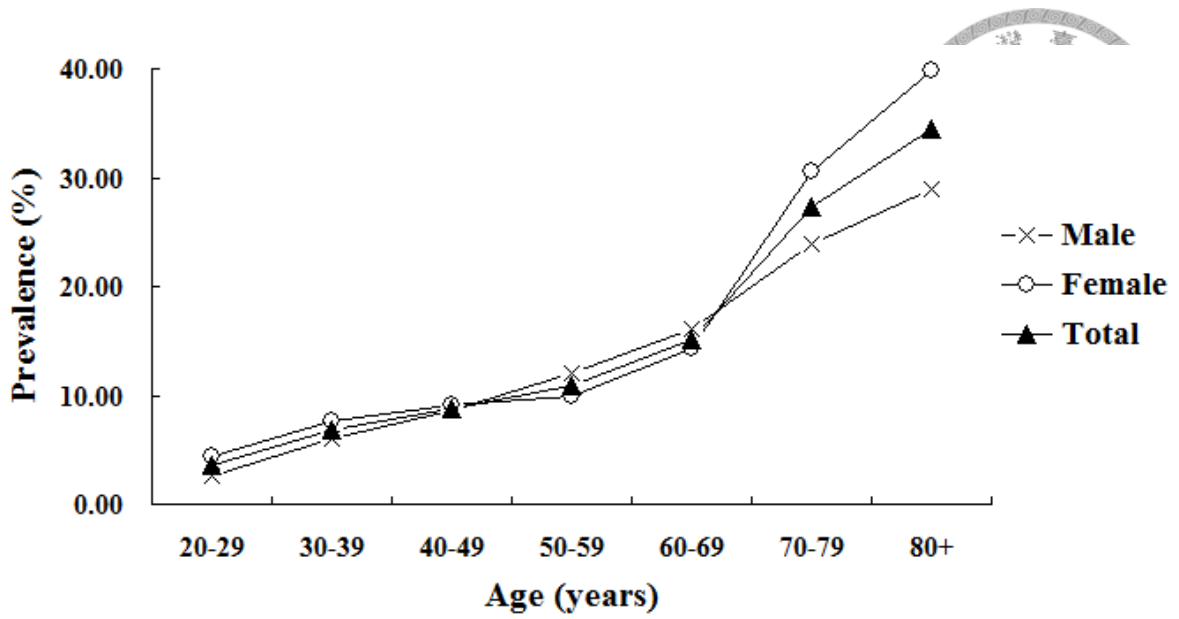


Figure 4-3. Age- and gender-specific prevalence of insomnia (%)

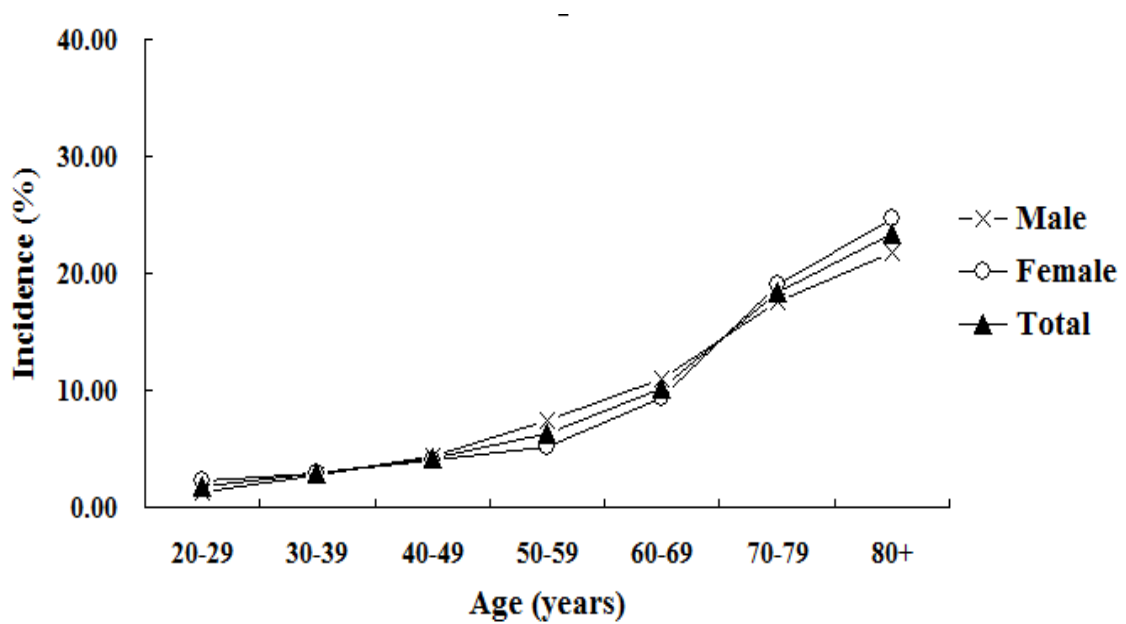


Figure 4-4. Age- and gender-specific incidence of insomnia (%)



第二節 失眠與 T2DM 相關性

一、人口學特性之描述

自2000.1.1至2005.12.31期間，新診斷為失眠研究族群計有94,535人，而無失眠的參考族群計有189,070人；追蹤至2010.12.31研究終止，失眠研究族群共有14,276人發生第二型糖尿病(以下簡稱T2DM)，而參考族群共有25,874人發生T2DM。兩組族群人口學特性發現，皆以年齡>65歲居多，各佔44.23%；兩組族群皆以女性居多，各佔50.44%；兩組族群中，共伴疾病型態2組皆以高血壓居多(23.12% vs 17.02%)，而失眠研究族群以慢性阻塞性肺疾病(COPD)位居其次，而參考族群則以中風位居其次；居住地以在中度城市化程度的比例最多，分別是43.32%、43.82%；兩組族群追蹤時間分別為 5.03 ± 4.17 年、 5.20 ± 3.31 年；整體平均追蹤時間為 5.14 ± 4.00 年(Table 4-3)。

二、失眠與 T2DM 發生率及相對風險(adjusted hazard ratio, HR)

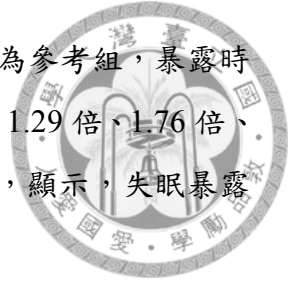
在追蹤期間，失眠研究族群 T2DM 的發生率明顯高於參考族群(78.78 vs 39.45, per 1,000 person-years)，失眠族群 T2DM 的發生風險是參考族群的 1.51 倍，達顯著差異(95% CI 1.48-1.54)。若將兩組年齡分層為 ≤ 40 齡、41-65 歲及 > 65 歲三組，失眠研究族群 T2DM 發生風險分別為參考族群的 1.70 倍、1.57 倍、1.47 倍(95% CI 1.53-1.88、95% CI 1.52-1.63、95% CI 1.43-1.51)。性別部分，男性或女性的失眠研究族群 T2DM 發生風險分別為參考族群 1.58 倍、1.45 倍 (95% CI 1.53-1.62、95% CI 1.40-1.49)。在共伴疾病部份，有或無共伴疾病之失眠研究族群，其 T2DM 發生風險分別是參考族群的 1.56 倍、1.44 倍(95% CI 1.52-1.61、95% CI 1.40-1.49)。在都市化程度上，居住在低度、中度或高度都市化程度之失眠研究族群其 T2DM 發生風險分別為參考族群的 1.59 倍、1.51 倍、1.44 倍(95% CI 1.53-1.65、95% CI 1.46-1.56、95% CI 1.38-1.50) (Table 4-4)。

三、失眠研究族群與參考族群之 T2DM 累積發生風險

在 Table 5 發現，持續追蹤至第二年，兩組族群的 T2DM 發生個案數有顯著差異。利用 Kaplan-Meier survival 分析發現，兩組 T2DM 累積發生率達顯著差異(Log-rank test ; $P < 0.001$) (Figure 4-5)。

在 Table 6 中，將暴露時間作為連續變項，結果發現，每增加一年失眠暴露，

其 T2DM 發生風險增加 1.2%。若將暴露時間分層，以暴露 1 年為參考組，暴露時間為 2-4 年、5-8 年及 >8 年，其發生 T2DM 風險分別是參考組的 1.29 倍、1.76 倍、1.82 倍(95% CI 1.25-1.33、95% CI 1.73-1.79、95% CI 1.77-1.87)，顯示，失眠暴露愈久，T2DM 發生風險愈高(Table 4-6)。



四、失眠型態中的亞型(subtype) 與比較族群之 T2DM 相對風險

在Table 4-7中，將失眠分成不同型態，包括Group1(ICD-9-CM 780.52；Insomnia, unspecified)、Group2 (ICD-9-CM 307.41:Transient disorder of initiating or maintaining sleep；ICD-9-CM 307.42: Persistent of initiating or maintaining sleep)、Group3(ICD-9-CM 327.0, 327.01, 327.02, 327.09, 及 327.15)，結果發現，不論哪一類型的失眠亞型，其發生T2DM風險皆高於比較族群。

Table 4-3. Demographic data for the study subjects with and without insomnia (baseline)

	Insomnia				P
	With (N=94,535)		Without (N=189,070)		
	N	%	N	%	
Age (years)	61.25±19.25		61.37±19.84		0.125
Age (years)					0.999
≤40	15,342	16.23	30,684	16.23	
41-65	37,377	39.54	74,754	39.54	
>65	41,816	44.23	83,632	44.23	
Gender					0.999
Male	46,847	49.56	93,694	49.56	
Female	47,688	50.44	95,376	50.44	
Comorbidities					
CVD	7,689	8.13	15,202	8.04	0.276
CKD	6,221	6.58	10,737	5.68	<0.001***
COPD	9,393	9.94	16,003	8.46	<0.001***
HT	21,861	23.12	32,181	17.02	<0.001***
Hyperlipidemia	3,389	3.58	4,286	2.27	<0.001***
Stroke	8,219	8.69	15,367	8.13	<0.001***
Depression	5,120	5.42	1,416	0.75	<0.001***
Anxiety	2,850	3.01	640	0.34	<0.001***
Obesity	88	0.09	83	0.04	<0.001***
Urbanization level					<0.001***
Low	29,218	30.91	44,552	23.56	
Middle	40,006	42.32	82,847	43.82	
High	25,311	26.77	61,671	32.62	
Follow-up period (years)	5.03±4.17		5.20±3.31		0.093

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

Total follow-up period (years): 5.14±4.00

Table 4-4. Incidence rates and adjusted HR of T2DM by age, gender, urbanization level and comorbidities

	Insomnia						Insomnia compared with comparison cohort	
	With			Without			Adjusted HR (95% CI)	P
	Event	PY	IR	Event	PY	IR		
Overall	14,276	158,360.58	78.78	25,874	655,789.81	39.45	1.51 (1.48-1.54)	<0.001***
Age (years)								
≤40	1,409	18,253.25	77.19	559	57,736.79	9.68	1.70 (1.53-1.88)	<0.001***
41-65	4,884	54,593.46	89.46	8,140	225,304.33	36.13	1.57 (1.52-1.63)	<0.001***
>65	6,183	85,513.87	72.30	17,175	372,748.69	46.08	1.47 (1.43-1.51)	<0.001***
Gender								
Male	7,472	78,730.68	94.91	12,038	243,219.18	49.49	1.58 (1.53-1.62)	<0.001***
Female	6,804	79,629.90	85.45	13,836	412,570.63	33.54	1.45 (1.40-1.49)	<0.001***
Comorbidities								
No	6,455	81,307.08	79.39	9,318	361,865.24	25.75	1.44 (1.40-1.49)	<0.001***
Yes	7,821	77,053.50	101.50	16,556	293,924.57	56.33	1.56 (1.52-1.61)	<0.001***
Urbanization level								
Low	4,652	42,206.44	110.22	6,864	152,364.01	45.05	1.59 (1.53-1.65)	<0.001***
Middle	6,117	75,049.80	81.51	11,353	288,857.73	39.30	1.51 (1.46-1.56)	<0.001***
High	3,507	41,104.34	85.32	7,657	214,568.07	35.69	1.44 (1.38-1.50)	<0.001***

PY = person-years; IR = incidence rate (per 1,000 PY); Adjusted HR = Adjusted hazard ratio: adjusted for age, gender, urbanization level, and presence of comorbidities;

CI = confidence interval; *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

Interaction term: age*insomnia, P=0.465; gender*insomnia, P=0.512; urbanization level*insomnia, P=0.372; Comorbidities* insomnia, P=0.378

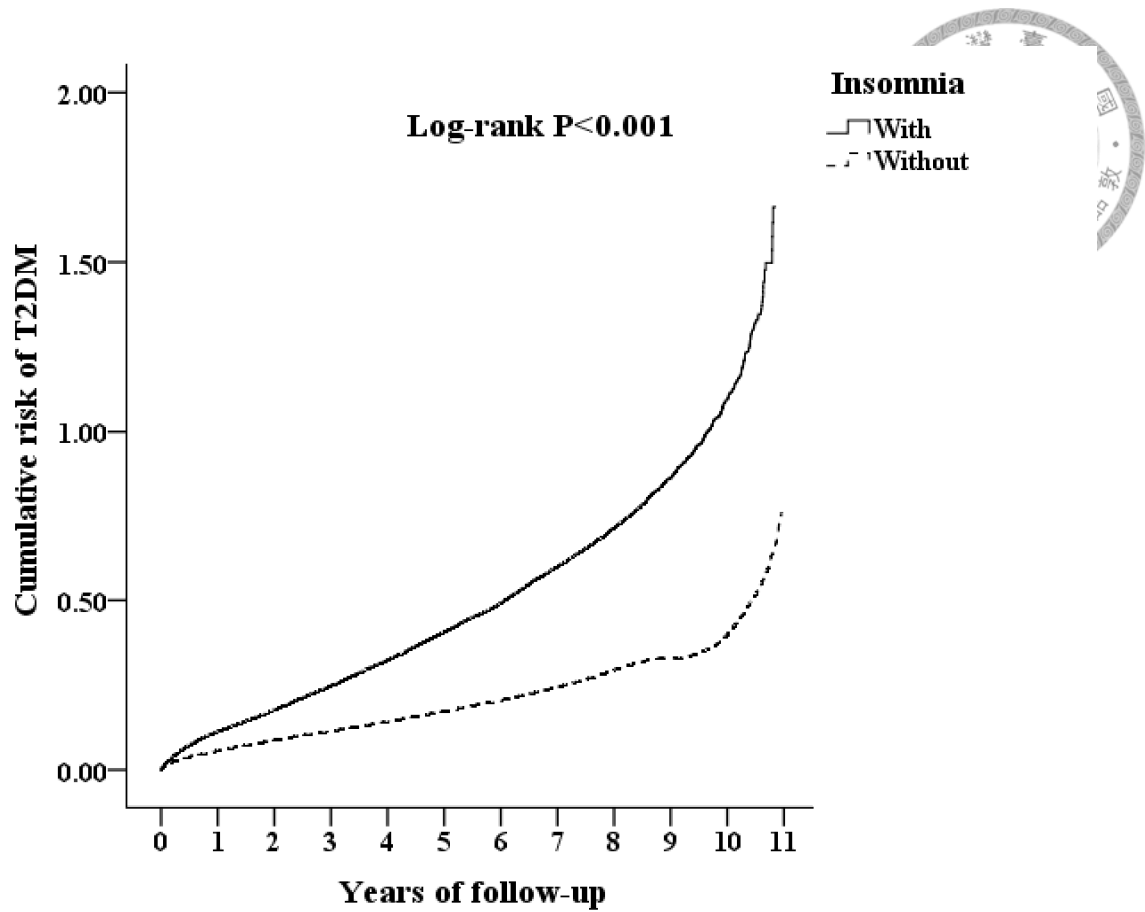
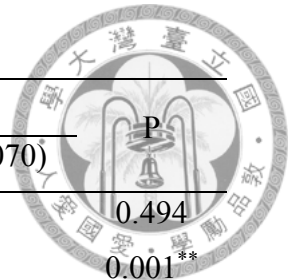


Figure 4-5. Kaplan-Meier for cumulative risk of T2DM among aged 20 and over stratified by insomnia with log-rank test

Table 4-5. Numbers of T2DM in different follow-up time

Follow-up time (yr)	Insomnia		P
	With (N=94,535)	Without (N=189,070)	
1	5,399	7,390	0.494
2	7,510	10,632	0.001**
3	9,310	13,126	<0.001***
4	10,753	15,399	<0.001***
5	11,873	17,486	<0.001***
6	12,665	19,366	<0.001***
7	13,326	21,192	<0.001***
8	13,742	22,928	<0.001***
9	14,026	23,770	<0.001***
10	14,206	24,838	<0.001***
11	14,276	25,874	<0.001***

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001



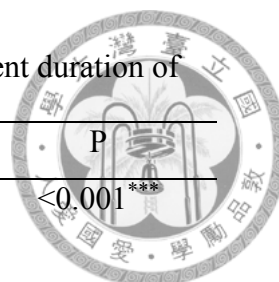


Table 4-6. Adjusted HR of T2DM patients among groups with different duration of insomnia

Duration (yr)	Adjusted HR (95%CI)	P
Tracking years (continue variable)	1.012 (1.01-1.02)	<0.001***
Tracking years stratification		
1	Reference	
2-4	1.29 (1.25-1.33)	<0.001***
5-8	1.76 (1.73-1.79)	<0.001***
>8	1.82 (1.77-1.87)	<0.001***

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

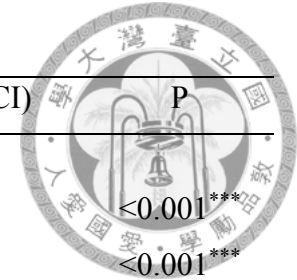


Table 4-7. Incidence rate ratio and HR of T2DM patients with different type of insomnia

Insomnia	Event	PY	IR	Crude HR (95% CI)	P	Adjusted HR (95% CI)	P
Without	25,874	655,789.81	39.45	Reference		Reference	
Group1	235	491.44	478.19	3.70 (3.21-4.27)	<0.001***	3.52 (3.05-4.06)	<0.001***
Group2	16	19.77	809.307	5.12 (3.71-12.46)	<0.001***	4.08 (2.24-9.00)	<0.001***
Group3	12,225	157,849.37	77.45	1.29 (1.24-1.34)	<0.001***	1.24 (1.19-1.29)	<0.001***

Group1, ICD-9-CM 780.52: Insomnia, unspecified

Group2, ICD-9-CM 307.41: Transient disorder of initiating or maintaining sleep

ICD-9-CM 307.42: Persistent of initiating or maintaining sleep

Group3, ICD-9-CM 327.0, 327.01, 327.02, 327.09, and 327.15: Others

PY = person-years; IR = incidence rate (per 1,000 PY); HR = hazard ratio; Adjusted HR: adjusted for age, gender, urbanization level, and presence of comorbidities; CI = confidence interval; *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001



第三節 失眠族群使用不同類安眠藥與 T2DM 相關性

一、失眠族群使用安眠藥種類的分佈

在Table 8呈現失眠研究族群使用安眠藥的分佈情形，在94,535位失眠研究對象中，只有211位沒有使用安眠藥，佔0.22%；而有超過99%至少使用一種安眠藥，其中，以單獨使用BZD類最多，佔58.12%；其次是單獨使用Non-BZD類藥物，佔19.43%，最後是單純使用Zolpidem，佔17.05%；而使用多重種類安眠藥者(簡稱Mixed 組)，佔5.18%；其中以BZD+ Non-BZD最常見。在Table 4-9 發現，失眠族群使用不同種類安眠藥與年齡、性別無顯著差異。

二、失眠研究族群使用不同安眠藥與 T2DM 相對風險(adjusted hazard ratio, HR)

在Table 4-10，分析失眠族群使用不同類型安眠藥相對於無失眠的參考族群，其T2DM發生風險，結果發現，若以無失眠無使用安眠藥為參考組，僅用BZD、僅用Non-BZD、僅用Zolpidem、Mixed組相對於參考組，發生T2DM相對風險分別是1.77倍、1.65倍、1.60倍、2.69倍(95% CI 1.42-1.98、95% CI 1.27-1.87、95% CI 1.10-1.77、1.51-3.43)；顯示，以Mixed組對T2DM發生風險的影響程度最大，其次依序是BZD、Non-BZD、Zolpidem (Table 4-11)。

Table 4-11中呈現，失眠族群中Zolpidem使用、共伴疾病和BZD使用的交互作用(interaction)。結果發現，若以失眠族群中沒有使用Zolpidem及BZD者為參考組，僅用Zolpidem或僅用BZD，其T2DM發生風險分別為參考組的1.34倍(95% CI 1.25 - 1.83)、1.22倍 (95% CI 1.23 - 1.34)，當同時使用Zolpidem及BZD者，其T2DM發生風險為參考組的1.62倍(95% CI 1.29 - 1.87)，顯示Zolpidem及BZD對T2DM發生風險具有加成協同作用。

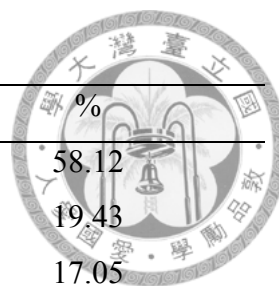


Table 4-8. Distribution of medication among insomnia patients

Insomnia (N=94,535)	N	%
BZD only	54,947	58.12
Non-BZD only	18,365	19.43
Zolpidem only	16,114	17.05
Mixed*		
BZD + Non-BZD	2,011	2.13
BZD + Zolpidem	1,542	1.63
Non-BZD + Zolpidem	1,234	1.31
BZD + Non-BZD + Zolpidem	111	0.12
Without	211	0.22

*Mixed: 4,898(5.18%)

Table 4-9. Comparison of demographics and comorbidities between with and without insomnia patients

Insomnia Medication	With								Without		P
	BZD only (N=54,947)		Non-BZD only (N=18,365)		Zolpidem only (N=16,114)		Mixed (N=4,898)		(N=189,070)		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Age (years)	61.38±19.55										0.713
Age (years)	61.44±19.96										0.891
≤40	8,891	16.18	3,011	16.40	2,638	16.37	802	16.37	30,684	16.23	
41-65	21,627	39.36	7,418	40.39	6,381	39.60	1,951	39.83	74,754	39.54	
>65	24,429	44.46	8,176	44.52	7,095	44.03	2,116	43.20	83,632	44.23	
Gender											0.626
Male	27,149	49.41	9,292	50.60	8,022	49.78	2,384	48.67	93,694	49.56	
Female	27,798	50.59	9,313	50.71	8,092	50.22	2,485	50.73	95,376	50.44	
Comorbidities											
CVD	4,495	8.18	1,520	8.28	1,290	8.01	384	7.84	15,502	8.20	0.673
CKD	1,896	3.45	616	3.35	531	3.30	178	3.63	10,737	5.68	<0.001***
COPD	5,433	9.89	1,899	10.34	1,604	9.95	457	9.33	16,003	8.46	<0.001***
HT	12,709	23.13	4,318	23.51	3,400	21.10	1,434	29.28	32,181	17.02	<0.001***
Hyperlipidemia	989	1.80	1,120	6.10	1,045	6.49	235	4.80	4,286	2.27	<0.001***
Stroke	4,735	8.62	1,611	8.77	1,421	8.82	452	9.23	15,367	8.13	<0.001***
Depression	3,028	5.51	1,015	5.53	779	4.83	298	6.08	1,416	0.75	<0.001***
Anxiety	1,670	3.04	549	2.99	464	2.88	167	3.41	640	0.34	<0.001***
Obesity	22	0.04	18	0.10	19	0.12	29	0.59	83	0.04	<0.001***
Urbanization level											<0.001***
Low	17,034	31.00	5,717	31.13	5,019	31.15	1,448	29.56	44,552	23.56	
Middle	23,281	42.37	7,943	43.25	6,731	41.77	2,051	41.87	82,847	43.82	
High	14,632	26.63	4,945	26.93	4,364	27.08	1,370	27.97	61,671	32.62	

Insomnia had 211 patients without medication

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001



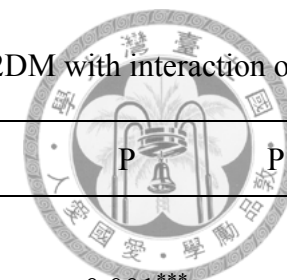
Table 4-10. Comparison of incidence rates and adjusted HR of T2DM in study subjects

Medication	Without (N=189,070)						With											
			BZD only (N=54,947)				Non-BZD only (N=18,365)				Zolpidem only (N=16,114)				Mixed (N=4,898)			
	Event	IR	Event	IR	Adjusted HR (95% CI)	P	Event	IR	Adjusted HR (95% CI)	P	Event	IR	Adjusted HR (95% CI)	P	Event	IR	Adjusted HR (95% CI)	P
Overall	25,874	39.45	7,112	80.40	1.77 (1.41-1.98)	<0.001***	3,011	96.39	1.65 (1.27-1.87)	<0.001***	1,122	37.21	1.60 (1.10-1.77)	<0.001***	1,231	144.58	2.69 (1.51-3.43)	<0.001***
Age (years)																		
≤40	559	9.68	712	72.73	1.65 (1.13-1.89)	<0.001***	449	104.45	1.80 (1.43-1.99)	<0.001***	195	62.65	1.74 (1.12-1.89)	<0.001***	53	50.35	1.57 (1.46-3.42)	<0.001***
41-65	8,140	36.13	2,465	79.15	1.71 (1.27-2.00)	<0.001***	1,025	101.27	1.72 (1.21-2.01)	<0.001***	454	37.08	1.51 (1.31-1.79)	<0.001***	940	868.51	3.87 (2.06-5.94)	<0.001***
>65	17,175	46.08	3,935	82.81	1.81 (1.48-2.02)	<0.001***	1,537	91.40	1.65 (1.12-2.50)	<0.001***	473	31.96	1.45 (1.13-1.80)	<0.001***	238	37.31	1.46 (1.26-1.80)	<0.001***
Gender																		
Male	12,038	49.49	3,799	83.47	1.87 (1.27-2.04)	<0.001***	1,845	117.51	1.80 (1.12-2.52)	<0.001***	768	53.13	1.69 (1.10-2.01)	<0.001***	1,060	346.06	3.01 (2.02-3.85)	<0.001***
Female	13,836	33.54	3,313	77.15	1.71 (1.13-2.45)	<0.001***	1,166	75.05	1.60 (1.31-1.77)	<0.001***	354	22.55	1.24 (1.01-1.89)	<0.001***	171	31.37	1.30 (1.12-1.71)	<0.001***
Comorbidities																		
No	9,318	25.75	3,412	73.77	1.73 (1.454-1.99)	<0.001***	1,545	93.08	1.65 (1.31-1.99)	<0.001***	668	43.48	1.60 (1.42-1.88)	<0.001***	830	268.50	2.79 (1.26-4.01)	<0.001***
Yes	16,556	56.33	3,700	87.68	1.80 (1.36-2.14)	<0.001***	1,466	100.15	1.76 (1.60-1.91)	<0.001***	454	30.69	1.35 (1.21-1.56)	<0.001***	401	73.95	2.00 (1.23-2.56)	<0.001***
Urbanization level																		
Low	6,864	45.05	2,222	111.40	2.95 (2.59-3.26)	<0.001***	1,125	119.10	1.89 (1.56-2.10)	<0.001***	312	33.03	1.50 (1.40-1.67)	<0.001***	993	294.63	2.98 (2.01-3.65)	<0.001***
Middle	11,353	39.3	3,012	69.31	1.64 (1.25-2.00)	<0.001***	1,045	100.04	1.70 (1.13-2.00)	<0.001***	236	135.94	1.90 (1.53-2.17)	<0.001***	1,824	135.94	2.50 (1.16-2.98)	<0.001***
High	7,657	35.69	1,878	74.96	1.71 (1.31-1.99)	<0.001***	841	74.13	1.51 (1.12-1.90)	<0.001***	574	68.13	1.75 (1.20-2.04)	<0.001***	214	68.13	1.76 (1.46-2.02)	<0.001***

Insomnia had 211 patients without medication

IR = incidence rate (per 1,000 PY); Adjusted HR = Adjusted hazard ratio: adjusted for age, gender, urbanization level, presence of comorbidities, and medication; CI = confidence interval; *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

Table 4-11. Cox proportional model measured adjusted HR in insomnia patients with Zolpidem treatment-associated T2DM with interaction of comorbidities and BZD



		Event	PY	IR	Adjusted HR (95% CI)	P	P (Joint effect)
Zolpidem	Comorbidities						0.265
No	No	5,137	64,827.09	79.24	Reference		
No	Yes	6,277	70,690.85	88.80	1.68 (1.38-1.95)	<0.001***	
Yes	No	1,318	11,480.00	114.81	2.17 (1.89-2.46)	<0.001***	
Yes	Yes	1,544	11,362.64	135.88	2.57 (2.30-2.85)	<0.001***	
Zolpidem	BZD						0.043*
No	No	7,808	87,670.20	89.06	Reference		
No	Yes	2,606	28,847.74	90.34	1.22 (1.23-1.81)	<0.001***	
Yes	No	2,204	24,122.48	91.37	1.34 (1.25-1.83)	<0.001***	
Yes	Yes	1,658	17,720.16	93.57	1.62 (1.29-1.87)	<0.001***	
Comorbidities	BZD						0.398
No	No	2,473	31,527.27	78.44	Reference		
No	Yes	3,022	31,427.33	96.16	1.84 (1.54-2.14)	<0.001***	
Yes	No	3,982	49,779.81	79.99	1.53 (1.22-1.84)	<0.001***	
Yes	Yes	4,799	45,626.16	105.18	2.01 (1.72-2.30)	<0.001***	

PY = person-years; IR = incidence rate (per 1,000 PY); Adjusted HR = Adjusted hazard ratio: adjusted for age, gender, urbanization level, presence of comorbidities, and medication; CI = confidence interval; *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

第五章 討論



第五章討論部分共分為三節，第一節討論國內失眠盛行率與發生率，第二節討論失眠與第二型糖尿病相關性，第三節討論失眠患者使用不同類安眠藥與第二型糖尿病相關性

第一節 研究族群之失眠盛行率與發生率

一、研究群體失眠發生率與盛行率

根據全球流行病學調查報告，失眠是成人常見的睡眠障礙之一(Stranges, et al., 2012)。先前歐美研究指出，失眠盛行率介於15%-20.8% (Ford, Cunningham, Giles, & Croft, 2015; Ohayon & Sagales, 2010)；另一份研究報告指出，非洲、亞洲社區成人失眠盛行率為3.9%至40%，其中16.6%社區成人曾經歷過嚴重或極嚴重失眠問題 (Stranges et al., 2012)；鄰近的香港、韓國、日本的失眠盛行率為11.2%-39.4% (Cho et al., 2009; Itani et al., 2016; Wong & Fielding, 2011)；學者認為造成失眠盛行率落差大的原因可能來自對失眠定義的不同、評估族群特性不同或追蹤時間長短有所差異 (Hsu et al., 2013; Wong & Fielding, 2011)。本研究以失眠醫學診斷碼(ICD-9)作為失眠定義，結果發現，研究群體失眠盛行率為12.72%，男性、女性盛行率分別為12.61%、12.84%，與先前研究結果相似(Ohayon, 2010; Itani et al, 2016)。

本研究發現，自2000至2010年失眠的發生率或盛行率呈現逐年上升趨勢，這與先前美國針對2002、2007、2012年社區成人失眠流行病學調查結果一致，顯示失眠問題有逐年升高的趨勢(Ford et al., 2015)。

二、影響失眠之相關因素

(一)、年齡、性別與失眠相關性

影響失眠之因素相當複雜且多元，先前研究發現，失眠相關的危險因子包括年齡、性別、心理健康(憂鬱、焦慮症)及身體疾病，例如慢性疼痛、慢性阻塞性肺病、肥胖等(Cho et al., 2009; Itani et al., 2016; Singareddy et al., 2012)。本研究發現，不論男性或女性失眠的盛行率或發生率皆隨著年齡增加而增加，與先前研究結果一致(Hsu et al., 2013; Stranges et al., 2012)。

睡眠結構會隨著年齡的改變而產生變化，包括睡眠周期第一、二階段(淺睡期)

增加，第三、第四段(熟睡期)階段相對減少，年齡愈大，除了睡眠結構性的改變外，常伴隨健康情況不佳、身體功能受限制或失能狀態而易成為失眠的高危險群 (Passarella & Duong, 2008; Stranges et al., 2012)。



若以性別來看，本研究發現，女性有比較高的失眠盛行率，這與先前研究指出，女性罹患失眠的風險是男性的1.41倍(95% CI: 1.28–1.55)，女性不論在哪個年齡層，罹患失眠風險皆高於男性(Hsu et al., 2013; Stranges et al., 2012)，尤其在老年女性，失眠風險更為顯著(Zhang & Wing, 2006)；推論可能與女性素質(predisposing)易伴隨憂鬱情緒的影響有關；另外，女性在更年期階段易受荷爾蒙改變的干擾，意即estrogen 和 progesterone這兩種睡眠促進賀爾蒙減少(sleep-promoting hormones)，增加失眠易感受性，同時伴隨更年期不適的症狀(vasomotor symptoms)，例如熱潮紅、夜間盜汗，易增加失眠的機率 (Ameratunga, Goldin, & Hickey, 2012)。

(二)、都市化程度與失眠相關性

本研究發現，失眠族群與都市化程度有顯著相關，與先前Hsu 等人研究結果一致，其研究發現，都市化程度愈低，失眠比例較高，原因不清楚(Hsu et al., 2013)；而先前研究指出，低教育程度、低都市化程度、獨居或低社經狀態者較容易成為失眠高危險群，可能與尋求醫療資源的機會較少有關，因而減少或忽略處理睡眠問題，無法維持一個合適的睡眠環境有關(Stranges et al., 2012)；但是，先前一份芬蘭研究針對5,578位年齡介於30–79歲的社區成人進行調查顯示，居住的城鄉差異與失眠症狀盛行率無關 (Lallukka et al., 2012)；另外一方面，亦有學者提出相反意見，認為高度都市化，職業為白領工作者與失眠盛行率有關(Nakata et al., 2004)。台灣地狹人稠，城鄉差距不明顯，同時醫療資源豐富，民眾就醫方便，對於就醫的可及性、普及性及利用性與國外醫療環境不同，可能因而造成結果差異。

(三)、共伴疾病與失眠相關性

本研究發現，失眠族群中，其共伴疾病型態以高血壓居多、其次依序是慢性阻塞性肺疾病(COPD)、中風，此與先前 Foley 等人研究結果類似，顯示，失眠與慢性病有高度相關，而常見的慢性疾病包括高血壓、心臟疾病、肺部呼吸道疾病、關節炎、肥胖及中風(D. Foley, Ancoli-Israel, Britz, & Walsh, 2004)；在 Lai 等人研究也發現非呼吸中止睡眠障礙族群中，共伴疾病以高血壓最常見，其次依序是心血管及高血脂(Y.-J. Lai et al., 2013)。社區民眾的睡眠問題與慢性病有高度共伴性，照

護者需釐清兩者之間的因果關係，有研究指出，現今失眠的診斷程序更加著重共病性(comorbidity)的概念，即失眠與其他身心疾病兩者之間存在雙向和互動關係(王，2014)，臨床實務者須謹慎評估失眠者與其他健康問題的相關性，才能提供合適的策略或措施，進而改善其問題癥結。

綜合上述，本研究發現，失眠的發生率及盛行率逐年上升，不論男性或女性皆隨著年齡增加而增加，顯示失眠問題應成為臨床照護者關注的公共健康議題之一。

第二節 失眠與 T2DM 相關性

一、失眠與 T2DM 發生率及相對風險

本研究結果在調整相關潛在干擾因子後，有失眠族群發生第二型糖尿病(以下簡稱 T2DM)相對風險是無失眠族群的 1.51 倍，與先前研究結果類似(Kawakami, Takatsuka, & Shimizu, 2004; Meisinger, Heier, & Loewel, 2005)。

本研究發現，失眠族群持續追蹤至第二年，其 T2DM 發生個案數即明顯增加，每增加一年失眠暴露，其 T2DM 發生風險增加 1.2%。若以暴露時間 1 年者為參考組，暴露時間為 2-4 年、5-8 年及 >8 年者，其 T2DM 發生風險分別是參考組的 1.29、1.76、1.82 倍，顯示失眠暴露愈久，T2DM 發生風險愈高。本研究經發現，失眠者 T2DM 累積發生率(the cumulative incidence)為 15.10% (14,276 T2DM /94,535 失眠族群)，明顯高於無失眠者 T2DM 累積發生率 13.68% (25,874 T2DM /189,070 無失眠族群)；同時隨著追蹤時間增加，其發生 T2DM 累積風險差距愈大，與先前縱貫性研究發現，非呼吸中止之睡眠障礙(non-apnea sleep disorders, NSDs)之 T2DM 累積發生率為 18.4%結果類似(Lai et al., 2013)。

近年來，愈來愈多的研究指出，不適當的睡眠型態與慢性疾病盛行率有關，例如，失眠與增加高血壓(Liu et al., 2016)、心血管疾病(Stein et al., 2016)、新陳代謝疾病(Whited et al., 2016)及肥胖(Hargens, Kaleth, Edwards, & Butner, 2013)罹患風險。先前研究指出，每增加一年失眠狀態的暴露，健康負面效應增加 12% (Cappuccio, et al., 2010)，顯示，睡眠質與量在疾病盛行率及發生率扮演關鍵角色。

雖然在本論文中無法獲得睡眠時數與睡眠品質的相關資料，但失眠影響的層面包括睡眠質與量，從已發表的一篇睡眠時數與 T2DM 盛行率的研究發現來看(Lin, Tsai, & Yeh, 2016)，19 歲至 64 歲台灣社區成人睡眠時數 ≤ 5 小時與 T2DM 風險有顯著



相關，即使在調整相關干擾因子後，並未減弱睡眠時數 ≤ 5 小時與T2DM風險相關性，顯示睡眠時數過短對於罹患T2DM風險是一個獨立影響因子，此與其他研究結果類似(Chao et al., 2011; Gottlieb et al., 2005)。

Gottlieb等人研究發現，較短的睡眠時數(≤ 6 小時/每晚)容易成為葡萄糖耐受不良(Impaired Glucose Tolerance)的高風險族群，同時也增加T2DM罹患風險(Gottlieb et al., 2005)；類似研究包括Kowall等人發現，長期失眠增加31%糖尿病前期發生風險(Kowall et al., 2016)；另外，值得關注的是先前已發表的研究發現，當社區成人睡眠時數 ≤ 5 小時者，其空腹血糖較其他睡眠時數組(>5 to <7 小時、7-8.9 小時、 ≥ 9 小時)高，且達顯著差異，此結果提供一個警訊，較短的睡眠時數與空腹血糖有顯著相關。

Knuston等人發現，睡眠時數與睡眠品質可以有效預測T2DM患者HbA1C改變，同時建議將合適的睡眠時數與改善睡眠品質作為糖尿病患者血糖控制介入措施之一，並長期觀察睡眠改善前後之血糖變化情形(Knutson, Ryden, Mander, & Van Cauter, 2006)。

因此，從先前已發表的研究結果可以補充健保資料庫中缺乏睡眠時數的數據，同時不論在糖尿病前期或T2DM照護策略中重新定位睡眠的角色。

(一)、失眠與T2DM可能之致病機轉

雖然長期失眠對增加 T2DM 風險之致病機轉目前仍不清楚，但從先前實驗室研究(laboratory study)證實，睡眠剝奪(sleep deprivation)會影響血糖新陳代謝與胰島素(insulin)調節、改變瘦素(leptin)及胃素(ghrelin)平衡、增加飢餓感，而當食慾與進食量增加時則干擾血糖穩定性(McNeil, Doucet, & Chaput, 2013; Spiegel, Leproult, & Van Cauter, 1999)。

當睡眠時數減少，會牽涉神經荷爾蒙改變，McNeil 等人的研究即指出，當睡眠時數下降時常伴隨有不規律的飲食行為，包括增加熱量的攝取，尤其偏好脂肪類、高碳水化合物(high-carbohydrate)、熱量密度高(energy-dense)的食物(McNeil et al., 2013)，顯示睡眠時數減少，不僅直接影響體內相關荷爾蒙調節，亦可能間接造成飲食行為改變，增加肥胖機率，進而增加 T2DM 發生風險。

另外，部分生理學研究亦支持睡眠時數下降會引發下視丘-腦下垂體-腎上腺軸(hypothalamic-pituitary-adrenal axis) 的活性，增加夜間可體松(cortisol)分泌

(Spiegel et al., 2005)；類似研究包括失眠時，交感神經興奮(Bonnet & Arand, 1998)，啟動壓力系統(Vgontzas et al., 1998)引起過度覺醒(hyperarousal)，增加 hyperactivity of corticotropin-releasing factor (CRF)釋放，增加肝糖分解及影響血糖穩定性(Roth, Roehrs, & Pies, 2007)。



愈來愈多證據顯示，失眠與免疫系統、慢性炎症反應有關(Savard, Laroche, Simard, Ivers, & Morin, 2003)，而身體的發炎反應(inflammatory response)會增加罹患糖尿病的風險(Donath & Shoelson, 2011)，這些生理機制或許可以支持長期失眠會增加 T2DM 的發生風險。

靜態的生活型態(sedentary lifestyle)及體重異常(過重或肥胖)是導致 T2DM 的兩大危險因子(Sullivan, Morrato, Ghushchyan, Wyatt, & Hill, 2005)；Chasens 等人認為，失眠可能增加白天疲憊感，因而使得活動量或運動意願下降，增加罹患 T2DM 機率，尤其是在糖尿病前期患者若合併失眠更容易增加 T2DM 發展(Chasens & Yang, 2012)。

(二)、不同年齡群之失眠族群與 T2DM 相關性

本研究發現，在失眠的年輕族群(年齡 ≤ 40 歲) 其罹患 T2DM 風險為同年齡沒有失眠的之參考族群的 1.70 倍，這是個值得關注的發現。先前的研究指出，睡眠債(sleep debt)對於新陳代謝相關指標及內分泌功能影響甚大(Spiegel et al., 2004)，尤其又以年輕人更為顯著，雖然原因不明，但推測與睡眠時數較短及體重增加有密切相關性，而此現象在年輕人更為普遍及嚴重(Taheri, Lin, Austin, Young, & Mignot, 2004)；類似研究包括，年輕失眠者，體內平均 24 小時腎上腺皮質賀爾蒙(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)及可體松(cortisol)濃度明顯高於同年齡層沒有失眠者(Vgontzas et al., 2001)。

另外，在已發表的文獻中亦發現，年齡介於 19-44 歲且睡眠時數 ≤ 5 小時的社區成人，其 T2DM 風險明顯高於同年齡層其他睡眠時數組；先前研究發現，年輕成人睡眠時數縮減(curtailment)與體重上升有顯著相關，當每減少 1 小時睡眠時間，身體質量指數上升 0.35 單位 (Cappuccio et al., 2008)至 0.42 單位(Kohatsu et al., 2006)，舉例來說，對於一個身高 170cm 的成人，每減少 1 小時睡眠時數，體重可能上升 1.01 至 1.21 kg，但是，是否因為睡眠時數減少或睡眠品質下降，影響體重變化而增加罹患 T2DM 機率，或者是必須持續暴露於較短睡眠時數多久才會累

積罹患 T2DM 效應，都需要更多設計嚴謹的研究來驗證。

對於臨床實務工作者，可能與疾病相關的風險因子都不應被忽略(Williamson, 1993)；健康照護人員應了解的是睡眠時數被認為是可修正的生活型態之一，避免低估睡眠型態對健康所帶來的負面影響，對於年輕成人教育睡眠質量在慢性病所扮演的角色是必要的，若年輕成人忽略良好睡眠行為的重要性，提早暴露在風險因子下，除了增加罹患慢性病的風險外，也可能增加 21%的疾病致死率 (Vgontzas et al., 2010)，因此，對於年輕族群長期評估睡眠行為與健康相關指標是必要的。

(三)、不同性別失眠族群與 T2DM 相關性

本研究發現，不論男性或女性，失眠族群 T2DM 發生風險均較參考族群高，與先前 Meisinger 等人研究類似，不論男性或女性，長期難以維持睡眠者其 T2DM 發生風險為分別為對照組的 1.60 倍(95% CI 1.05-2.45)、1.98 倍(95% CI 1.20-3.29) (Meisinger, et al., 2005)；但在 Lai 等人研究卻發現，女性 NSD 族群，與 T2DM 發生風險無關，而男性 NSD 族群，與 T2DM 發生風險有關，此種性別差異可能與男性的生活型態有關，包括有較高的抽菸與酒精使用率，因而影響 T2DM 發生風險 (Lai et al., 2013)。

(四)、不同失眠型態中的亞型與 T2DM 相對風險

本研究發現，不論哪一類型的失眠亞型(入睡困難、難以維持睡眠)，其發生 T2DM 風險皆高於參考族群，與先前日本 Kawakami 等人追蹤 2,649 位年齡 18-53 歲職場工作者 8 年時間的研究結果類似，該研究發現，入睡困難者其 T2DM 發生風險為正常睡眠者的 2.98 倍(95% CI 1.36 – 6.53) 、難以維持睡眠者其 T2DM 發生風險為正常睡眠者的 2.23 倍(95% CI 1.08 – 4.61)(Kawakami, et al., 2004)；其他亦有類似發現(Cappuccio, et al., 2010)；但在 Meisinger 等人的調查發現，只有發現難以維持睡眠者與 T2DM 發生風險有關，而入睡困難則未發現與 T2DM 風險有關，原因不清楚 (Meisinger, et al., 2005)。

由上述可知，失眠的亞型與 T2DM 發生風險的關連性並不一致；先前研究發現，入睡困難或難以維持睡眠的盛行率分別為 16%及 21%，兩者有高度重疊性，失眠狀態是動態的，常因內外在因素改變而影響失眠型態的呈現，長期觀察性研究亦有可能因為研究對象的記憶誤差(memory bias)而影響研究結果(Ohayon, 2010)。

第三節 失眠族群使用不同類安眠藥與 T2DM 相關性




一、失眠族群使用安眠藥種類的分佈

本研究發現，失眠研究族群中有超過 99% 至少使用一種安眠藥，其中，以單獨使用 Benzodiazepines(以下簡稱 BZDs)的比例最高，其他依序為僅用 Non-BZD 類、僅用 zolpidem 及使用多重種類安眠藥者(以下簡稱 Mixed 組)。

本研究結果發現，在治療失眠的藥品中，單獨使用 BZDs 佔 58.12%，符合 BZDs 為目前臨床最常使用的安眠藥，其主要作用機轉是結合抑制神經傳導物質 GABA (γ -Aminobutyric acid) 受體，強化其作用而達到入睡時間縮短的效果，同時也有放鬆肌肉與降低焦慮的效果，增加安眠效用(Passarella & Duong, 2008)，換言之，BZDs 減少睡眠潛伏期(sleep latency)，顯著增加睡眠總時數 (total sleep time)(Holbrook, Crowther, Lotter, & Endeshaw, 2001)，而 BZDs 類安眠藥常見副作用包括白天嗜睡(daytime drowsiness)、眩暈(dizziness)或頭暈(lightheadedness)、疲倦(Dang, Garg, & Rataboli, 2011; A. Holbrook et al., 2001)。先前研究指出，BZDs 使用年盛行率大都維持在 18.02- 18.94%，其中，老年人的 BZDs 使用盛行率高於其他年齡族群(吳，2007)。

本研究並未發現年齡、性別與安眠藥類型使用有關。先前研究指出，安眠藥的用量與年齡成正比，年齡愈大用量愈大，其中以 50 歲以上女性更為顯著(吳，2007)；Mendelson 研究更指出，70 歲患者使用安眠藥的比例是 20 歲的 10 倍(Mendelson et al., 2004)；而安眠藥的藥理動力學(the pharmacokinetic properties)受到性別、年齡差異影響，通常女性、年齡愈大，其 AUC(area under curve) 愈高，其副作用發生機率愈高(Olubodun et al., 2003)。

本研究結果發現，在治療失眠的藥品中，僅用 zolpidem 佔 17.05%。zolpidem 為一種非 benzodiazepine 的安眠藥物，為 GABA-A/benzodiazepine 感受體的 alpha 1 選擇性作用藥物，可促進 GABA 的抑制作用而有安眠的效果(Passarella & Duong, 2008)，與傳統 BZDs 比較，較無肌肉放鬆副作用，因口服後快速被消化道吸收，藥物作用快，半衰期短，相對優勢為較少有戒斷症狀和耐受性、成癮風險低，少見反彈性失眠或殘留白天活動功能缺損，對於正常的睡眠結構影響較少，亦不會減少深度睡眠時慢波睡眠比例(Dang et al., 2011)，因此，是國內使用廣泛的安眠藥物之一(林、吳、高、蕭，2013)。



zolpidem 可能副作用包括有幻覺 (hallucination)、意識混亂 (confusion)、頭暈、頭痛、失憶 (amnesia)、夢遊等(Inagaki et al., 2010)。一般而言，對於成年人及老年人，zolpidem 相對於 BZDs，zolpidem 副作用較低，因此是使用率相當高的安眠藥，粗估約佔所有失眠治療用藥的 39% (Ozminkowski et al., 2007)。但近年來也有學者提出不同觀點，認為 zolpidem 其增強作用 (reinforcing effects) 和濫用的可能性與 BZDs 相似，應該審慎評估其依賴(Inagaki et al., 2010)。

先前研究指出，臨床上合併使用不同類型安眠藥來處理睡眠障礙比例高達 53% (Bourgeois et al., 2012)，對於慢性失眠者，平均服用 1.3 種安眠藥，安眠藥物多重使用 (polypharmacy) 是臨床上常見的情形，但並不恰當(吳、樓，2016)，而本研究發現，同時合併使用一種以上安眠藥比例為 5.18%，較國外的比例低很多，推論主要原因是國內健保署為避免安眠藥重複使用，醫師在看診時，如處方含有 flunitrazepam、Zolpidem、nimetazepam 任一項安眠鎮靜藥管制藥品成分，電腦系統可即時判斷該病人是否屬於領藥量偏高群體，提供示警作用電腦，導致多重用藥的比例相對較低(沈、劉，2009)。

總之，醫療人員應該注意安眠藥使用正當性與其安全性的評估，才能讓藥物發揮其最大的療效；另外，提供相關的睡眠衛生教育及提升安眠用藥常識，才能有助於及早察覺不良反應，降低可能帶來的風險。

二、失眠研究族群使用不同安眠藥與 T2DM 相對風險

本研究結果發現，不論使用哪一種類型的安眠藥都與 T2DM 發生風險有顯著相關，與先前研究結果類似(Lin, Yeh, Harnod, Lin, & Kao, 2015)。進一步了解各類型安眠藥與 T2DM 發生風險相關性，結果發現僅用 BZDs、僅用 Non-BZD、僅用 zolpidem、Mixed 組，其 T2DM 發生風險為無失眠無使用安眠藥者的 1.77 倍(95% CI 1.42-1.98)、1.65 倍 (95% CI 1.27-1.87)、1.60 倍(95% CI 1.10-1.77)、2.69 倍(95% CI 1.51-3.43)；顯示以 Mixed 組對 T2DM 發生風險的影響程度最大，其次依序是 BZDs、Non-BZD 及 zolpidem。

(一)、 BZD 與 T2DM 風險相關性

本研究發現，BZD 組之 T2DM 發生率為 80.40 (per 1000 person-years)，其發生率高於無失眠無使用安眠藥之參考組(39.45 per 1000 person-years)，換言之，BZD 組發生 T2DM 風險為參考組的 1.77 倍，顯示 BZD 顯著增加 T2DM 發生風險，其

結果與先前研究結果類似，該研究指出，在 NSDs 研究族群中，使用 BZD 者發生 T2DM 風險為參考組的 1.92 倍(Lin et al., 2015)。

儘管 BZD 對增加 T2DM 風險的生理機轉仍不明確；但從先前研究結果來看，或許可提供部分解釋。先前研究發現，使用 BZD(particular clonazepam)與改變胰島素分泌及胰島素敏感度有關(Chevassus et al., 2004)；另外，一項利用實驗性研究設計評估 12 位健康成人，在控制飲食條件及活動情況下發現，分別使用 15 天 zolpidem 及 BZDs 後，胰島素敏感度分別較 baseline 對照下降 12%及 4%，顯示 zolpidem 及 BZDs 對於葡萄糖代謝有短期影響，但僅限於短期效應，長期影響並不清楚，因此建議，可早期監測安眠藥使用者的血糖變化(Gramaglia et al., 2014)。


此外，BZDs 常見的副作用，包括肌肉鬆弛、嗜睡，殘餘白天效應(residual daytime effect)(Holbrook, Crowther, Lotter, Cheng, & King, 2000)，除了造成精神狀態不佳，可能因而減少日常活動量與意願(Kang et al., 2012)，有使用安眠藥者其白天疲倦的發生機率是使用安慰劑的 3.82 倍(Glass, Lanctôt, Herrmann, Sproule, & Busto, 2005)；但是，是否因此而降低活動量，進而影響後續身體質量指數或肥胖則需要更多的數據來證實，此乃因為殘餘作用影響個案隔天狀況的程度因人而異。然而，本研究因健保資料庫資料限制，無法獲得研究對象日常活動量與運動量等資料進行分析。因此，建議可長期評估使用安眠藥者其活動量的改變與後續健康指標(例如血糖、身體質量指數)的相關性。

(二)、zolpidem 與 T2DM 風險相關性

本研究發現，使用 zolpidem 其發生 T2DM 風險為無失眠無使用安眠藥參考組的 1.60 倍，顯示 zolpidem 與增加 T2DM 發生風險有關，與先前研究結果類似，該研究指出，在 NSDs 研究族群中，使用 zolpidem 者發生 T2DM 風險為參考組的 1.41 倍(Lin et al., 2015)。

zolpidem 屬於 non-BZD 之一，具有短期效應，因具有初期睡眠周期誘導作用，常用於入睡困難型失眠 (Dang et al., 2011; Dang, Garg, & Rataboli, 2009)。先前個案報告指出，患者使用 zolpidem 後，與發生 Nocturnal Sleep-Related Eating Disorder(NSRED)及高血糖(hyperglycemia)有清楚時序關係(Najjar, 2007)。另外，在 type 1 diabetes 患者亦發現，使用 zolpidem 後出現 NSRED 而呈現血糖陡升狀態，在停止使用 zolpidem 後，血糖恢復正常(Zisser, Rivera, & Lane, 2013)。

使用 zolpidem 後出現 NSRED，NSRED 被認為是 Complex Sleep



Behaviors(CSBs) 的一種(Dolder & Nelson, 2008), 常發生在睡眠開始後 1-1.5 小時後, 在無意識狀態下準備食物或大量進食, 但隔天醒來時對夜間進食事情毫無記憶, 因此, 造成體重上升或血糖不穩, 其發生機轉不明(Dang, Garg, & Rataboli, 2009; Najjar, 2007); 雖然先前有研究指出, 使用高劑量的 zolpidem (>10mg/d) 被認為與增加 CSBs 發生機率有關, 其中也包括 NSRED 行為(Hwang, Ni, Chen, Lin, & Liao, 2010)。

Tsai 等人利用國內一家醫院的病歷資料, 訪談 255 位 zolpidem 使用者, 其中, 有 13 (5.1%) 人出現不尋常的睡眠相關行為(看電視、使用電話、夢遊到朋友家等)(Tsai et al., 2009); 但目前研究有關 zolpidem 與 NSRED 相關性仍局限於少數個案報告, 且先前研究指出, zolpidem 導致 NSRED 盛行率為 1% (Valiensi, Cristiano, Martínez, Reisin, & Alvarez, 2009), 因此 NSRED 也許是 T2DM 相關危險因子之一, 但應該不是 zolpidem 使用者造成 T2DM 風險的主因。


本研究中並無足夠資料顯示 zolpidem 與 NSRED 的直接相關性, 亦缺乏 zolpidem 使用前後血糖值變化。因此建議未來研究可針對開始使用 zolpidem 治療的新個案, 長期觀察是否出現 NSRED 行為及後續血糖或體重的改變, 或許有助於監測 T2DM 發展歷程。

美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)曾指出, 從 2001 到 2012 年, 在 24,300 位使用 zolpidem 個案中, 有 81 位個案 (0.33 %) 出現急性胰臟炎的副作用 (eHealthMe study from FDA and social media reports); 而先前研究亦指出, zolpidem 使用頻率及時間與急性胰臟炎發生風險有關, 研究發現, 7 天內積極使用 zolpidem ($\geq 10\text{mg/d}$), 會增加 7 倍急性胰臟炎發生風險, 而胰臟的損傷, 不排除可能增加 T2DM 發生風險, 其機轉不明(Lai, Lin, & Liao, 2015)。

(三)、Mixed 使用安眠藥與 T2DM 風險相關性

本研究發現, Mixed 使用安眠藥者, 其 T2DM 發生風險為參考組的 2.69 倍。先前研究曾指出, 合併使用安眠藥可能增加不良反應(adverse effects)發生, 例如跌倒、骨折、交通意外事故(Greenblatt & Roth, 2012; Lin, Chen, Liao, Hsieh, & Sung, 2014), 但與 T2DM 風險相關性的研究相對較少。

儘管先前研究報告 BZDs 或 zolpidem 與增加血糖有關(Gramaglia et al., 2014), 但局限於該研究是二類安眠藥單獨分開短期使用來觀察葡萄糖代謝相關指標, 因此, 目前仍不清楚合併使用安眠藥長期對葡萄糖代謝改變的影響。雖然, 本研究



發現，Mixed 使用安眠藥者其 T2DM 發生率為 144.58 (per 1000 person-years)，相對高於參考組(39.45 per 1000 person-years)，但因臨床上會使用多種安眠藥者通常顯示其失眠情況較嚴重及頑固，或影響患者的生活品質甚鉅，另一方面，我們亦無法排除患者生理健康情況或心理狀態較差，需要使用多樣式治療，或多重藥物之間有交互作用，而 T2DM 發生風險牽涉成因複雜且多因性，例如治療高血脂使用部分史塔丁(Statins，HMG-CoA reductase inhibitors)可能影響糖尿病發生以及糖尿病病人血糖控制(陳、林、許，2011)。因此，對於可能的干擾因子如果未加以控制，皆可能影響結果的推論，但因健保資料庫特性，缺乏更多資料來解釋兩者相關性，因此，推論上需更加謹慎；雖然本研究無法提供 Mixed 使用安眠藥對 T2DM 發生風險的貢獻度比例，但可提醒臨床工作者注意 Mixed 安眠藥的使用可能造成健康的負面風險。

本研究發現，在 Mixed 組中，失眠族群同時併用 zolpidem 與 BZDs 比例為 1.63%，其發生 T2DM 風險為沒有使用 zolpidem 與 BZDs 者的 1.62 倍，對於 T2DM 發生風險具有加成協同，與先前研究發現，在 NSDs 族群中，同時併用 zolpidem 與 BZDs，對於 T2DM 發生風險為無使用 zolpidem 與 BZDs 的 1.77 倍，顯著高於單獨任一種使用者(Lin et al., 2015)結果類似。臨床上失眠者使用一種以上安眠藥，通常意味著失眠的嚴重性及頑抗性，另外，由於失眠者的健康功能狀態可能存有很大的異質性及多樣性，若同時使用多種藥物，可能增加其交互作用的複雜性，皆可能影響使用一種以上安眠藥與 T2DM 發生風險的推論，因此需更進一步評估及控制可能的干擾因子，才能更清楚兩者時序關係。

綜合上述，本研究發現不論使用哪一類型的安眠藥，皆增加 T2DM 發生風險，其中以失眠族群同時併用 zolpidem 與 BZDs，對於 T2DM 發生風險具有加成協同作用，儘管本研究作為長期觀察性研究，無法提供可能的致病機轉，但此結果發現可提供醫療人員重新審視安眠藥使用與 T2DM 罹患風險相關性。

第六章 結論與建議



本論文研究利用全民健保資料庫(NHIRD) 2005 年 100 萬人承保抽樣歸人檔，探討失眠研究族群第二型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)之發生風險及累積效應，另外，進一步分析失眠族群使用不同類型安眠藥者第二型糖尿病發生風險之差異。

本論文採回溯性世代研究設計，先排除 1999 年 12 月 31 日之前已有失眠或第二型糖尿病病史，利用 ICD-9 CM 定義 2000 年 1 月 1 日至 2005 年 12 月 31 日期間新診斷的失眠個案為研究族群，後續追蹤至 2010 年 12 月 31 日，計算其糖尿病發生率。另外，採隨機抽樣法選取同時段無失眠診斷的個案作為參考族群，比較兩個族群發生糖尿病的風險差異。另外，將安眠藥使用分成 BZD 類、Non-BZD 類、zolpidem 及 Mixed 組分析其與第二型糖尿病發生風險相關性。

第一節 結論

根據本論文重要發現，現將重點整理如下：

一、研究族群失眠發生率與盛行率逐年上升

- (一)、研究族群的失眠發生率及盛行率呈現逐年上升趨勢
- (二)、失眠的高危險群，以年齡>65 歲、女性、居住在中度都市化區域居多，常見共伴疾病為高血壓、慢性阻塞性肺疾病及中風。
- (三)、失眠的盛行率或發生率，不論男性或女性皆隨著年齡增加而增加。

二、失眠與 T2DM 風險有顯著相關

- (一)、失眠研究族群 T2DM 的發生率明顯高於比較族群，其 T2DM 的發生風險為參考族群的 1.51 倍，達顯著差異。
- (二)、每增加一年失眠暴露，其 T2DM 發生風險增加 1.2%。以暴露 1 年為參考組，暴露時間為 2-4 年、5-8 年及>8 年，其發生 T2DM 風險分別是參考組的 1.29 倍、1.76 倍、1.82 倍；顯示，失眠暴露愈久，T2DM 發生風險愈高。
- (三)、不論哪一類型的失眠亞型，其發生 T2DM 風險皆高於參考族群。



三、失眠族群使用不同類安眠藥與 T2DM 有顯著相關

(一)、不論使用哪一種分類的安眠藥都與 T2DM 發生風險有顯著相關

(二)、若以無失眠無使用安眠藥為參考組，使用 BZD、Non-BZD、zolpidem、Mixed 組，其 T2DM 發生風險分別是參考組的 1.77 倍、1.65 倍、1.60 倍、2.69 倍，以 Mixed 組對 T2DM 發生風險的影響程度最大。

(三)、Mixed 組中，同時使用 zolpidem 及 BZD，其 T2DM 發生風險為參考組的 1.77 倍，顯著高於單獨任一種使用者，兩者同時使用對 T2DM 發生風險具有加成協同 (additively synergistic)。

第二節 建議

這是一份利用台灣健保資料庫，以群體為基礎(population-based) 的 retrospective cohort 研究設計，追蹤有無暴露於失眠與 T2DM 發生風險的觀察性研究，其研究結果優勢包括大樣本(large sample size)、長期追蹤，其結果呈現失眠族群 T2DM 的發生風險明顯高於無失眠族群；且隨著追蹤時間增加，兩組罹患 T2DM 風險達顯著差異，顯示長期暴露於失眠者將逐漸增加 T2DM 發生風險；另外，失眠合併使用安眠藥與 T2DM 發生風險有關。本研究結果支持長期失眠對於 T2DM 發生風險有其重要角色與貢獻，將有助於 T2DM 照護策略的擬定。

針對本研究發現，在臨床照護實務應用、護理教育及未來護理研究設計有以下建議：

一、臨床照護實務應用

失眠具有再發性與持續性的特性，相對於其他疾病的治療或照護成本，失眠並不是一個太昂貴的健康問題，但失眠的多因性、重複性常使治療面臨相當的難度(Ozminkowski et al., 2007)；另外一方面，因失眠並不會帶來立即性生命威脅，因此常被失眠者或健康照護者認為不是優先處理的健康問題(Passarella & Duong, 2008)。失眠的原因很多，包含環境因素(光線、噪音、溫度)、身體疾病(疼痛、咳嗽)、心理問題(壓力、憂鬱、焦慮等情緒問題)及不良的睡眠行為(Cho et al., 2009; Itani et al., 2016)，通常合併多重原因，面對逐年上升的失眠發生率及盛行率趨勢，身為臨床實務工作者，須謹慎評估釐清失眠的原因，才能有效改善失眠問題，另一方面，了解到有愈來愈多證據顯示，失眠與慢性病盛行率及發生率關聯性相當



高，而本研究結果亦支持失眠與增加 T2DM 發生風險有關，另外，本論文發現，失眠常見共伴疾病為高血壓、慢性阻塞性肺疾病及中風，照護者須審慎評估慢性失眠常伴隨著共病狀況，失眠或許是一個疾病的症狀，也可能是與其它的疾病共同存在的疾病，須小心判斷其潛在因果關係，才有介入措施的依據。

另外，本論文結果將可提供臨床實務照護者了解，失眠使用不同安眠藥與 T2DM 發生風險有關聯，尤其多重使用安眠藥中的 zolpidem 及 BZDs，兩者具有 T2DM 發生風險的加成協同。針對社區長期失眠族群，尤其使用一種以上安眠藥者，可提醒定期監測血糖；對於已經罹患 T2DM 者，因本身就會定期追蹤血糖及 HbA1c，但可提醒 T2DM 患者當有合併睡眠障礙時，更應注意血糖變化。

本論文藉由健保資料庫的研究優勢，就 T2DM 的預防層面，逐步建立 T2DM 的風險模式，將有助於臨床醫護人員進行衛教宣導，增加社區民眾健康管理。

二、護理教育

本論文發現，每增加一年失眠暴露，其 T2DM 發生風險增加 1.2%，失眠暴露愈久，T2DM 發生風險愈高。本論文結果可提供臨床護理人員新知，除了已知與糖尿病有關的飲食、運動、肥胖風險因子外，增加認識與 T2DM 有關的新興風險因子-失眠，重新審視睡眠在 T2DM 照護的角色與重要性。以往熟知 T2DM 患者是易產生失眠的高危險族群之一，若 T2DM 合併有失眠可能不利血糖控制，增加併發症提早發生機率，或使糖尿病症狀惡化，形成惡性循環。從社區預防策略，若能透過失眠行為修正而降低 T2DM 罹患風險，將有助於預防或減緩 T2DM 併發症。

儘管已知 T2DM 的成因複雜且多樣性，相較於傳統已知的老化、飲食因素、靜態生活型態(sedentary lifestyle)或肥胖等致病因子，失眠或安眠藥使用被認為是 T2DM 非傳統(unconventional)的危險因子，而本研究結果則可提供臨床照護者，增加對社區群體失眠與安眠藥使用族群的關注，審慎評估長期失眠問題與使用安眠藥可能帶來的健康風險，將有助於提昇 T2DM 的預防與風險評估。

三、未來護理研究

(一)、建議未來配合問卷施測收集生活型態、睡眠品質及客觀睡眠測量，例如腕動計(actigraphy)，將可獲得更多有關睡眠行為資訊，例如睡眠時數、熟睡期的比例、體溫、心跳等指標，長期觀察與血糖、糖化血色素的變化或其他 Metabolic indicator (血壓、血脂)相關性。



- (二)、建議未來研究安眠藥使用與 T2DM 相關性時可配合問卷了解其服藥行為，進而了解患者安眠藥使用頻率及遵從性來檢視與結果變項關連性。
- (三)、本研究並未進一步計算安眠藥劑量及使用時間長短，先前有研究指出 zolpidem 劑量的高低與 Complex Sleep Behaviors (CBS) 有關，其中也包括 sleep-eating behavior (Hwang, Ni, Chen, Lin, & Liao, 2010)，未來可針對 zolpidem 使用者與 CBS 進行質性或量性研究；另外，在 Lin 等人(2015)研究發現，zolpidem 使用≤60 天，與增加 T2DM 風險有關，而使用>60 天反而與 T2DM 發生風險無顯著相關，機轉不明，推論與長期使用安眠藥可能產生耐受性(tolerance)有關，另外一方面，或許緩解睡眠困擾嚴重性，進而降低睡眠困擾對 T2DM 帶來的風險。
- (四)、本研究此次是針對年齡.>20 歲的社區成人，了解其失眠與 T2DM 相關性，建議未來可針對兒童、青少年等不同年齡的族群，了解長期睡眠質與量與血壓、血糖、血脂相關性。
- (五)、建議未來可針對糖尿病前期合併有睡眠問題，另外參考組為糖尿病前期無睡眠問題，長期觀察兩組血糖變化與 T2DM 發生率。
- (六)、建議未來可針對 T2DM 合併失眠者，藉由實驗性研究設計，隨機分派實驗組及控制組，在控制飲食及活動等干擾變項後，介入改善睡眠的相關措施，結果變項為血糖及糖化血色素，藉此了解是否藉由改善睡眠時數、睡眠品質，其血糖改變程度。
- (七)、建議未來可針對急性失眠或慢性失眠進行分層，了解不同嚴重度失眠族群與新陳代謝指標的相關性。
- (八)、先前 T2DM 趨勢研究分析指出，未來 T2DM 朝兩大研究方向，不論是預防 T2DM 發生，或是 T2DM 的控制與管理，都值得未來學者持續投入心力進行研究(楊、王、葉、許，2015)，因此，建議有關睡眠問題與上述兩大方向相關性可再深入探討。

第三節 研究限制

T2DM 為一個病因複雜且多因性的慢性疾病，牽涉遺傳、環境及生活型態、肥胖等多重因素，本論文利用健保資料庫進行失眠與 T2DM 風險相關性分析，但因健保資料庫的限制，缺乏研究對象有關生活型態的資訊，例如飲食、運動、抽

菸、喝酒等生活習慣的資料，或相關臨床檢驗值，因此對於許多可能影響結果的干擾因子，無法進行控制，現就將針對研究對象、研究設計、變項控制之研究限制描述於下：



一、研究對象

- (一)、本研究推估失眠盛行率及發生率，無法排除會有低估的誤差存在。若罹患失眠未就診，亦不會出現在資料庫的就診紀錄上，可能造成失眠罹病人數的低估。
- (二)、個案因失眠到醫療院所求診，推論其失眠狀態通常較為嚴重或影響生活品質較大，有可能伴隨較多生理、心理健康問題，無法排除本身已具有較多與 T2DM 相關的危險因子。
- (三)、因為健保資料庫給付的特性，有可能因為給付程度的不同而排擠門診診斷碼的呈現，可能患者有失眠問題，但因門診的診斷碼只能呈現 3 個，因此優先呈現給付較高的診斷碼，而可能排除失眠診斷碼，上述因素皆可能影響結果的推論。

二、研究設計

- (一)、本論文採取回溯性世代研究法(Retrospective cohort study)，雖屬縱貫性研究設計之一，但對因果關係(causal effect)的推論強度仍不如前瞻性研究(Prospective cohort study)，儘管我們納入失眠研究族群及參考族群時，當下已排除研究族群先前已罹患失眠及 T2DM 者，建議未來研究在人力、財力等資源可充分提供下，仍以前瞻性研究設計為佳。
- (二)、本論文收案 2000-2005 期間符合失眠定義條件的研究族群，6 年內共收案 94,535 位失眠患者，建議未來可將收案期間延伸至 2009.12.31，觀察最後一年 T2DM 發生事件，可增加研究樣本及觀察時間。

三、相關干擾因子

- (一)、儘管本研究已進行相關干擾因子的控制(年齡、性別)，但仍有大部分重要變項無法取得，例如血糖值、身體質量指數、總膽固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、三酸甘油脂、抽菸或飲酒、身體活動量等相關檢驗數值或生活習慣等變項，無法排除這些重要干擾因子可能影響研究結果推論。
- (二)、失眠主要來自於臨床醫師的診斷，具有高度的有效性及一致性，但缺乏來自於研究對象睡眠品質的主觀感受或睡眠時數的客觀測量。
- (三)、對於失眠族群真正使用安眠藥行為無法確切掌握，基於健保資料庫限制，若

患者自費安眠藥處方，健保資料庫並不會呈現給付紀錄，可能造成安眠藥使用率低估。

(四)、本研究發現，失眠的研究對象，超過 99% 研究對象皆有使用至少一種安眠藥，這似乎與先前的研究有些出入，推論本研究結果呈現失眠患者高比例接受藥物治療現象可能與研究資料是利用健保資料進行分析，當個案因為失眠到醫院就診時才會在健保資料庫門診檔留下紀錄，因此可能造成高估失眠患者接受治療的比例。

(五)、各類安眠藥使用劑量在本論文並無深入探討，先前研究指出，安眠藥劑量的大小與增加疾病風險有關，例如胰臟炎(Lai, Lin, & Liao, 2015)、Complex Sleep Behaviors(Hwang, Ni, Chen, Lin, & Liao, 2010)；但另外也有研究指出，zolpidem 累積劑量 $\leq 540\text{mg}$ ，反而增加 T2DM 發生風險，機轉不明 (Lin et al., 2015)，顯示結果仍有不一致處，未來可再進一步探討，而本論文亦無法排除各類安眠藥劑量的差異可能影響結果的推論。

參考文獻



一、中文文獻

- 全民健康保險研究資料庫(2013)· 資料庫說明· 取自 https://nhird.nhri.org.tw/date_01.html.
- 健康福利部中央健康保險署(2011)· 挑戰 2025 糖尿病醫療國際論壇· 取自 <http://www.nhi.gov.tw/epaper/ItemDetail.aspx?DataID=2667&IsWebData=0&ItemTypeID=7&PapersID=227&PicID=>.
- 衛生福利部(2017)· 衛生福利統計專區死因統計· 取自 <http://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1714-113.html>.
- 衛生福利部國民健康署 (2016)· 世界糖尿病日· 取自 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=1090&pid=6426>.
- 衛生福利部國民健康署 (2009)· 國民健康指標互動查詢網站· 取自 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=1090&pid=6426>.
- 王恩南 (2014)· 失眠· 台灣醫學, 18 (2), 221-225。
- 吳依凡 (2004)· 醫療資源可近性對個人醫療利用的影響—台灣地區的實證研究(未發表的碩士論文)· 桃園市：國立中央大學產業經濟研究所。
- 林民浩、楊安琪、溫在弘 (2011)· 利用地區差異與人口學特徵評估全民健保資料庫人口居住· 台灣公共衛生雜誌, 30 (4), 347-361。
- 林清華 (2003)· 簡介新一代安眠藥——Nonbenzodiazepines· 台灣醫界, 46(6), 1-3。
- 吳佳璇 (2005)· 台灣鎮靜安眠類藥品使用盛行率以及相關後遺症之研究· 行政院衛生署管制藥品管理局。
- 吳儀蓁、樓亞洲(2016)· 醫院型家庭責任醫師制度中訪視病人鎮靜安眠藥之使用· 北市醫學雜誌, 13(2), 263-271。
- 沈茂庭、劉家慧 (2009)· 健保局對安眠藥管制藥品的管理與努力· 醫療品質雜誌, 3 (4), 33-35。
- 林婉婷、吳如琇、高純琇、蕭斐元(2013)· Z類鎮靜安眠藥品處方型態與不良反應· 台灣醫學, 17 (5), 563-574。
- 楊雅婷、王敬蓉、葉玲瓏、許怡欣(2015)· 運用健保研究資料庫進行之第二型糖尿病研究趨勢分析：以 PubMed 資料庫之期刊文獻為例· 數據分析, 10 (3),

141-166。

張伶(2004)·*健保資料中既有疾病診斷正確性之研究*(未發表的碩士論文)·

台北市：國立陽明大學公共衛生研究所。

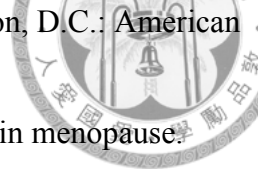
連賢明(2008)·*如何使用健保資料進行經濟研究*·*經濟論文叢刊*, 36(1), 115-143。

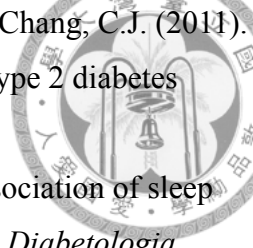
陳拓邦、林時逸、許惠恒(2011)·*史塔丁對新發生糖尿病與血糖控制之影響*·*內科學誌*, 22(2), 106-114。

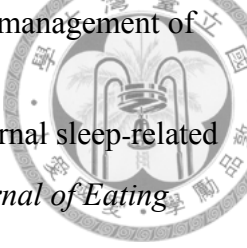
劉介宇、洪永泰、莊義利、陳怡如、翁文舜、劉季鑫、梁廣義(2006)·*台灣地區鄉鎮市區發展類型應用於大型健康調查抽樣設計之研究*·*健康管理學刊*, 4(1), 1-22。

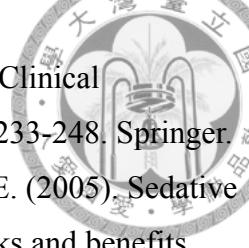



二、英文文獻


- 
- American Psychiatric Association. (1994) *DSM-IV*. (4 ed.) Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Ameratunga, D., Goldin, J., & Hickey, M. (2012). Sleep disturbance in menopause. *Internal Medicine Journal*, 42(7), 742-747.
- Anic, G. M., Titus-Ernstoff, L., Newcomb, P. A., Trentham-Dietz, A., & Egan, K. M. (2010). Sleep duration and obesity in a population-based study. *Sleep Medicine*, 11(5), 447-451.
- Ayas, N. T., White, D. P., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Speizer, F. E., Malhotra, A., & Hu, F. B. (2003). A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Archives of Internal Medicine*, 163(2), 205-209.
- Björkelund, C., Bondyr-Carlsson, D., Lapidus, L., Lissner, L., Månsson, J., Skoog, I., & Bengtsson, C. (2005). Sleep disturbances in midlife unrelated to 32-year diabetes incidence. *Diabetes Care*, 28(11), 2739-2744.
- Bonnet, M., & Arand, D. (1998). Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosomatic Medicine*, 60(5), 610-615.
- Bourgeois, J., Elseviers, M. M., Azermai, M., Van Bortel, L., Petrovic, M., & Vander Stichele, R. R. (2012). Benzodiazepine use in Belgian nursing homes: a closer look into indications and dosages. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68(5), 833-844.
- Cappuccio, F. P., D'elia, L., Strazzullo, P., & Miller, M. A. (2010). Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 33(2), 414-420.
- Cappuccio, F. P., Taggart, F. M., Kandala, N., Currie, A., Peile, E., Stranges, S., & Miller, M. A. (2008). Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*, 31(5), 619-626.
- Cespedes, E. M., Dudley, K. A., Sotres-Alvarez, D., Zee, P. C., Daviglius, M. L., Shah, N. A., & Qi, Q. (2015). Joint associations of insomnia and sleep duration with prevalent diabetes: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Journal of Diabetes*. 8(3), 87-397.
- Chang, C.H., Shau, W., Jiang, Y., Li, H.Y., Chang, T., H.H., Sheu, W., & Chuang, L. (2010). Type 2 diabetes prevalence and incidence among adults in Taiwan during 1999–2004: a national health insurance data set study. *Diabetic Medicine*, 27(6), 636-643.

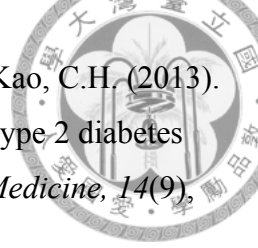
- 
- Chao, C., Wu, J.S., Yang, Y.C., Shih, C.C., Wang, R.H., Lu, F.H., & Chang, C.J. (2011). Sleep duration is a potential risk factor for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 60(6), 799-804.
- Chaput, J.P., Després, J.P., Bouchard, C., & Tremblay, A. (2007). Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia*, 50(11), 2298-2304.
- Chasens, E. R., & Yang, K. (2012). Insomnia and physical activity in adults with prediabetes. *Clinical Nursing Research*, 21(3), 294-308.
- Chen, P.L., Lee, W.J., Sun, W.Z., Oyang, Y.J., & Fuh, J.L. (2012). Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study. *PloS One*, 7(11), e49113.
- Cheng, C. L., Kao, Y. H. Y., Lin, S. J., Lee, C. H., & Lai, M. L. (2011). Validation of the National Health Insurance Research Database with ischemic stroke cases in Taiwan. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 20(3), 236-242.
- Chevassus, H., Mourand, I., Molinier, N., Lacarelle, B., Brun, J.F., & Petit, P. (2004). Assessment of single-dose benzodiazepines on insulin secretion, insulin sensitivity and glucose effectiveness in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over trial [ISRCTN08745124]. *BMC Clinical Pharmacology*, 4(1), 3.
- Cho, Y. W., Shin, W. C., Yun, C. H., Hong, S. B., Kim, J., & Earley, C. J. (2009). Epidemiology of insomnia in Korean adults: prevalence and associated factors. *Journal of Clinical Neurology*, 5(1), 20-23.
- Collaboration, N. R. F. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *The Lancet*, 387(10027), 1513-1530.
- Daley, M., Morin, C. M., LeBlanc, M., Grégoire, J.P., & Savard, J. (2009). The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*, 32(1), 55-64.
- Daley, M., Morin, C. M., LeBlanc, M., Grégoire, J.-P., & Savard, J. (2009). The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*, 32(1), 55-64.

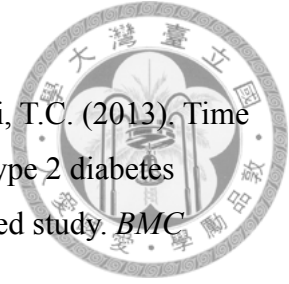
- 
- Dang, A., Garg, A., & Rataboli, P. V. (2011). Role of zolpidem in the management of insomnia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(5), 387-397.
- Dang, A., Garg, G., & Rataboli, P. V. (2009). Zolpidem induced nocturnal sleep-related eating disorder (NSRED) in a male patient. *International Journal of Eating Disorders*, 42(4), 385-386.
- Dolder, C. R., & Nelson, M. H. (2008). Hypnosedative-induced complex behaviours: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*, 22(12), 1021-1036.
- Doghramji, K. (2006). The epidemiology and diagnosis of insomnia. *American Journal of Managed Care*, 12(8), S214-S220.
- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98-107.
- Ferrie, J. E., Kivimäki, M., Akbaraly, T. N., Singh-Manoux, A., Miller, M. A., Gimeno, D., & Shipley, M. J. (2013). Associations between change in sleep duration and inflammation: findings on C-reactive protein and interleukin 6 in the Whitehall II Study. *American Journal of Epidemiology*, 178(6), 956-961.
- Foley, D. J., Monjan, A. A., Brown, S. L., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., & Blazer, D. G. (1995). Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*, 18(6), 425-432.
- Foley, D., Ancoli-Israel, S., Britz, P., & Walsh, J. (2004). Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *Journal of Psychosomatic Research*, 56(5), 497-502.
- Ford, E. S., Cunningham, T. J., Giles, W. H., & Croft, J. B. (2015). Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among US adults from 2002 to 2012. *Sleep Medicine*, 16(3), 372-378.
- Gangwisch, J. E., Heymsfield, S. B., Boden-Albala, B., Buijs, R. M., Kreier, F., Pickering, T. G., & Malaspina, D. (2006). Short sleep duration as a risk factor for hypertension. *Hypertension*, 47(5), 833-839.
- Gangwisch, J. E., Heymsfield, S. B., Boden-Albala, B., Buijs, R. M., Kreier, F., Pickering, T. G. & Malaspina, D. (2007). Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large US sample. *Sleep*, 30(12), 1667-1673.
- Gangwisch, J. E., Malaspina, D., Babiss, L. A., Opler, M. G., Posner, K., Shen, & Ginsberg, H. N. (2010). Short sleep duration as a risk factor for hypercholesterolemia: analyses of the National Longitudinal Study of

- 
- Adolescent Health. *Sleep*, 33(7), 956-961.
- Gargaro, C. E., Roth, T., & Drake, C. L. (2012). Insomnia: Etiology, Clinical Manifestations, and Morbidity *Essentials of Sleep Medicine*, 233-248. Springer.
- Glass, J., Lanctôt, K. L., Herrmann, N., Sproule, B. A., & Busto, U. E. (2005). Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ British Medical Association*, 331, 1169.
- Global diseases burden (2017). *Global diseases burden*. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
- Gottlieb, D. J., Punjabi, N. M., Newman, A. B., Resnick, H. E., Redline, S., Baldwin, C. M., & Nieto, F. J. (2005). Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Archives of Internal Medicine*, 165(8), 863-867.
- Gramaglia, E., Gigliardi, V. R., Olivetti, I., Tomelini, M., Belcastro, S., Calvi, E., & Broglio, F. (2014). Impact of short-term treatment with benzodiazepines and imidazopyridines on glucose metabolism in healthy subjects. *Journal of Endocrinological Investigation*, 37(2), 203-206.
- Greenblatt, D. J., & Roth, T. (2012). Zolpidem for insomnia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 13(6), 879-893.
- Gress, T. W., Nieto, F. J., Shahar, E., Wofford, M. R., & Brancati, F. L. (2000). Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 342(13), 905-912.
- Hargens, T. A., Kaleth, A. S., Edwards, E. S., & Butner, K. L. (2013). Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review. *Nature and Science of Sleep*, 5, 27-35.
- Hayashino, Y., Fukuhara, S., Suzukamo, Y., Okamura, T., Tanaka, T., & Ueshima, H. (2007). Relation between sleep quality and quantity, quality of life, and risk of developing diabetes in healthy workers in Japan: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *BMC Public Health*, 7(1), 129.
- Hillman, D. R., Murphy, A. S., Antic, R., & Pezzullo, L. (2006). The economic cost of sleep disorders. *Sleep*, 29(3), 299-305.
- Hovenaar-Blom, M. P., Spijkerman, A., Kromhout, D., van den Berg, J. F., & Verschuren, W. (2011). Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence. *Sleep*, 34, 1487-1492.

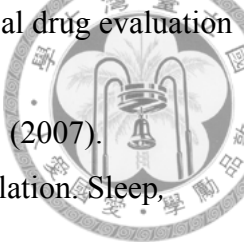
- 
- Holbrook, A. M., Crowther, R., Lotter, A., Cheng, C., & King, D. (2000). Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Canadian Medical Association Journal*, *162*(2), 225-233.
- Holbrook, A., Crowther, R., Lotter, A., & Endeshaw, Y. (2001). The role of benzodiazepines in the treatment of insomnia. *Journal of the American Geriatrics Society*, *49*(6), 824-826.
- Hsu, C.Y., Chen, Y.T., Chen, M.H., Huang, C.C., Chiang, C.H., Huang, P.H., & Leu, H.B. (2015). The association between insomnia and increased future cardiovascular events: a nationwide population-based study. *Psychosomatic Medicine*, *77*(7), 743-751.
- Hsu, Y.W., Ho, C.H., Wang, J.J., Hsieh, K.Y., Weng, S.F., & Wu, M.P. (2013). Longitudinal trends of the healthcare-seeking prevalence and incidence of insomnia in Taiwan: an 8-year nationally representative study. *Sleep Medicine*, *14*(9), 843-849.
- Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G., Liu, S., Solomon, C. G., & Willett, W. C. (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New England Journal of Medicine*, *345*(11), 790-797.
- Hwang, T.J., Ni, H.C., Chen, H.C., Lin, Y.T., & Liao, S.C. (2010). Risk predictors for hypnotic-related complex sleep behaviors: a retrospective, cross-sectional pilot study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(10), 1331-1335.
- International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas 7th edition 2015*. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
- Inagaki, T., Miyaoka, T., Tsuji, S., Inami, Y., Nishida, A., & Horiguchi, J. (2010). Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the literature. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, *12*(6). PCC.09r00849.
- Itani, O., Kaneita, Y., Munezawa, T., Mishima, K., Jike, M., Nakagome, S., & Ohida, T. (2016). Nationwide epidemiological study of insomnia in Japan. *Sleep Medicine*, *25*, 130-138.
- Kachi, Y., Nakao, M., Takeuchi, T., & Yano, E. (2011). Association between Insomnia Symptoms and Hemoglobin A 1c Level in Japanese Men. *PloS One*, *6*(7), e21420.
- Kang, D.Y., Park, S., Rhee, C.W., Kim, Y.J., Choi, N.K., Lee, J., & Park, B.J. (2012).

- 
- Zolpidem use and risk of fracture in elderly insomnia patients. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 45(4), 219-226.
- Kao, C.C., Huang, C.J., Wang, M.Y., & Tsai, P.S. (2008). Insomnia: prevalence and its impact on excessive daytime sleepiness and psychological well-being in the adult Taiwanese population. *Quality of Life Research*, 17(8), 1073-1080.
- Kawakami, N., Takatsuka, N., & Shimizu, H. (2004). Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(1), 282-283.
- Knol, M., Twisk, J. W., Beekman, A. T., Heine, R., Snoek, F. J., & Pouwer, F. (2006). Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*, 49(5), 837.
- Knutson, K. L., & Van Cauter, E. (2008). Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129(1), 287-304.
- Knutson, K. L., Ryden, A. M., Mander, B. A., & Van Cauter, E. (2006). Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*, 166(16), 1768-1774.
- Knutson, K. L., Spiegel, K., Penev, P., & Van Cauter, E. (2007). The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*, 11(3), 163-178.
- Knutson, K. L., Ryden, A. M., Mander, B. A., & Van Cauter, E. (2006). Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*, 166(16), 1768-1774.
- Knutson, K. L., Van Cauter, E., Zee, P., Liu, K., & Lauderdale, D. S. (2011). Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes. *Diabetes Care*, 34(5), 1171-1176.
- Kohatsu, N. D., Tsai, R., Young, T., VanGilder, R., Burmeister, L. F., Stromquist, A. M., & Merchant, J. A. (2006). Sleep duration and body mass index in a rural population. *Archives of internal medicine*, 166(16), 1701-1705.
- Kowall, B., Lehnich, A.-T., Strucksberg, K.-H., Führer, D., Erbel, R., Jankovic, N., . . . Stang, A. (2016). Associations among sleep disturbances, nocturnal sleep duration, daytime napping, and incident prediabetes and type 2 diabetes: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Sleep Medicine*, 21, 35-41.
- Kuhn, E., Brodan, V., Brodanova, M., & Rysanek, K. (1969). Metabolic reflection of

- 
- sleep deprivation. *Activitas nerv. super.*, 11, 165-174.
- Lai, Y.J., Lin, C.L., Lin, M.C., Lee, S.T., Sung, F.C., Chang, Y.J., & Kao, C.H. (2013). Population-based cohort study on the increase in the risk for type 2 diabetes mellitus development from nonapnea sleep disorders. *Sleep Medicine*, 14(9), 913-918.
- Lai, S.W., Lin, C.L., & Liao, K.F. (2015). Increased relative risk of acute pancreatitis in zolpidem users. *Psychopharmacology*, 232(12), 2043-2048.
- Lallukka, T., Sares-Jäske, L., Kronholm, E., Sääksjärvi, K., Lundqvist, A., Partonen, T., & Knekt, P. (2012). Sociodemographic and socioeconomic differences in sleep duration and insomnia-related symptoms in Finnish adults. *BMC public Health*, 12(1), 565.
- Lauderdale, D. S., Knutson, K. L., Yan, L. L., Liu, K., & Rathouz, P. J. (2008). Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 19(6), 838-845.
- Lee, H.H., Chen, Y.C., Chen, J.J., Lo, S.H., Guo, Y.L., & Hu, H.Y. (2017). Insomnia and the Risk of Atrial Fibrillation: A Population-Based Cohort Study. *Acta Cardiologica Sinica*, 33(2), 165.
- Léger, D., du Roscoat, E., Bayon, V., Guignard, R., Pâquereau, J., & Beck, F. (2011). Short sleep in young adults: Insomnia or sleep debt? Prevalence and clinical description of short sleep in a representative sample of 1004 young adults from France. *Sleep Medicine*, 12(5), 454-462.
- Li, C.H., Huang, K.Y., Chen, W.C., Chen, C.H., Tu, C.Y., Lin, C.L., & Wu, C.C. (2015). Sleep disorders in individuals without sleep apnea increase the risk of peripheral arterial disorder: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Sleep Medicine*, 16(8), 966-970.
- Lin, C. L., Tsai, Y. H., & Yeh, M. C. (2016). The relationship between insomnia with short sleep duration is associated with hypercholesterolemia: a cross-sectional study. *Journal of advanced nursing*, 72(2), 339-347.
- Lin, C., Liu, T., Lin, F., Chung, C., & Chien, W (2016). Association between sleep disorders and hypertension in Taiwan: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Journal of Human Hypertension*.
- Lin, C.C., Lai, M.S., Syu, C.Y., Chang, S.C., & Tseng, F.Y. (2005). Accuracy of diabetes diagnosis in health insurance claims data in Taiwan. *Journal of the Formosan*



- Medical Association*, 104(3), 157-163.
- Lin, C.C., Li, C.I., Hsiao, C.Y., Liu, C.S., Yang, S.Y., Lee, C.C., & Li, T.C. (2013). Time trend analysis of the prevalence and incidence of diagnosed type 2 diabetes among adults in Taiwan from 2000 to 2007: a population-based study. *BMC Public Health*, 13(1), 318.
- Lin, C.L., Tsai, Y.H., & Yeh, M. C. (2016). Associations between sleep duration and type 2 diabetes in Taiwanese adults: A population-based study. *Journal of the Formosan Medical Association*, 115(9), 779-785.
- Lin, C.L., Yeh, M.C., Harnod, T., Lin, C.L., & Kao, C.H. (2015). Risk of Type 2 Diabetes in Patients With Nonapnea Sleep Disorders in Using Different Types of Hypnotics: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Medicine*, 94(38), e1621.
- Lin, F.Y., Chen, P.C., Liao, C. H., Hsieh, Y.W., & Sung, F.C. (2014). Retrospective population cohort study on hip fracture risk associated with zolpidem medication. *Sleep*, 37(4), 673-679.
- Liu, C.L., & Wu, C.S. (2016). Assessing Whether the Association Between Sleep Apnea and Diabetes is Bidirectional. *Canadian Journal of Diabetes*. 41(2), 197-203.
- Lu, T.H., Lee, Y.Y., Lee, H.C., & Lin, Y.M. (2015). Doctor shopping behavior for zolpidem among insomnia patients in Taiwan: a nationwide population-based study. *Sleep*, 38 (7), 1039-1044.
- Lyssenko, V., Nagorny, C. L., Erdos, M. R., Wierup, N., Jonsson, A., Spégel, P., & Pulizzi, N. (2009). Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nature genetics*, 41(1), 82-88.
- Mallon, L., Broman, J.E., & Hetta, J. (2005). High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration. *Diabetes care*, 28(11), 2762-2767.
- McNeil, J., Doucet, É., & Chaput, J.P. (2013). Inadequate sleep as a contributor to obesity and type 2 diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 37(2), 103-108.
- Meisinger, C., Heier, M., & Loewel, H. (2005). Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *Diabetologia*, 48(2), 235-241.
- Mendelson, W. B., Roth, T., Cassella, J., Roehrs, T., Walsh, J. K., Woods, J. H., & Meyer, R. E. (2004). The treatment of chronic insomnia: drug indications,

- 
- chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 new clinical drug evaluation unit meeting symposium. *Sleep Medicine Reviews*, 8(1), 7-17.
- Morphy, H., Dunn, K. M., Lewis, M., Boardman, H. F., & Croft, P. R. (2007). Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep*, 30(3), 274.
- Najjar, M. (2007). Zolpidem and amnestic sleep related eating disorder. *Journal Clinical Sleep Medicine*, 3(6), 637-638.
- Nakata, A., Haratani, T., Takahashi, M., Kawakami, N., Arito, H., Kobayashi, F., & Araki, S. (2004). Job stress, social support, and prevalence of insomnia in a population of Japanese daytime workers. *Social Science & Medicine*, 59(8), 1719-1730.
- Nilsson, P. M., Rööst, M., Engström, G., Hedblad, B., & Berglund, G. (2004). Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes Care*, 27(10), 2464-2469.
- Ohayon, M. M., & Sagales, T. (2010). Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Medicine*, 11(10), 1010-1018.
- Olubodun, J. O., Ochs, H. R., Von Moltke, L. L., Roubenoff, R., Hesse, L. M., Harmatz, J. S., & Greenblatt, D. J. (2003). Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 56(3), 297-304.
- Ozminkowski, R. J., Wang, S., & Walsh, J. K. (2007). The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. *Sleep*, 30(3), 263.
- Passarella, S., & Duong, M.-T. (2008). Diagnosis and treatment of insomnia. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(10).
- Perlis, M. L., Smith, M. T., Benson-Jungquist, C., & Posner, D. A. (2005). The Definition of Insomnia. *Cognitive Behavioral Treatment of Insomnia: A Session-by-Session Guide*, 1-6.
- Pyykkönen, A.-J., Isomaa, B., Pesonen, A.-K., Eriksson, J. G., Groop, L., Tuomi, T., & Räikkönen, K. (2014). Sleep duration and insulin resistance in individuals without type 2 diabetes: the PPP-Botnia study. *Annals of Medicine*, 46(5), 324-329.
- Ram, S., Seirawan, H., Kumar, S. K., & Clark, G. T. (2010). Prevalence and impact of sleep disorders and sleep habits in the United States. *Sleep and Breathing*, 14(1),

63-70.

Ramos, A. R., Wallace, D. M., Pandi-Perumal, S. R., Williams, N. J., Castor, C., Sevick, M. A., & Jean-Louis, G. (2015). Associations between sleep disturbances and diabetes mellitus among blacks with metabolic syndrome: Results from the Metabolic Syndrome Outcome Study (MetSO). *Annals of Medicine*, 47(3), 233-237.

Roth, T., Roehrs, T., & Pies, R. (2007). Insomnia: pathophysiology and implications for treatment. *Sleep Medicine Reviews*, 11(1), 71-79.

Shan, Z., Ma, H., Xie, M., Yan, P., Guo, Y., Bao, W., & Liu, L. (2015). Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, 38(3), 529-537.

Sabanayagam, C., & Shankar, A. (2010). Sleep duration and cardiovascular disease: results from the National Health Interview Survey. *Sleep*, 33(8), 1037-1042.

Savard, J., Laroche, L., Simard, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2003). Chronic insomnia and immune functioning. *Psychosomatic Medicine*, 65(2), 211-221.

Shin, C., Lee, S., Lee, T., Shin, K., Yi, H., Kimm, K., & Cho, N. (2005). Prevalence of insomnia and its relationship to menopausal status in middle-aged Korean women. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59(4), 395-402.

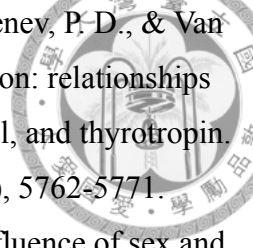
Singareddy, R., Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., Liao, D., Calhoun, S., Shaffer, M. L., & Bixler, E. O. (2012). Risk factors for incident chronic insomnia: a general population prospective study. *Sleep Medicine*, 13(4), 346-353.

Sivertsen, B., Salo, P., Mykletun, A., Hysing, M., Pallesen, S., Krokstad, S., . . . Øverland, S. (2012). The bidirectional association between depression and insomnia: the HUNT study. *Psychosomatic Medicine*, 74(7), 758-765.

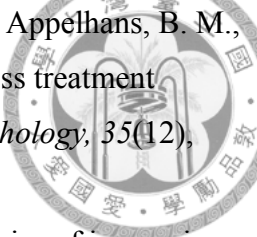
Smith, M. T., & Wegener, S. T. (2003). Measures of sleep: the insomnia severity index, medical outcomes study (MOS) sleep scale, Pittsburgh sleep diary (PSD), and Pittsburgh sleep quality index (PSQI). *Arthritis Care & Research*, 49(S5), 184-196.

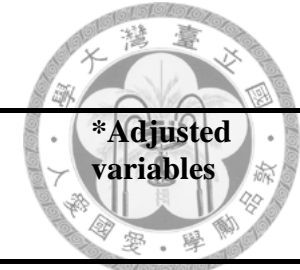
Spiegel, K., Knutson, K., Leproult, R., Tasali, E., & Van Cauter, E. (2005). Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, 99(5), 2008-2019.

Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet*, 354(9188), 1435-1439.

- 
- Spiegel, K., Leproult, R., L'Hermite-Balériaux, M., Copinschi, G., Penev, P. D., & Van Cauter, E. (2004). Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(11), 5762-5771.
- Stefani, K. M., Kim, H. C., Kim, J., Oh, K., & Suh, I. (2013). The influence of sex and age on the relationship between sleep duration and metabolic syndrome in Korean adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *102*(3), 250-259.
- Stein, J. H., Stern, R., Barnet, J. H., Korcarz, C. E., Hagen, E. W., Young, T., & Peppard, P. E. (2016). Relationships between sleep apnea, cardiovascular disease risk factors, and aortic pulse wave velocity over 18 years: the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep and Breathing*, *20*(2), 813-817.
- Strand, L. B., Carnethon, M., Biggs, M. L., Djoussé, L., Kaplan, R. C., Siscovick, D. S., & Janszky, I. (2015). Sleep disturbances and glucose metabolism in older adults: the cardiovascular health study. *Diabetes Care*, *38*(11), 2050-2058.
- Stranges, S., Tigbe, W., Gómez-Olivé, F. X., Thorogood, M., & Kandala, N.B. (2012). Sleep problems: an emerging global epidemic? Findings from the INDEPTH WHO-SAGE study among more than 40,000 older adults from 8 countries across Africa and Asia. *Sleep*, *35*(8), 1173-1181.
- Sullivan, P. W., Morrato, E. H., Ghushchyan, V., Wyatt, H. R., & Hill, J. O. (2005). Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the US, 2000–2002. *Diabetes Care*, *28*(7), 1599-1603.
- Taheri, S., Lin, L., Austin, D., Young, T., & Mignot, E. (2004). Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*, *1*(3), e62.
- Tasali, E., Leproult, R., Ehrmann, D. A., & Van Cauter, E. (2008). Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(3), 1044-1049.
- Tsai, J.H., Yang, P., Chen, C.C., Chung, W., Tang, T.C., Wang, S.Y., & Liu, J.K. (2009). Zolpidem-induced amnesia and somnambulism: rare occurrences? *European Neuropsychopharmacology*, *19*(1), 74-76.
- Tsai, P.S., Wang, S.Y., Wang, M.Y., Su, C.T., Yang, T.T., Huang, C.J., & Fang, S.C. (2005). Psychometric evaluation of the Chinese version of the Pittsburgh Sleep

- Quality Index (CPSQI) in primary insomnia and control subjects. *Quality of Life Research*, 14(8), 1943-1952.
- Tu, S.H., Chen, C., Hsieh, Y.T., Chang, H.Y., Yeh, C.J., Lin, Y.C., & Pan, W.H. (2011). Design and sample characteristics of the 2005-2008 Nutrition and Health Survey in Taiwan. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 20(2), 225-237.
- Tung, T.H., Chiu, Y.H., Chen, L.S., Wu, H.M., Boucher, B., & Chen, T.H. (2004). A population-based study of the association between areca nut chewing and type 2 diabetes mellitus in men (Keelung Community-based Integrated Screening programme No. 2). *Diabetologia*, 47(10), 1776-1781.
- Valiensi, S., Cristiano, E., Martínez, O. A., Reisin, R. C., & Alvarez, F. (2009). Sleep related eating disorders as a side effect of zolpidem. *Medicina*, 70(3), 223-226.
- Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., Liao, D., & Fernandez-Mendoza, J. (2011). Insomnia and mortality. *Sleep*, 34(5), 557-558.
- Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., Lin, H.-M., Prolo, P., Mastorakos, G., Vela-Bueno, A., & Chrousos, G. P. (2001). Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(8), 3787-3794.
- Vgontzas, A. N., Liao, D., Pejovic, S., Calhoun, S., Karataraki, M., Basta, M., & Bixler, E. O. (2010). Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State cohort. *Sleep*, 33(9), 1159-1164.
- Vgontzas, A. N., Liao, D., Pejovic, S., Calhoun, S., Karataraki, M., & Bixler, E. O. (2009). Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(11), 1980-1985.
- Vgontzas, A. N., Tsigos, C., Bixler, E. O., Stratakis, C. A., Zachman, K., Kales, A., & Chrousos, G. P. (1998). Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. *Journal of Psychosomatic Research*, 45(1), 21-31.
- Weber, M. B., Oza-Frank, R., Staimez, L. R., Ali, M. K., & Venkat Narayan, K. (2012). Type 2 diabetes in Asians: prevalence, risk factors, and effectiveness of behavioral intervention at individual and population levels. *Annual Review of Nutrition*, 32, 417-439.
- Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., & Shaw, J. (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94(3), 311-321.

- 
- Whited, M. C., Olendzki, E., Ma, Y., Waring, M. E., Schneider, K. L., Appelhans, B. M., & Pagoto, S. L. (2016). Obstructive sleep apnea and weight loss treatment outcome among adults with metabolic syndrome. *Health Psychology, 35*(12), 1316.
- Wickwire, E. M., Shaya, F. T., & Scharf, S. M. (2016). Health economics of insomnia treatments: the return on investment for a good night's sleep. *Sleep Medicine Reviews, 30*, 72-82.
- Williamson, D. F. (1993). Descriptive epidemiology of body weight and weight change in US adults. *Annals of Internal Medicine, 119*(7), 646-649.
- Wong, W. S., & Fielding, R. (2011). Prevalence of insomnia among Chinese adults in Hong Kong: a population-based study. *Journal of Sleep Research, 20*, 117-126.
- Yaggi, H. K., Araujo, A. B., & McKinlay, J. B. (2006). Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care, 29*(3), 657-661.
- Zhang, B., & Wing, Y.K. (2006). Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep, 29*(1), 85-93.
- Zhu, B., Dong, Y., Xu, Z., Gompf, H. S., Ward, S. A., Xue, Z., & Xie, Z. (2012). Sleep disturbance induces neuroinflammation and impairment of learning and memory. *Neurobiology of Disease, 48*(3), 348-355.
- Zisser, H., Rivera, S. C., & Lane, J. (2013). Zolpidem-induced sleep-eating resulting in significant hyperglycemia in a subject with type 1 diabetes discovered via continuous glucose monitoring. *Clinical Diabetes, 31*(3), 133-135.



附錄一 睡眠時數、睡眠品質、失眠與 T2DM 相關性之橫斷式研究一覽表

Authors	1. Country 2. Data source	1.Sample size 2.Sex 3.Age(y)	Independent variables	Dependent variables	Assessment tool for sleep	Results OR(95% CI)	*Adjusted variables
1.Gottlieb et al., 2006	1. USA 2. SHHS	1.1507 2. combined 3.70.2±8.5y	1.SD	1.IGT 2.T2DM	Questionnaire	1. SD≤5h,6 h for T2DM of 2.51(1.57-4.02),1.66(1.15-4.02) 2. SD≤5h,6 h for IGT of 1.33(0.83-2.15),1.58(1.15-2.18) 3. SD≥9 h increased OR for T2DM and IGT	1,11,13
2.Knutson et al., 2006	1. USA 2. NA	1.161 2.combined 3.57.3±12.5y	1.SD 2.SQ	1.HbA1c	Questionnaire Record	1. SD and SQ were significant predictors of HbA1c, a key marker of glycemic control.	1,5,11,
3.Chaput et al.,2007	1. Canada 2. QFS	1.740 2.combined 3.21-64y	1.SD	1.IGT 2.T2DM	Questionnaire	1. SD≤5h-6 h for T2DM /IGT 2.09(1.34-2.98) 2. SD≥9 h for T2DM /IGT 1.58(1.13-2.31)	1,2,4,6,8
4.Vgontzas et al., 2009	1. USA 2. PSC	1.1741 2.combined 3.48.7±13.52y	1.Insomnia 2.SD	1.T2DM	Questionnaire PSG	1. Insomnia with SD ≤5 OR:2.95(1.2-7.0)	1,3,4, 7,11,12,13
5.Knutson et al., 2011	1. USA 2. CARDIA	1.155 2.combined 3.38-51y	1. SD 2. SQ	1.FG 2.insulin 3.HOMA	Questionnaire actigraphy	1. No association between sleep measures and fasting glucose, insulin,	1,8,11,12



6.Kachi et al., 2011	1. Japanese 2. company's health check	1.1,022 2.male 3.22–69 y	1.insomnia symptoms	1.HbA1C	Questionnaire	or HOMA. 2. Association between poor sleep quality and higher glucose, insulin, and estimated insulin resistance among subjects with diabetes	1,3,5,11
7.Pyykkönen et al., 2014	1. Finland 2. PPP-Botnia Study	1. 722 2.combined 3. 48.7 ± 14.5	1.SD	1.OGTT 2.IR	Questionnaire	1. Long sleep duration (≥9 h/night) has significantly associated with IR and insulin secretion.	1,2,3,4,5,7,11
8.Ramos et al., 2015	1. USA 2. MetSO study	1.1,013 2.combined 3.62 ± 14	1.SDs	1.T2DM	Questionnaire	1. Sleep apnea risk and diabetes mellitus among blacks with metabolic syndrome.	1,3,4,5,8,11,14
9.Cespedes et al., 2015	1. USA 2.HCHS/SOL	1.15,227 2.combined 3.41y				1. Both decreased quantity and quality of sleep are associated with T2DM in Hispanic/Latinos, with the greatest odds among those with short	

10.Strand et al., 2015	1. USA 2. CVHS	1.3,528 2.combined 3.72.1±5.3	1.Sleep symptoms(apnea ,snoring, insomnia)	1. Glucose metabolism 2. T2DM	Questionnaire	1. Sleep apnea are strongly associated with insulin resistance and the incidence of T2DM in older adults	sleep duration (≤6 h)and insomnia 1,2,3,4,5,6,7,8,10,11,12,14
------------------------	-------------------	-------------------------------------	--	----------------------------------	---------------	--	--



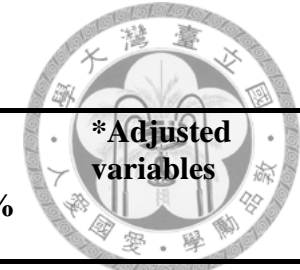
1. **Independent/Dependent variables abbreviation:**

DIS: difficulty in initiating sleep ; DMS: difficulty in maintaining sleep EMA: early morning awakening ; FBG: fasting blood glucose ; HOMA: homeostatic model assessment ; IGT: impaired glucose tolerance ; IR: insulin resistance; SD: sleep duration; SQ: sleep quality ; SDS: sleep disorders ; SDs:sleep disturbances ; PSG: Polysomnography ; OGTT: Oral Glucose Tolerance Test

2. **Data source abbreviation :**

CARDIA: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults ; CVHS:Cardiovascular Health Study ; HCHS/SOL: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos ; MetSO: Metabolic Syndrome Outcome Study ; NHIS: National Health Interview Survey ; PSC: Penn State Cohort ; QFS: Quebec Family Study; SHHS: Sleep Heart Health Study.

* 1. age and sex; 2.leisure-time physical activity; 3. smoking; 4. alcohol consumption; 5. family history of diabetes; 6. hypertension; 7. Depression 、 anxiety ; 8. Socioeconomic variables; 9. Snoring. 10. comorbidities, 11.body mass index, 12.race, 13.sleep disorders breathing ; 14. Cholesterolemia



附錄二 睡眠時數、睡眠品質、失眠及睡眠困擾與 T2DM 相關性之世代研究一覽表

Authors	1. Country 2. Data source	1. Sample size 2. Sex 3. Age(y) 4. Follow-up(y)	Exposure	Exposure assessment	Outcome assessment	Results 1. DM incidence 2. RR/OR/HR(95% CI)	*Adjusted variables
Nilsson et al., 2004	1. Sweden 2. MPP	1.6,599 2.Male 3.44.5±4 y(mean) 4.14.8 ± 2.4 y	1.DIS 2.hypnotics	Questionnaire	Questionnaire FBG	1. 4.3% 2. DIS and regular use hypnotics OR: 1.52 (1.05-2.20)	1,3,4,5,8
Kawakami et al., 2004	1. Japanese 2. Electrical Co.	1.2,649 2.Male 3.NA 4.8y	1.DIS 2.DMS	Questionnaire	Questionnaire	1. 1.68 2. DIS, HR: 2.98 (1.36-6.53) 3. DMS, HR: 2.23 (1.08-4.61)	1,2,3,4,5,8
Mallon et al., 2005	1. Sweden 2. Co. of Dalarna	1.1,187 2.combined 3. 45-65y 4.over 12y	1.DIS 2.DMS 3.SD	Questionnaire	Questionnaire	1. 7.5% 2. SD ≤5 h/per night, RR: 2.8(1.1-7.3) (male) 3. DMS, RR :4.8 (1.9-12.5) (male)	1,3,4,6,7,8,9
Meisinger et al., 2005	Germany	1.8,269 2.combined 3.25-74y 4.7.5y	1.DIS 2.DMS	Questionnaire	Questionnaire	1. Female:3.85 ; Male 2.18 2. DIS, HR: 1.60 (1.05-2.45) (male) 3. DIS, HR:1.98 (1.20-3.29) (female)	1,2,3,4,5,8
Björkelund	1. Sweden	1.1,462	1.SD	Questionnaire	Multiple	1. 8.7%	1,2,5,6,8,11



et al., 2005	2. Gothenburg	2.Female 3.38-92y 4. over 32y	2.SP 3. hypnotics		diagnostic	2. No association	
Yaggi et al., 2006	1. USA 2. MMAS	1.4,412 2.combined 3.40-70y 4.17-19y	1.SD	Questionnaire	Questionnaire	1. Short and long sleep durations increase the risk of developing diabetes	1,2,4,6,7,8,9
Hayashino et al.,2007	1. Japanese 2. Hippo-OHP	1.6,503 2.Combined 3.19-69y 4.4.2y	1.DIS 2.DMS 3.SD	Questionnaire	Multiple methods	1. 3.53% 2. No association	1,2,3,6
Gangwisch et al.,2007	1. USA 2. NHANES I	1.Combined 2.32-86y 3.8-10y	1.SD	Questionnaire	1. Physician diagnosis 2. Hospital	1. SD≤ 5h(OR:1.47 ; (1.03-2.09) ; 2.SD ≥9h, OR:1.52(1.06-2.18)	1,2,4,6,7,8,9
Lai et al., 2013	1. Taiwan 2. NHIRD	1.45602 2.combined 3.>18y 4.9.04 y	1.NSD	ICD-9-CM	ICD-9-CM	1.17.6 2.NSD,HR:1.05 (1.02-1.08)	1,10
Kowall et al., 2016	1. Germany 2. HNRS	1.2,962 2. combined 3. 45-75y 4.5y	1.SD	Questionnaire	1. self-report 2. serum glucose levels	3. short (≤5 hours) RR: 1.56 (1.02-2.39) 4. long (≥7.5 hours) RR:1.40(1.01-1.96)	1,3,4,5,6,7,10,11, 12

1. Independent/Dependent variables abbreviation:

SD: sleep duration; SQ: sleep quality ; DIS, difficulty in initiating sleep; DMS, difficulty in maintaining sleep; NSD, nonapnea sleep disorders ; FBG, fasting blood glucose; OGTT, oral glucose tolerance test. OR: odd ratio; RR: relative ratio; HR: Hazard ratio

2. Data source abbreviation :

NHANES I, National Health and Nutrition Examination Survey I; NHS, Nurses Health Study; HIPOP-OHP, High-Risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion; IRAS, Insulin Resistance Atherosclerosis Study; MMAS : Massachusetts Male Aging Study; HNRS:Heinz Nixdorf Recall Study

MMAS, Massachusetts Male Aging Study; MONICA, Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease; MPP, Malmo Preventive Project; NA, not applicable; NHIRD: National Health Insurance Research Database; ICD-9-CM, International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification

* 1. age and sex; 2.leisure-time physical activity; 3. smoking; 4. alcohol consumption; 5. family history of diabetes; 6. hypertension; 7. Depression 、 anxiety; 8. socioeconomic variables; 9. snoring. 10. comorbidities, 11.body mass index, 12.high cholesterol





國立台灣大學醫學院附設醫院B研究倫理委員會

Research Ethics Committee B
National Taiwan University Hospital
7, Chung-Shan South Road, Taipei, Taiwan 100, R.O.C.
Phone: 2312-3456 Fax: 23951950

免審證明

許可日期：2015年1月6日

倫委會案號：201412130W

計畫名稱：睡眠困擾對第二型糖尿病發生風險之回溯性世代研究 2000-2012。

部門/計畫主持人：護理系所 張媚副教授

文件版本日期：【計畫書：第一版本 201412 年 12 月 25 日】

上述計畫業經本院 B 研究倫理委員會審查，符合政府相關法律規範之免審範圍。本委員會的運作符合優良臨床試驗準則及政府相關法律規章。計畫主持人須依本院規定通報非預期問題。

主任委員

何弘能

Certificate of Exempt Review

Date of certificate: Jan 6, 2015

NTUH-REC No. : 201412130W

Title of protocol : Risk of Sleep Disturbances for Type 2 Diabetes Mellitus Incidence: A Retrospective Cohort Study 2000-2012.

Department/ Principal Investigator : School of Nursing / Mei Chang Associate Professor

Version date of documents : 【Protocol: Version1 201412/12/25】

The protocol has been reviewed by the Research Ethics Committee B of the National Taiwan University Hospital and comply the categories of exempt in accordance with the governmental laws and regulations. The committee is organized under, and operates in accordance with, the Good Clinical Practice guidelines and governmental laws and regulations.

The investigator is required to report Unanticipated Problems in accordance with the NTUH requirements.

Hong-Nerng Ho, M.D.
Chairman
Research Ethics Committee B

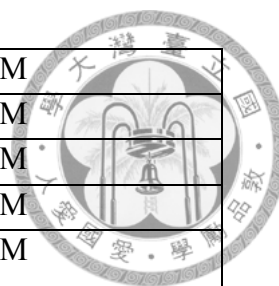
附錄四 藥品代碼、英文名稱、成份名稱



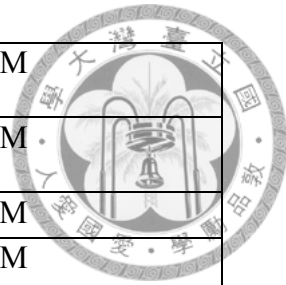
一、BZD 群安眠鎮靜

藥品代碼	英文名稱	成份名稱
A0022441G0	JINLUN TABLETS "CHINTENG"	DIAZEPAM
A000059100	DIAPIN TABLETS 2MG (DIAZEPAM)"PINE LAWER"	DIAZEPAM
A0000591G0	DIAPIN TABLETS 2MG (DIAZEPAM)"PINE LAWER"	DIAZEPAM
A000060100	DIAPIN TABLETS 5MG (DIAZEPAM) "PINE LAWER"	DIAZEPAM
A0000601G0	DIAPIN TABLETS 5MG (DIAZEPAM) "PINE LAWER"	DIAZEPAM
A000895100	TRANZEPAM TABLETS	DIAZEPAM
A001144100	GINBO TABLETS	DIAZEPAM
A001170100	VATIN TABLETS	DIAZEPAM
A001217100	DIAZEPAM TABLETS	DIAZEPAM
A001413100	VALISIN TABLETS	DIAZEPAM
A001646100	DIAZEPAM TABLETS "KINGDOM"	DIAZEPAM
A0016461G0	DIAZEPAM TABLETS	DIAZEPAM
A002244100	JINLUN TABLETS "CHINTENG"	DIAZEPAM
A002343100	THININ TABLETS "YU SHENG"	DIAZEPAM
A003301100	DIAZEPAM TABLETS 2MG (DIAZEPAM) "C.T."	DIAZEPAM
A003632100	ANLIN TABLETS "Y.S."	DIAZEPAM
A003828100	GINBO TABLETS 2MG	DIAZEPAM
A004122100	BAOGIN TABLETS 2MG "BOWLIN"	DIAZEPAM
A004441100	DEAN TABLETS 5MG "YUNG CHI"	DIAZEPAM
A004815100	DIAZEPAM TABLETS "ASTAR"	DIAZEPAM
A005135100	TZUCHUNAN TABLETS	DIAZEPAM
A006567100	DIAZEPAM TABLETS 5MG "F.S."	DIAZEPAM
A007563100	JINPINFAN TABLETS 5MG "M.S."	DIAZEPAM
A007564100	JINPINFAN TABLETS 2MG "M.S."	DIAZEPAM
A009496100	WALIN TABLETS 2MG	DIAZEPAM
A009991100	TOUFONG TABLETS 5MG "CHEN TA."	DIAZEPAM
A010256100	HUA PAM TABLETS "H.H."	DIAZEPAM
A010943100	RELAX TABLETS "SHINLON"	DIAZEPAM
A011132100	BAOGIN TABLETS 5MG "BOWLIN"	DIAZEPAM
A011788100	EDITIN TABLETS 2MG	DIAZEPAM

A011926100	COMFORT TABLETS 5MG	DIAZEPAM
A014194100	DIAZEPAM TABLETS "CHI SHENG"	DIAZEPAM
A015284100	DIAZEPAM TABLETS "C.I."	DIAZEPAM
A015290100	DIAZEPAM TABLETS 5MG "TA"	DIAZEPAM
A015984100	DIAZEPAM TABLETS 5MG "JEN SHENG"	DIAZEPAM
A016466100	COZEPAM TABLETS (DIAZEPAM) "P.J."	DIAZEPAM
A019141100	TENING TABLETS (DIAZEPAM) "C.H."	DIAZEPAM
A0195551G0	DIAZEPAM TABLETS "ROYAL"	DIAZEPAM
A020156100	DIAZEPAM TABLETS "C.I."	DIAZEPAM
A020738100	SOUDIPAN TABLETS (DIAZEPAM) "S.Y."	DIAZEPAM
A022036100	WINII TABLETS (DIAZEPAM) "WINSTON"	DIAZEPAM
A022128100	DIAZEPAM TABLETS "TAI YU"	DIAZEPAM
A023772100	DIAZEPAM TABLETS "KODAK"	DIAZEPAM
A024154100	SULIN TABLETS 5MG (DIAZEPAM) "ORIENTAL"	DIAZEPAM
A024395100	VANINE TABLETS (DIAZEPAM) "METRO"	DIAZEPAM
A025058100	VANCONIN TABLETS 2MG (DIAZEPAM) "VPP"	DIAZEPAM
A0250581G0	VANCONIN TABLETS 2MG (DIAZEPAM) "VPP"	DIAZEPAM
A025096100	DIAZEPAM TABLETS 2MG "H.C"	DIAZEPAM
A025131100	AZEPIN TABLETS 2MG (DIAZEPAM) "S.H."	DIAZEPAM
A027943100	VANCONIN TABLETS 5MG "VPP"	DIAZEPAM
A0279431G0	VANCONIN TABLETS 5MG "VPP"	DIAZEPAM
A029851100	GINGTOR TABLETS 5MG (DIAZEPAM) "HS"	DIAZEPAM
A030507100	DIAZEPAM TABLETS 2MG "YUNG SHIN"	DIAZEPAM
A0305071G0	DIAZEPAM TABLETS 2MG "YUNG SHIN"	DIAZEPAM
A030510100	DIAZEPAM TABLETS 5MG "YUNG SHIN"	DIAZEPAM
A033551100	DIAZEPAM TABLETS 2MG "SINPHAR"	DIAZEPAM
A033856100	DIAZEJIN TABLETS 5MG "C.T." (DIAZEPAM)	DIAZEPAM
A034851100	VALIUM TABLETS 5MG (DIAZEPAM)	DIAZEPAM
A034890100	VALIUM TABLETS 2MG (DIAZEPAM)	DIAZEPAM



A039979100	ANLIN TABLETS 5MG "EVEREST"(DIAZEPAM)	DIAZEPAM
A040516100	DIALIUM TABLETS 5MG (DIAZEPAM)"SHENG CHUN"	DIAZEPAM
A041062100	DERGINPIN TAB. 5MG	DIAZEPAM
A041638100	ANLIN TABLETS 2MG "EVEREST" (DIAZEPAM)	DIAZEPAM
A041906100	VANDRIN TABLETS 5MG	DIAZEPAM
A041907100	VANDRIN TABLETS 2MG	DIAZEPAM
A043683100	WINGENT TABLETS 2MG "WINSTON"	DIAZEPAM
AC00059100	DIAPIN TABLETS 2MG (DIAZEPAM)"PINE LAWER"	DIAZEPAM
AC000591G0	DIAPIN TABLETS 2MG (DIAZEPAM)"PINE LAWER"	DIAZEPAM
AC00060100	DIAPIN TABLETS 5MG (DIAZEPAM) "PINE LAWER"	DIAZEPAM
AC000601G0	DIAPIN TABLETS 5MG (DIAZEPAM) "PINE LAWER"	DIAZEPAM
AC00162100	SUYI TABLETS "HEALTH"	DIAZEPAM
AC04122100	BAOGIN TABLETS 2MG "BOWLIN"	DIAZEPAM
AC09614100	SUYI TABLETS 5MG "HEALTH"	DIAZEPAM
AC30507100	DIAZEPAM TABLETS 2MG "YUNG SHIN"	DIAZEPAM
AC305071G0	DIAZEPAM TABLETS 2MG "YUNG SHIN"	DIAZEPAM
AC30510100	DIAZEPAM TABLETS 5MG "YUNG SHIN"	DIAZEPAM
AC33551100	DIAZEPAM TABLETS 2MG "SINPHAR"	DIAZEPAM
B011075100	DIAZEPAM TABLETS 10MG	DIAZEPAM
N004517100	COLSIN TABLETS 2MG "F.Y."	DIAZEPAM
N004709100	BALIDIUM TABLETS 2MG	DIAZEPAM
N004875100	DIAPINE TABLETS 2MG "JOHNSON"	DIAZEPAM
N0048751G0	DIAPINE TABLETS 2MG "JOHNSON"	DIAZEPAM
N004975100	BALIDIUM TABLETS 5MG	DIAZEPAM
N005072100	BAYU TABLETS	DIAZEPAM
N0050721G0	BAYU TABLETS	DIAZEPAM
N005245100	COLSIN 5MG TABLETS "F.Y."	DIAZEPAM
N006186100	SINDILIUM TABLETS "H.L."	DIAZEPAM
N010468100	DUPIN TABLETS	DIAZEPAM
N0104681G0	DUPIN TABLETS	DIAZEPAM
N011798100	DIAZEPAM TABLETS 2MG "GOLDEN HORSE"	DIAZEPAM



N011984100	TALIUM TABLETS "PFOSHEN"	DIAZEPAM
N011996100	WHACHIN TABLETS	DIAZEPAM
N012594100	VANCOLIN TABLETS "N.W."	DIAZEPAM
N012914100	DIAPINE TABLETS 5MG "JOHNSON"	DIAZEPAM
N0129141G0	DIAPINE TABLETS 5MG "JOHNSON"	DIAZEPAM
N013344100	DIAZEPAN TABLETS 5MG "GOLDEN HORSE"	DIAZEPAM
N014312100	NEO ZINE TABLETS 2MG "SWISS"	DIAZEPAM
N0161401G0	DIAZEPAM TABLETS 5 MG "KINGDOM"	DIAZEPAM
NC04875100	DIAPINE TABLETS 2MG "JOHNSON"	DIAZEPAM
NC048751G0	DIAPINE TABLETS 2MG "JOHNSON"	DIAZEPAM
NC10468100	DUPIN TABLETS	DIAZEPAM
NC104681G0	DUPIN TABLETS	DIAZEPAM
NC12914100	DIAPINE TABLETS 5MG "JOHNSON"	DIAZEPAM
NC129141G0	DIAPINE TABLETS 5MG "JOHNSON"	DIAZEPAM
NC14312100	NEO ZINE TABLETS 2MG "SWISS"	DIAZEPAM
N004493100	LIVARIUM CAPSULES	CHLORDIAZEPOXIDE
N012934100	ROTOUZIN CAPSULES "S.C."	CHLORDIAZEPOXIDE
N014145100	LIBMIN	CHLORDIAZEPOXIDE
A001093100	SWUNDERPIN CAPSULES	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A002992100	SUIL CAPSULES "Y.S."	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A003622100	HONCALM CAPSULES	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A004703100	CHLORDIAZEPOXIDE HCL CAPSULES 10MG "VPP"	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A005228100	ZUNCHIN CAPSULES "DAU CHI"	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A008734100	E-CHUN CAPSULES "N.T."	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A014665100	CHLORDIAZEPOXIDE CAPSULES "PFOSHEN"	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A024193100	METOBRIUM CAPSULES (CHLORDIAZEPOXIDE HYDROCHLORIDE) "MOTRO"	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A029549100	SUGENT CAPSULES 10MG (CHLORDIAZEPOXIDE HYDROCHLORIDE)"M.T."	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A0295491G0	SUGENT CAPSULES 10MG (CHLORDIAZEPOXIDE HYDROCHLORIDE)"M.T."	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A033510100	RIBRIN CAPSULES 10MG "SINPHAR"	CHLORDIAZEPOXIDE

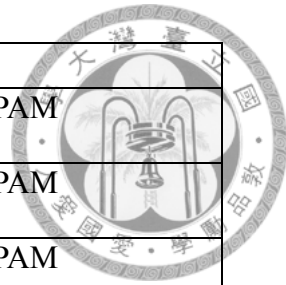
	(CHLORDIAZEPOXIDE HCL)	HCL
AC33510100	RIBRIN CAPSULES 10MG "SINPHAR" (CHLORDIAZEPOXIDE HCL)	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N000667100	ANTIN CAPSULES	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N001645100	LOMON CAPSULES	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N003239100	LIESE CAPSULES	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N005038100	DIPOXIDO CAPSULES "JOHNSON"	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N006310100	ANATEN CAPSULES 10MG "F.Y."	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N0063101G0	ANATEN CAPSULES 10MG "F.Y."	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N008384100	RINUL CAPSULES	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N008967100	BEBRIN CAPSULES	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N011759100	BALONMEN CAPSULES	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N013650100	LEPLIUM CAPSULES	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
NC05038100	DIPOXIDO CAPSULES "JOHNSON"	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
NC050381G0	DIPOXIDO CAPSULES "JOHNSON"	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A035426100	LIBRIUM S.C. TABLETS 5MG (CHLORDIAZEPOXIDE)	CHLORDIAZEPOXIDE
N002614100	LIBTIN S.C. TABLETS	CHLORDIAZEPOXIDE
N005039100	DIPOXIDO SUGAR COATED TABLETS "JOHNSON"	CHLORDIAZEPOXIDE
N005229100	ANATEN TABLETS 10MG "F.Y."	CHLORDIAZEPOXIDE
N0052291G0	ANATEN TABLETS 10MG "F.Y."	CHLORDIAZEPOXIDE
N006853100	ADJUST S.C. TABLETS	CHLORDIAZEPOXIDE
N012973100	POXIDE S.C. TABLETS	CHLORDIAZEPOXIDE
A001625100	LUMRIN S.C. TABLETS	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A005136100	BALAMIN S.C. TABLETS "JEN SHENG"	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A008839100	DERTIN S.C. TABLETS "YUNG CHI"	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A012445100	LIBITIM S.C. TABLETS 10MG "CHEN TA" (CHLORDIAZEPOXIDE)	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A013742100	CHLORDIAZEPOXIDE S.C. TABLETS "KODAK"	CHLORDIAZEPOXIDE HCL

A013767100	CHLOPERASTINE S.C. TABLETS "KODAK"	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A041032100	PINRIJIN S.C. TAB. 10MG	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N000094100	LIBULIN COATED TABLETS	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N001503100	TAE E S.C. TABLETS 5MG	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N004715100	LIVARIUM S.C. TABLETS	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N011224100	HONCALM S.C. TABLETS	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
NC01503100	TAE E S.C. TABLETS 5MG	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A001894100	SUMINCURDA TABLETS 10MG (CHLORDIAZEPOXIDE) "C.T."	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N000254100	LUMRIN TABLETS	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
N003432100	LIBUIU TABLETS	CHLORDIAZEPOXIDE HCL
A001532100	MEDAZIN CAPSULES 5MG	MEDAZEPAM
A002938100	MEDAZEPAM CAPSULES	MEDAZEPAM
A016434100	SUITIN CAPSULES (MEDAZEPAM) "K.B."	MEDAZEPAM
A021125100	MEDON CAPSULES (MEDAZEPAM) "F.S."	MEDAZEPAM
AC02938100	MEDAZEPAM CAPSULES	MEDAZEPAM
A014420100	DAZEPAM TABLETS "KODAK"	MEDAZEPAM
A018690100	MACEN TABLETS (MEDAZEPAM) "P.L."	MEDAZEPAM
A032488100	SEZEAM CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "S.L."	OXAZEPAM
A007157100	OXAPAM TABLETS	OXAZEPAM
A046145100	ALEPAN TABLETS 15MG	OXAZEPAM
A046746100	SELARS TABLETS 30MG "Y.Y."	OXAZEPAM
A048814100	OXAZE TABLETS	OXAZEPAM
AC48814100	OXAZE TABLETS	OXAZEPAM
B018425100	ALEPAM 15 TABLET	OXAZEPAM
B018426100	ALEPAM 30TABLET	OXAZEPAM
A032278100	CLOZENE CAPSULES 7.5MG (CLORAZEPATE) "WEIDAR"	CLORAZEPATE DIPOTASS
B016269100	TRANXENE 5MG CAPSULES	CLORAZEPATE DIPOTASS
B016270100	TRANXENE 10MG CAPSULES	CLORAZEPATE DIPOTASS

A019247100	SILENCE TABLETS "YUNG SHIN" (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
A0192471G0	SILENCE TABLETS "YUNG SHIN"(LORAZEPAM)	LORAZEPAM
A019495100	LORAZEPAM TABLETS 1MG "LITA"	LORAZEPAM
A019665100	LORAZEPAM TABLETS 0.5MG "LITA"	LORAZEPAM
A021495100	ATIPAM TABLETS (LORAZEPAM) "ROYAL"	LORAZEPAM
A0214951G0	ATIPAM TABLETS (LORAZEPAM) "ROYAL"	LORAZEPAM
A021726100	PADELIN TABLETS (LORAZEPAM) "PATRON"	LORAZEPAM
A022211100	STAPAM TABLETS (LORAZEPAM) "STANDARD"	LORAZEPAM
A022630100	WINTIN TABLETS (LORAZEPAM) "WINSTON"	LORAZEPAM
A0226301G0	WINTIN TABLETS (LORAZEPAM) "WINSTON"	LORAZEPAM
A022786100	SPOLIN TABLETS (LORAZEPAM) "H.H."	LORAZEPAM
A0227861G0	SPOLIN TABLETS (LORAZEPAM) "H.H."	LORAZEPAM
A022815100	LORAZEPAM TABLETS 0.5 MG "F.Y."	LORAZEPAM
A0228151G0	LORAZEPAM TABLETS 0.5 MG "F.Y."	LORAZEPAM
A022816100	LORAZIN TABLETS "JOHNSON" (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
A022819100	LORAZEPAM TABLETS 1 MG "F.Y."	LORAZEPAM
A0228191G0	LORAZEPAM TABLETS 1 MG "F.Y."."	LORAZEPAM
A023096100	ATILEN TABLETS (LORAZEPAM) "M.S."	LORAZEPAM
A023257100	FULETIN TABLETS	LORAZEPAM
A023342100	LORAT TABLETS (LORAZEPAM) "M.T."	LORAZEPAM
A023370100	ANZEPAM TABLETS 0.5MG (LORAZEPAM) "KINGDOM"	LORAZEPAM
A0233701G0	ANZEPAM TABLETS 0.5MG (LORAZEPAM) "KINGDOM"	LORAZEPAM
A023857100	LORAZEPAM TABLETS	LORAZEPAM
A024318100	LORAZEPAM TABLETS 2MG "F.S."	LORAZEPAM
A024384100	LORAZEPAM TABLETS 1MG	LORAZEPAM
A0243841G0	LORAZEPAM TABLETS 1MG	LORAZEPAM
A024463100	ANXIEDIN TABLETS 0.5MG (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
A0244631G0	ANXIEDIN TABLETS 0.5MG (LORAZEPAM)	LORAZEPAM

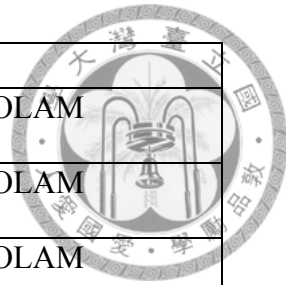
A024885100	ANXIEDIN TABLETS 1MG (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
A0248851G0	ANXIEDIN TABLETS 1MG (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
A024943100	LORAPAM TABLETS 1MG (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
A025118100	NEUROPAM TABLETS 2MG (LORAZEPAM) "PANBIOTIC"	LORAZEPAM
A0251181G0	NEUROPAM TABLETS 2MG (LORAZEPAM) "PANBIOTIC"	LORAZEPAM
A025556100	LORAZEPAM TABLETS 1MG "C.S."	LORAZEPAM
A025586100	LORAZEPAM TABLETS 1MG "C.H."	LORAZEPAM
A025589100	LORAZEPAM TABLETS 1MG "CHEN TA"	LORAZEPAM
A025610100	LORAZEPAM TABLETS 1MG "S.Y."	LORAZEPAM
A027436100	LOPAM TABLETS 1MG (LORAZEPAM) "WEIDAR"	LORAZEPAM
A027849100	LOWEN TABLETS 0.5MG (LORAZEPAM) "C.C.P."	LORAZEPAM
A0278491G0	LOWEN TABLETS 0.5MG (LORAZEPAM) "C.C.P."	LORAZEPAM
A030933100	LORILSU TABLET (LORAZEPAM) "TON SIN"	LORAZEPAM
A033929100	LARPAM TABLETS 2MG (LORAZEPAM) "S.D."	LORAZEPAM
A0339291G0	LARPAM TABLETS 2MG (LORAZEPAM) "S.D."	LORAZEPAM
A037792100	LORPIN TABLETS 2MG (LORAZEPAM) "TAI YU"	LORAZEPAM
A038025100	ATIZEPAM TABLETS 0.5MG "P.J." (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
A039567100	KOLININ TABLETS 1MG (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
A039651100	KOLININ TABLETS 2MG (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
A041292100	EUROPAM TAB. 1MG	LORAZEPAM
A041487100	NEUROPAM TABLETS 0.5MG	LORAZEPAM
A042973100	ARAMIN TABLETS 2.5MG "Y.C." (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
A048682100	ANXIEDIN TABLETS 2 MG (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
A0486821G0	ANXIEDIN TABLETS 2 MG (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
A049367100	PADELIN TABLETS "PATRON" (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
AC19247100	SILENCE TABLETS "YUNG SHIN"	LORAZEPAM

	(LORAZEPAM)	
AC192471G0	SILENCE TABLETS "YUNG SHIN"(LORAZEPAM)	LORAZEPAM
AC22211100	STAPAM TABLETS (LORAZEPAM) "STANDARD"	LORAZEPAM
AC222111G0	STAPAM TABLETS (LORAZEPAM) "STANDARD"	LORAZEPAM
AC22786100	SPOLIN TABLETS (LORAZEPAM) "H.H."	LORAZEPAM
AC227861G0	SPOLIN TABLETS (LORAZEPAM) "H.H."	LORAZEPAM
AC22816100	LORAZIN TABLETS "JOHNSON" (LORAZEPAM)	LORAZEPAM
AC27849100	LOWEN TABLETS 0.5MG (LORAZEPAM) "C.C.P."	LORAZEPAM
AC278491G0	LOWEN TABLETS 0.5MG (LORAZEPAM) "C.C.P."	LORAZEPAM
B013129100	LORAZEPAM TABLETS 1MG	LORAZEPAM
B013131100	LORAZEPAM TABLETS 2.5MG	LORAZEPAM
B015496100	SANTIVAN TABLETS	LORAZEPAM
B015497100	SANZEPAM TABLETS	LORAZEPAM
B015809100	LORAZEPAM TABLETS 1.0 "TOWA"	LORAZEPAM
B018741100	ATIVAN TABLETS 0.5MG	LORAZEPAM
B0187411G0	ATIVAN TABLETS 0.5MG	LORAZEPAM
B018752100	ATIVAN TABLETS 1MG	LORAZEPAM
B018753100	ATIVAN TABLETS 2MG	LORAZEPAM
B020919100	LORAZEPAM 2MG TABLETS	LORAZEPAM
B020920100	LORAZEPAM 0.5MG TABLETS	LORAZEPAM
B020921100	LORAZEPAM 1MG TABLETS	LORAZEPAM
B022887100	ATIVAN TABLETS 2MG	LORAZEPAM
B022888100	ATIVAN TABLETS 1MG	LORAZEPAM
B016823100	COMPENDIUM 3MG CAPSULES	BROMAZEPAM
A026079100	BROMAZIN TABLETS 6MG (BROMAZEPAM)	BROMAZEPAM
A026080100	BROMAZIN TABLETS 3MG (BROMAZEPAM)	BROMAZEPAM
A029372100	SELITAN TABLETS 2MG (BROMAZEPAM)	BROMAZEPAM
A029503100	BROPAN TABLETS 3MG "GENTLE" (BROMAZEPAM)	BROMAZEPAM
A030618100	BROMAZAEPAM TABLETS (BROMAZEPAM)	BROMAZEPAM
A034846100	LEXOTAN TABLETS 6MG (BROMAZEPAM)	BROMAZEPAM



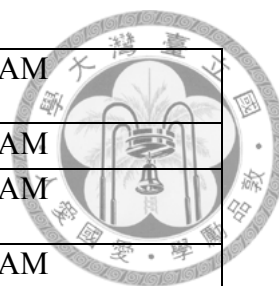
A034848100	LEXOTAN TABLETS 3MG (BROMAZEPAM)	BROMAZEPAM
A034849100	LEXOTAN TABLETS 1.5MG (BROMAZEPAM)	BROMAZEPAM
A035461100	LOTAN TABLETS 3MG (BROMAZEPAM) "N.W."	BROMAZEPAM
A036542100	CULIUM TABLET 3MG "CURIE" (BROMAZEAM)	BROMAZEPAM
A038076100	BENZU TABLETS 3MG (BROMAZEPAM) "CHINTENG"	BROMAZEPAM
A0380761G0	BENZU TABLETS 3MG (BROMAZEPAM) "CHINTENG"	BROMAZEPAM
A049992100	BROPAN TABLETS 1.5MG	BROMAZEPAM
AC26079100	BROMAZIN TABLETS 6MG (BROMAZEPAM)	BROMAZEPAM
AC26080100	BROMAZIN TABLETS 3MG (BROMAZEPAM)	BROMAZEPAM
AC260801G0	BROMAZIN TABLETS 3MG "JOHNSON"(BROMAZEPAM)	BROMAZEPAM
AC29503100	BROPAN TABLETS 3MG "GENTLE" (BROMAZEPAM)	BROMAZEPAM
AC49992100	BROPAN TABLETS 1.5MG	BROMAZEPAM
B004457100	LEXOTAN TABLETS 3MG	BROMAZEPAM
B0044571G0	LEXOTAN TABLETS 3MG	BROMAZEPAM
B004459100	LEXOTAN TABLETS 1.5MG	BROMAZEPAM
B0044591G0	LEXOTAN TABLETS 1.5MG	BROMAZEPAM
B013409100	AKAMON TABLETS 3MG	BROMAZEPAM
B0134091G0	AKAMON TABLETS 3MG	BROMAZEPAM
B021154100	AKAMON TABLETS 6MG	BROMAZEPAM
A019255100	FRISIUM TABLETS 5MG (CLOBAZAM)	CLOBAZAM
B023071100	FRISIUM TABLET 10MG	CLOBAZAM
B017397100	TREPIDAN TABLETS	PRAZEPAM
B0216981G0	XANAX XR EXTENDED-RELEASE TABLETS 0.5MG	ALPRAZOLAM
A041465100	KINAX TAB. 1MG "KINGDOM"(ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
A042514100	GENDERGIN TABLETS 0.5MG (ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
A0425141G0	GENDERGIN TABLET 0.5MG (ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
A042537100	AMPRAZO TABLETS 0.5MG	ALPRAZOLAM
A0425371G0	AMPRAZO TABLETS 0.5 MG (ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
A042686100	KINAX TABLETS 0.5MG	ALPRAZOLAM

	"KINGDOM"(ALPRAZOLAM)	
A0426861G0	KINAX TABLETS 0.5MG "KINGDOM"(ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
A042948100	GENDERGIN TABLET 0.25MG (ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
A0429481G0	GENDERGIN TABLET 0.26MG (ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
A044546100	VANIPEN TABLETS 0.5MG	ALPRAZOLAM
A0445461G0	VANIPEN TABLETS 0.5MG	ALPRAZOLAM
A044685100	ALPRALINE TABLETS 0.5MG "S.T"	ALPRAZOLAM
A0446851G0	ALPRALINE TABLETS 0.5MG "S.T"	ALPRAZOLAM
A045070100	"U-CHU" APRAZO TABLETS 0.5MG (ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
A0450701G0	"U-CHU" APRAZO TABLETS 0.5MG (ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
A047961100	Alpragin Tablets 2mg	ALPRAZOLAM
A049854100	ALPRAGIN TABLETS 1.0 MG	ALPRAZOLAM
AC42514100	GENDERGIN TABLETS 0.5MG (ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
AC425141G0	GENDERGIN TABLET 0.5MG (ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
AC42948100	GENDERGIN TABLET 0.25MG (ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
AC429481G0	GENDERGIN TABLET 0.25MG (ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
AC44546100	VANIPEN TABLETS 0.5MG	ALPRAZOLAM
AC445461G0	VANIPEN TABLETS 0.5MG	ALPRAZOLAM
AC45070100	"U-CHU" APRAZO TABLETS 0.5MG (ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
AC450701G0	"U-CHU" APRAZO TABLETS 0.5MG (ALPRAZOLAM)	ALPRAZOLAM
AC47961100	Alpragin Tablets 2mg	ALPRAZOLAM
AC49854100	ALPRAGIN TABLETS 1.0 MG	ALPRAZOLAM
B020640100	ALPROX 0.5MG TABLETS	ALPRAZOLAM
B021033100	KALMA TABLETS 0.50MG	ALPRAZOLAM
B021034100	KALMA TABLETS 1MG	ALPRAZOLAM
B021035100	KALMA TABLETS 0.25MG	ALPRAZOLAM
B021140100	XANAX TABLETS 0.5MG	ALPRAZOLAM
B0211401G0	XANAX TABLETS 0.5MG	ALPRAZOLAM
B021234100	XANAX TABLETS 0.25MG	ALPRAZOLAM
B0212341G0	XANAX TABLETS 0.25MG	ALPRAZOLAM
A055108100	NARGIN F.C. TABLETS 5MG	NORDAZEPAM
AC55108100	NARGIN F.C. TABLETS 5MG	NORDAZEPAM

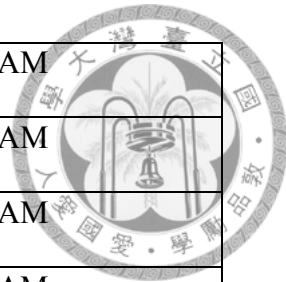


B016477100	CALMDAY 5MG,SUGAR COATED TABLETS	NORDAZEPAM
A037379100	SEDEPAM TABLETS 0.25MG "S.S.P."(FLUDIAZEPAM)	FLUDIAZEPAM
A037577100	ERA TABLET 0.25MG "T.T.Y." (FLUDIAZEPAM)	FLUDIAZEPAM
A041519100	FLUPINE TABLETS 0.25MG "JOHNSON" (FLUDIAZEPAM)	FLUDIAZEPAM
A042657100	PINFAN TABLETS 0.25MG "M.S." (FLUDIAZEPAM)	FLUDIAZEPAM
A046729100	FLUPAM TABLETS 0.25MG	FLUDIAZEPAM
A048071100	Erin Tablets 0.25 mg	FLUDIAZEPAM
AB37577100	ERA TABLET 0.25MG "T.T.Y." (FLUDIAZEPAM)	FLUDIAZEPAM
AB41519100	FLUPINE TABLETS 0.25MG "JOHNSON" (FLUDIAZEPAM)	FLUDIAZEPAM
AC42657100	PINFAN TABLETS 0.25MG "M.S." (FLUDIAZEPAM)	FLUDIAZEPAM
AC46729100	FLUPAM TABLETS 0.25MG	FLUDIAZEPAM
B009391100	ERISPAN TABLETS 0.25MG	FLUDIAZEPAM
B019866100	SEPAZON TABLETS 1MG	CLOXAZOLAM
B020363100	SEPAZON TABLETS 2MG	CLOXAZOLAM
A025623100	LOVAMIN TABLETS 1MG (LORAZEPAM) "T.F."	LORAZEPAM
A027082100	SECORIN CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "STANDARD"	OXAZOLAM
A0270821G0	SECORIN CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "STANDARD"	OXAZOLAM
A029476100	LUTIN R CAPSULES 10MG (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
A0294761G0	LUTIN R CAPSULES 10MG (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
A029551100	YUPIN CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "YU SHENG"	OXAZOLAM
A029576100	SERELAM CAPSULES 10MG (OXAZOLAM)"WEIDAR"	OXAZOLAM
A031064100	LIDERJIN CAPSULES 10MG(OXAZOLAM)"C.M."	OXAZOLAM
A031295100	SEANTO CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "KOJAR"	OXAZOLAM
A0312951G0	SEANTO CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "KOJAR"	OXAZOLAM
A032380100	TERLAM CAPSULE 10MG (OXAZOLAM) "YUNG SINE"	OXAZOLAM
A033123100	SEZOLAM CAPSULE 10MG (OXAZOLAM)"CURIE"	OXAZOLAM

A033220100	ACTIRIN CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "Y.C."	OXAZOLAM
A033433100	SINSULIN CAPSULES 10MG "ASTAR"	OXAZOLAM
A034171100	FOAN CAPSULES 10MG "S.C" (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
A0341711G0	FOAN CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "S.C"	OXAZOLAM
A034589100	SERELAM CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "N.W."	OXAZOLAM
A034968100	SEROLIN CAPSULES 10MG (OXAZOLAM)"W.P."	OXAZOLAM
A034969100	SERECIN CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "YY"	OXAZOLAM
A035256100	SULNINE CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "EVEREST"	OXAZOLAM
A0352561G0	SULNINE CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "EVEREST"	OXAZOLAM
A037507100	SENELINE CAP.	OXAZOLAM
A037680100	ANLIN CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "CHINTENG"	OXAZOLAM
A0376801G0	ANLIN CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "CHINTENG"	OXAZOLAM
A039603100	OXAZONOL CAPSULE 10MG "SHENG CHUN"[OXAZOLAM]	OXAZOLAM
A040535100	OXALINE CAP. 10MG	OXAZOLAM
A043162100	SERENAL CAPSULES 10MG (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
A0431621G0	SERENAL CAPSULES 10MG (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
AB27082100	SECORIN CAPSULES 10MG "STANDARD"(OXAZOLAM)	OXAZOLAM
AB270821G0	SECORIN CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "STANDARD"	OXAZOLAM
AC27082100	SECORIN CAPSULES 10MG "STANDARD"(OXAZOLAM)	OXAZOLAM
AC270821G0	SECORIN CAPSULES 10MG (OXAZOLAM) "STANDARD"	OXAZOLAM
AC29476100	LUTIN R CAPSULES 10MG (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
AC294761G0	LUTIN R CAPSULES 10MG (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
AC34171100	FOAN CAPSULES 10MG "S.C" (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
B020395100	SERENAL CAPSULES 10MG	OXAZOLAM
A028649100	SECORIN S.C.TABLET 10MG (OXAZOLAM)"STANDARD"	OXAZOLAM



A0286491G0	SECORIN S.C.TABLET 10MG (OXAZOLAM)"STANDARD"	OXAZOLAM
A032116100	SERENIN S.C. TABLETS 10MG (OXAZOLAM) "PFOSHEN"	OXAZOLAM
A043211100	SERENAL TABLETS 10MG (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
A0432111G0	SERENAL TABLETS 10MG (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
AB28649100	SECORIN S.C.TABLET 10MG "STANDARD" (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
AB286491G0	SECORIN S.C.TABLET 10MG "STANDARD" (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
AC28649100	SECORIN S.C.TABLET 10MG "STANDARD" (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
AC286491G0	SECORIN S.C.TABLET 10MG "STANDARD" (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
B020377100	SERENAL TABLETS 10MG	OXAZOLAM
A029251100	SERENIN TABLETS 10MG "S.T." (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
A031515100	ELININ TABLETS 20MG (OXAZOLAM) "R.T."	OXAZOLAM
A032924100	SILENAL TABLETS 20MG (OXAZOLAM) "AND"	OXAZOLAM
A035235100	SEROL TABLETS 20MG (OXAZOLAM) "KOJAR"	OXAZOLAM
A038315100	OXALAM TABLETS 20MG (OXAZOLAM) "H.S."	OXAZOLAM
A039896100	SINSULIN TABLETS 10MG "ASTAR"	OXAZOLAM
A0398961G0	SINSULIN TABLETS 10MG "ASTAR"	OXAZOLAM
A039947100	SINSULIN TABLETS 20MG "ASTAR"	OXAZOLAM
A041974100	POLINSU TABLET 10MG (OXAZOLAM)	OXAZOLAM
B021867100	ALEPAM TABLETS 10MG	OXAZOLAM
A029511100	MANLSUN CAPSULES 30MG (FLURAZEPAM)	FLURAZEPAM (HCL)
A034511100	LISUMEN CAPSULES 30MG "ASTAR"	FLURAZEPAM HCL
A036677100	DALMADORM CAPSULES 30MG (FLURAZEPAM)	FLURAZEPAM HCL
A036679100	DALMADORM CAPSULES 15MG (FLURAZEPAM)	FLURAZEPAM HCL
A042222100	SYNDOMAN CAP. 30MG	FLURAZEPAM HCL
A042227100	SYNDOMAN CAP. 15MG	FLURAZEPAM HCL
A042859100	PANMOMEL CAPSULE 30MG	FLURAZEPAM HCL
A043079100	DALPAM CAPSULE 30MG (FLURAZEPAM)	FLURAZEPAM HCL



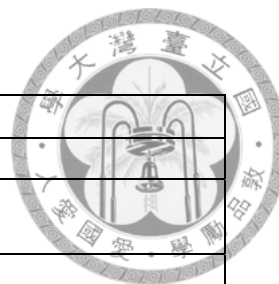
A043949100	VENSI CAPSULES	FLURAZEPAM HCL
B010679100	FLUNOX 30MG	FLURAZEPAM HCL
B010680100	FLUNOX 15MG	FLURAZEPAM HCL
N002622100	EASY SLEEP CAPSULES	NITRAZEPAM
N005850100	MINGARON CAPSULES "H.L."	NITRAZEPAM
A004817100	TORCOL TABLETS "Y.S."	NITRAZEPAM
A012337100	SLEEPIN TABLETS "C.R."	NITRAZEPAM
A014642100	NITROZEPAM TABLETS	NITRAZEPAM
A015684100	NITRAZEPAM TABLETS "PFOSHEN"	NITRAZEPAM
A019579100	LIMIN TABLETS (NITRAZEPAM) "YU SHENG"	NITRAZEPAM
A020616100	NITRAZE TABLETS (NITRAZEPAM) "S.C."	NITRAZEPAM
A022781100	ANMINING TABLETS (NITRAZEPAM) "H.A."	NITRAZEPAM
A032161100	SOURIREE ENISOMNIA TABLETS 5MG	NITRAZEPAM
A033171100	ANSWET TABLETS 5MG (NITRAZEPAM) "Y.C."	NITRAZEPAM
A033855100	MUDAMIN TABLETS 5MG (NITRAZEPAM) "C.T."	NITRAZEPAM
A034889100	MOGADON TABLETS 5MG (NITRAZEPAM)	NITRAZEPAM
A036252100	NITRAZEPAM TABLETS 5MG "ASTAR"	NITRAZEPAM
A042950100	SHANY-NZP TABLETS 5MG "H.S." (NITRAZEPAM)	NITRAZEPAM
B019167100	ALODORM 5MG TABLETS	NITRAZEPAM
B021038100	NITRAZEPARM	NITRAZEPAM
N003676100	SLEEPIN TABLETS "JOHNSON"	NITRAZEPAM
N004516100	SLEEP TABLETS 5MG "F.Y."	NITRAZEPAM
N0045161G0	SLEEP TABLETS 5MG "F.Y."	NITRAZEPAM
N005448100	NITROM TABLETS 5MG	NITRAZEPAM
N006159100	AN-SLEEPER TABLETS "S.C."	NITRAZEPAM
N010926100	SLEEP TABLETS	NITRAZEPAM
N012092100	OSMIN TABLETS	NITRAZEPAM
N012145100	NETALON TABLETS	NITRAZEPAM
N012714100	DOMISUI-N TABLETS 5MG "CBC"	NITRAZEPAM
N013071100	SUSUI TABLETS	NITRAZEPAM
N013754100	SLOMIN TABLETS	NITRAZEPAM
NC03676100	SLEEPIN TABLETS "JOHNSON"	NITRAZEPAM
A037705209	FLUNEPAN INJ 2MG/ML	FLUNITRAZEPAM

A045779100	MODIPANOL F.C TABLETS 1MG "SWISS"	FLUNITRAZEPAM
B007523100	ROHYPNOL TABLETS 1MG	FLUNITRAZEPAM
B011293100	ABSINT CAPSULES	FLUNITRAZEPAM
A032265100	FLUNEPAN TABLE 2MG (FLUNITRAZEPAM) "PANBIOTIN"	FLUNITRAZEPAM
A032460100	CINHO TABLETS 2MG (FLUNITRAZEPAM)	FLUNITRAZEPAM
A037997100	MODIPANOL TABLET 2MG "SWISS"(FLUNITRAZEPAM)	FLUNITRAZEPAM
A038510100	SUME TABLETS 2MG	FLUNITRAZEPAM
A038612100	AN LIN TABLETS 2MG (FLUNITRAZEPAM)	FLUNITRAZEPAM
A040148100	FLUZEPAM TABLETS 2MG (FLUNITRAZEPAM)	FLUNITRAZEPAM
A042869100	FLUNEPAN TABLETS 1MG "PANBIOTIC" (FLUNITRAZEPAM)	FLUNITRAZEPAM
A043806100	MODIPANOL TABLETS 1MG "SWISS"	FLUNITRAZEPAM
A048472100	Fallep Tablets 2mg	FLUNITRAZEPAM
A049855100	FLUMAIN TABLETS 2MG" ASTAR"	FLUNITRAZEPAM
AC40148100	FLUZEPAM TABLETS 2MG (FLUNITRAZEPAM)	FLUNITRAZEPAM
B016827100	VALSERA TABLETS	FLUNITRAZEPAM
B017036100	HYPNODORM TABLETS 2MG	FLUNITRAZEPAM
B021392100	ANXIPAN-2 TABLETS	FLUNITRAZEPAM
B021408100	ANXIPAN~1 TABLETS	FLUNITRAZEPAM
B022182100	FLUNI OPT TAB. 2MG	FLUNITRAZEPAM
B023099100	ANXIPAN-2 TAB.	FLUNITRAZEPAM
A012458100	EURODIN TABLETS 2MG	ESTAZOLAM
A0124581G0	EURODIN TABLETS 2MG	ESTAZOLAM
A042646100	ESZO TABLETS 2MG (ESTAZOLAM)"S.T."	ESTAZOLAM
A047306100	ESLAM TABLETS 1MG "JOHNSON"	ESTAZOLAM
AC47306100	ESLAM TABLETS 1MG "JOHNSON"	ESTAZOLAM
A027474100	TRIALAM TABLETS 0.25MG (TRIAZOLAM) "H.S."	TRIAZOLAM
A028149100	TITALAM TABLETS 0.25MG (TRIAZOLAM)	TRIAZOLAM
A031054100	ARRING TABLETS 0.25MG (TRIAZOLAM)	TRIAZOLAM
A031528100	SUCHINGMIEN TABLETS 0.25MG (TRIAZOLAM) "TON SIN"	TRIAZOLAM
A032042100	TRIALAM TABLETS 0.25MG (TRIAZOLAM) "WEIDER"	TRIAZOLAM

A032803100	SLEEPING-DEPOT 0.25MG (TRIAZOLAM) "JINUP"	TRIAZOLAM
A033390100	SOMILIN TABLETS 0.25MG (TRIAZOLAM)"KOJAR"	TRIAZOLAM
A033959100	DROWSY TABLETS 0.25MG "H.S"	TRIAZOLAM
A034310100	DERMIN TABLETS 0.25MG (TRIAZOLAM) "ROOT"	TRIAZOLAM
A034896100	LIME TABLETS 0.25MG (TRIAZOLAM) "H.S."	TRIAZOLAM
A034952100	HAUANMIN TABLETS 0.25MG (TRIAZOLAM)"CHIN TENG"	TRIAZOLAM
AC31054100	ARRING TABLETS 0.25MG (TRIAZOLAM)	TRIAZOLAM
AC310541G0	ARRING TABLETS 0.25MG (TRIAZOLAM)	TRIAZOLAM
AC33959100	DROWSY TABLETS 0.25MG "H.S"	TRIAZOLAM
B021726100	HALCION TABLETS 0.25MG	TRIAZOLAM
B0217261G0	HALCION TABLETS 0.25MG	TRIAZOLAM
A035785100	ZOMIN TABLET 1MG "T.T.Y." (LORMETAZEPAM)	LORMETAZEPAM
B018744100	LORAMET TABLETS 1MG	LORMETAZEPAM
B022845100	LORAMET TABLETS 1MG	LORMETAZEPAM
A035002100	DORMICUM F.C. TABLETS 7.5MG (MIDAZOLAM)	MIDAZOLAM
B017577100	DORMICUM 'ROCHE' FILM-COATED	MIDAZOLAM
A031205100	LENDORMIN TABLETS 250MCG	BROTIZOLAM
B025713100	LENDORMIN 0.25MG TABLETS	BROTIZOLAM
A045829100	LAVOL TABLETS 3MG	NIMETAZEPAM
A045892100	LAVOL TABLETS 5MG	NIMETAZEPAM
A046068100	SUNIME TABLETS 5MG "EVERESR"	NIMETAZEPAM
AC45829100	LAVOL TABLETS 3MG	NIMETAZEPAM
AC45892100	LAVOL TABLETS 5MG	NIMETAZEPAM
B013393100	ERIMIN TABLETS 5MG	NIMETAZEPAM

二、Non-BZDs

藥品代碼	藥品名稱(英文)	成分
A043460100	GENCLONE F.C.T. 7.5MG	ZOPICLONE
A046013100	ZOLON FILM COATED TABLETS 7.5MG(ZOPICLONE)	ZOPICLONE
A048325100	UNICLONE F.C TABLETS 7.5MG "UNION"	ZOPICLONE
A049054100	ZOMIANNE F.C. TABLETS 7.5 MG	ZOPICLONE
AC43460100	GENCLONE F.C.T. 7.5MG	ZOPICLONE
B018158100	IMOVANE TABLETS 7.5MG	ZOPICLONE
B023592100	INSOPIN TAB. 7.5MG	ZOPICLONE
B023921100	PMS-ZOPICLONE 7.5MG TABLETS	ZOPICLONE
B024626100	APO-ZOPICLONE TABLETS 7.5MG	ZOPICLONE
A055965100	ZOLMIN CAPSULES 5MG“C.H.”	ZALEPLON
A049953100	SOANDINE CAPSULES 5MG	ZALEPLON
A049960100	JALUMEN CAPSULES 5 MG	ZALEPLON
A050105100	DEMARE CAPSULES 5MG	ZALEPLON
AC50105100	DEMARE CAPSULES 5MG	ZALEPLON
A050339100	ZALE CAPSULES 10MG	ZALEPLON
AC49166100	ONSLEEP CAPSULES 10MG “STANDARD”(ZALEPLON)	ZALEPLON
AC49423100	SONAPLON CAPSULES 10MG "D.T"	ZALEPLON
AC49667100	DEMARE CAPSULES 10 MG	ZALEPLON
A049084100	SOTALON CAPSULES 10MG	ZALEPLON
A049166100	ONSLEEP CAPSULES 10MG “STANDARD”(ZALEPLON)	ZALEPLON
A049423100	SONAPLON CAPSULES 10MG "D.T"	ZALEPLON
A049424100	JALUMEN CAPSULES 10MG	ZALEPLON
A049425100	SONIMAX CAPSULES 10MG	ZALEPLON
A049667100	DEMARE CAPSULES 10 MG	ZALEPLON
A049812100	SOLMIN CAPSULES 10MG“C.H.”	ZALEPLON



三、ZOLPIDEM 類



藥品代碼	藥品名稱(英文)	成分
A044463100	SEMI-NAX F.C. TAB. 10MG "D.T"	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
A044605100	ZOLNOX F.C. TAB. 10MG	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
A044684100	ZOLMAN F.C. TAB. 10MG "S.C"	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
A044826100	ZOPIDEM F.C. TABLETS 10MG "STANDARD"	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
A045018100	STIMIN F.C. TAB. 10MG "N.W"	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
A045147100	ZOPIM F.C TAB. 10MG	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
A045155100	ZOLDOX F.C. TAB. 10MG "WEIDAR"	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
A045279100	"U-CHU" ZODEM TABLETS 10MG	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
A045752100	SLEEPMAN TABLETS	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
A046255100	ZOLPI F.C TABLETS 10MG	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
A046491100	ZORIMIN F.C. TABLETS 10MG	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
A046563100	ZIPSOON F.C. TABLETS 10MG	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
A049217100	ZODENOX FILM COATED TABLETS 10MG"YUNG SHIN"	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
A049666100	RAPNOTIC F.C. TABLETS 10MG "H.S."	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
AC44463100	SEMI-NAX F.C. TAB. 10MG "D.T"	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
AC44684100	ZOLMAN F.C. TAB. 10MG "S.C"	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
AC44826100	ZOPIDEM F.C. TABLETS 10MG "STANDARD"	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
AC45279100	"U-CHU" ZODEM TABLETS 10MG	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
AC46255100	ZOLPI F.C TABLETS 10MG	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
AC46563100	ZIPSOON F.C. TABLETS 10MG	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
AC49217100	ZODENOX FILM COATED TABLETS 10MG"YUNG SHIN"	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
AC49666100	RAPNOTIC F.C. TABLETS 10MG "H.S."	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
AC57306100	ZOLPIDEM F.C. TABLETS 10MG "CYH"	ZOLPIDEM TARTRATE
B021531100	STILNOX F.C. TAB. 10MG	ZOLPIDEM TARTRATE
B023735100	ZOLDEM 10 F.C. TAB.	ZOLPIDEM HEMITARTRATE
B024677100	STILNOX CR TABLET 6.25 MG	ZOLPIDEM TARTRATE
B024958100	DACTIVE 10 TABLETS	ZOLPIDEM HEMITARTRATE