國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy
College of Medicine
National Taiwan University

Master Thesis

磺醯尿素類對第二型糖尿病人心臟血管風險之探討:以全民健康保險資料庫為材料之藥物流行病學研究

The Effect of Sulfonylureas on the Cardiovascular Risk of Patients with Type II Diabetes Mellitus: a Pharmacoepidemiological Study Based on National Health Insurance Research Database

吳怡霆
Yi-ting Wu

指導教授：高純琇 博士
Advisor: Churn-Shiouh Gau, Ph.D.

中華民國九十八年七月

July, 2009

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

磺醯尿素類對第二型糖尿病病人心臟血管風險之探討：

以全民健康保險資料庫為材料之藥物流行病學研究

The Effect of Sulfonylureas on the Cardiovascular Risk of Patients with Type Ii Diabetes：a Pharmacoepidemiological Study Based on National Health Insurance Research Database

本論文係吳怡霆君（R96451009）在國立臺灣大學臨床藥學研究所完成之碩士學位論文，於民國 98 年 7 月 23 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：

（簽名）

（指導教授）

所長：（簽名）

謝辭

當我寫下這段文字時，意味著這本論文的完成，也替人生下一個階段揭開了序幕。然而，這本論文絕非單憑我一己之力就能夠順利完成，這將近三百多天的過程搭載著千萬份幫助與期許，對這些生命中的貴人，在此我將致上最高的謝意！

首先，我必須要感謝的是我的指導教授，高純琇老師。老師平常日理萬機，對於學生的指導卻始終不曾停歇。每一次的會談，都讓我的研究設計能夠走在適當的方向上，並且讓我茅塞頓開突破瓶頸。而在論文初稿的修改，老師更是不餘遺力，即使出差休假仍然帶著我們的稿件。謝謝高淑芬醫師、林美淑學姐與黃文鴻老師撥空參予我的口試，口試中的問題與意見都相當寶貴，也是我後續可以思考的方向。此外，感謝胡賦強老師與鈴珠學姐，在研究設計與研究方法、統計程式的撰寫提供了大力的幫助，沒有你們的幫助這本論文將無法完成。

另外，在我研究過程中給予最多細節上的建議非怡琇學姐莫屬，學姐的經驗和統計程式的寫法，都是在我剛開始進行研究時最可靠的助力，讓我能夠很快步上軌道，並且避開了許多易犯的錯誤。而學姐開朗的個性帶給我們的歡樂也是不由分說的，有學姐在讓我們前半段的研究生活增添了許多色彩。而研究生活的好夥伴秋甫，謝謝你在過程中聽我抱怨、與我討論程式、互相支援生活上的瑣碎事情、並且分享許多輕鬆歡樂的時光，這段一起在實驗室熬夜的日子是生命中難忘的回憶，祝你未來也一切順利。而宥恩和佳倩，謝謝你們在生活上的所有協助與閒暇時一起聊天聊八卦，讓我們能夠專心進行研究並且偶爾也能夠放鬆心情。此外，謝謝季儒和宛樺常常和我們討論研究與統計的問題，還不時來我們家探望我們，紓解了生活的壓力。當然還有這兩年來一起念臨藥所的好同學們，謝謝妳們包容我這紅花中的綠葉，能跟妳們這些優秀的同學一起學習是我的榮幸！

謝謝大學時代的狐群狗黨們，雖然大家都很忙，但偶爾還是能一起運動、聚餐，跟你們相處時的歡笑讓我暫時忘記研究的壓力，尤其是偉哲不時捎來的關心。此外，在學生生涯暫告結束之時，我要謝謝生命中啟蒙我的王月娥老師，跟著老師學習的三年，讓我學會用較高的標準要求自己並且不輕易對自己妥協，這始終是我人生的行事準則。

當然要感謝育慧，雖然你不了解我的研究內容，但有你的陪伴與聽我訴苦，是支持我繼續前行的動力，讓我一點也不感到孤獨。還有育慧的家人，在我每次造訪給予的豐盛款待，並且關心我的研究與生活，對我視如己出，真的非常謝謝你們！ 最後我要感謝的是在我成長過程中最支持我的爸爸、媽媽，謝謝你們的鼓勵並且總是以我為優先，讓我能夠專心進行學業而不必擔心其他事情。而哥哥與大嫂，在成長過程中給予我生活中許多支援，也包容我的不懂事，謝謝你們。

要感謝的人還有太多太多，謝謝大家有形與無形的幫助與支持，我永遠謹記在心，希望將這本論文獻給你們以表達我無限的謝意！

中文摘要

研究背景　心肌梗塞等大血管病變是第二型糖尿病患的主要死因。1970 年代的 Uiversity Group Diabetes Program (UGDP) 研究發現，第一代磺醯尿素類藥物 (sulfonylureas，SU)，tolbutamide，有增加心血管死亡率之疑慮。雖然在體外實驗與動物實驗已發現，SU 藥物可能會抑制心血管系統之 K(ATP) channel，影響心臟的缺血性調適功能(ischemic preconditioning)，但是自從 UGDP 研究之後，並沒有針對此議題進行探討的大型臨床試驗。而各國以資料庫針對此議題執行的觀察性研究之結果並不一致。有鑑於 SU 藥物在第二型糖尿病的治療上佔有重要地位，而目前國內尚沒有探討此議題的全國性藥物流行病學研究，因此希望本研究能提供國內臨床醫療人員關於藥物選擇的參考。

研究目的　針對門診或住院期間新開方糖尿病藥物的第二型糖尿病患，探討 SU 藥物相較於其他糖尿病藥物，發生心血管相關住院事件的風險。此外，也針對不同種類的 SU 藥物在臨床上的使用，進行比較分析，以探討這些藥物對於心血管住院事件的影響。

研究方法　本研究為一項以台灣全民健保資料庫為材料執行的回溯性世代研究，利用健保資料庫 2005 年一百萬人承保抽樣歸人檔(LHID 2005)，收集 2001 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日期間，於門診或住院期間新開方糖尿病藥物且大於 18 歲的糖尿病患為研究對象。本研究共分為 2 部分，第一部份，根據研究期間內使用過 SU 藥物(SU 組)與未使用過 SU 藥物(Non-SU 組)將研究族群分為兩組，進行描述性統計分析，探討兩組病人在人口統計學、臨床用藥分布狀況之異同。另外，根據 SU 組病人在研究期間內有否使用過 glyburide，進一步分為兩個次族群分組 (GLY 組與 Non-GLY 組)，進行上述描述性統計分析。第二部份，利用 time dependent Cox proportional hazard model 進行以下三個研究終點事件的多變項迴歸存活分析：急性心肌梗塞與心臟血管手術住院事件(MI 事件)、心衰竭住院事件(HF 事件)、缺

血性中風住院事件(IS 事件)，以探討 SU 藥物在短期暴露(30 天)與長期暴露(365 天)兩種狀況下，發生這三個研究終點事件之風險。另外，將各個 SU 藥物獨立分為各單項後再進行分析，以探討個別 sulfonylureas 藥物對於研究終點的影響。而我們也針對口服降血糖藥物的累積暴露劑量，進行上述迴歸模式的分析。

研究結果　經過篩選之後，2001 年至 2007 年間，符合本研究篩選條件的病患共 37290 位，平均年齡為 55.9±14.4 歲(mean±SD)；51.2%為男性。其中 SU 組為 28340 人，Non-SU 組為 8950 人。第一部份的研究結果，在平均年齡(mean±SD)方面，SU 組與 Non-SU 組之平均年齡分別為 56.6±13.17 歲與 53.7±17.4 歲；性別方面，男性在這兩組分別佔 54.2%與 41.7%。SU 組病人在進入本世代研究後，使用各種糖尿病與血管藥物的人數比例均顯著高於 Non-SU 組。而 GLY 組進入世代研究後在心血管與糖尿病藥物之使用人數比例上，均顯著高於 Non-GLY 組。第二部份研究結果，針對 MI 事件，在校正相關的干擾因子後，顯示 MI 事件前 30 天有否使用過 SU 藥物，對於 MI 事件的發生沒有顯著影響。至於 MI 事件前 365 天內曾暴露過 SU 藥物的病人，相較於未暴露過 SU 藥物者發生 MI 事件之 hazard ratio (HR)為 1.15 (95% CI：0.99-1.32)，僅存在邊際顯著意義(p 值=0.0598)。在同一模式下，若將 SU 藥物獨立開來分析，則發現 gliclazide 之 HR 為 1.2 (95% CI：1.04-1.39)，達到統計顯著意義(p 值=0.012)。而 HF 事件方面，在 HF 事件發生前 30 天有否使用過 SU 藥物對於 HF 事件之發生沒有顯著影響。而在 HF 事件發生前 365 天曾暴露過 SU 藥物，對發生 HF 事件之風險並未較高。但在同一模式下，若將 SU 藥物獨立開來分析，則顯示 gliquidone 之 HR 為 2.08 (95% CI：1.11-3.38，p 值=0.022)。至於 IS 事件方面，在 IS 事件前 30 天曾使用過 SU 藥物，對於 IS 事件之 HR 顯著較低，其中以 gliclazide 與 glimepiride 之效果較為顯著。而 IS 事件前 365 天曾使用過 SU 藥物，對於 IS 事件之 HR 則沒有顯著影響。且將 SU 藥物獨立開分析的結果顯示，在 IS 事件前 365 天曾使用過 glyburide 可能有較高之風險。

結論　研究期間使用過 SU 藥物者與未使用者，在族群基本特性以及心血管、糖尿病藥物的使用等背景資料存在差異，包括 SU 組年齡較高、使用心血管及糖尿病藥物人數比例較高等。而使用過 glyburide 與未使用過 glyburide 兩個 SU 藥物暴露族群，在藥物開方型態上亦有所不同。SU 藥物對於急性心肌梗塞與心臟血管手術事件，在短期(30 天)與長期(365 天)的暴露下雖未發現顯著的影響，但其中在心肌梗塞事件前一年內，使用過 gliclazide 者可能具有較高的風險。對於心衰竭事件，只有在前一年內使用過 gliquidone，可能和發生心衰竭事件具有較高相關性。而在缺血性中風方面，SU 藥物在 30 天與 365 天內的暴露具有保護性的效果，以 glimepiride 與 gliclazide 較顯著，但其 365 天內的保護效果可能會受到 glyburide 的影響。本研究結果顯示各種 SU 藥物對於心血管系統的影響並不一致，因此後續的研究或許可以由個別藥物的角度進行更深入之探討。

Abstract

Background Macrovascular complication is one of the main causes of death in patients with type 2 diabetes. In 1970s, the large clinical trial, University Group Diabetes Program (UGDP) study, pointed out that the first generation sulfonylureas (SU), tolbutamide, could be associated with higher cardiovascular mortality. Although it had been found that sulfonylureas would inhibit the K(ATP) channel in cardiovascular system to prevent the ischemic preconditioning, there has not been any large clinical trial investigating the controversial issue. The results of observational studies based on databse were not consistent with each other. Since sulfonylureas remain the mainstay in the pharmacotherapy of diabetes and to our knowledge, there has not been any pharmacoepidemiological study designed for this issue in Taiwan, so we conducted the present study to provide a reference for clinical medical staffs to select medications.

Objective The study aimed to assess the association between the exposure of sulfonylureas and the risk of cardiovascular events on new users of antidiabetic medications, and furthermore, to compare the effects of individual sulfonylureas on the cardiovascular events.

Mehtod This was a retrospective cohort study based on the National Health Insurance Research Database (NHIRD) in Taiwan. We established a cohort of patients with diabetes and aged older than 18 years, who initiated any antidiabetic medications between January 2001 and December 2007.

Descriptive analysis. We divided our cohort into 2 groups according to the exposure of sulfonylureas. The SU group was composed of the patients who had ever used sulfonylureas, and the Non-SU group included the ones who had never used sulfonylureas. We compared the demographic characteristics and the patterns of the

usage of antidiabetic and cardiovascular medications between the 2 groups. Besides, we divided the SU group into 2 sub-groups: the GLY group was the patients who had ever used glyburide, and the Non-GLY group was the ones who had never used. And the above comparison was conducted for the 2 sub-groups.

Survival analysis. There were 3 end points in the present study: hospitalization for acute myocardial infarction and coronary revascularization (MI event), hospitalization for congestive heart failure (HF event), and hospitalization for ischemic stroke (IS event). We fitted 2 multivariate time dependent Cox proportional hazard models to evaluate the adjusted hazard ratio (HR) of all sulfonylureas and individual sulfonylureas for each end point. One of the models was constructed to estimate the HR for patients who exposed sulfonylureas during 30 days before the event, and the other one was similar but to assess the exposure of sulfonylureas during 365 days before the event. We also analyzed the effects of the accumulative dosage of oral hypoglycemic agents (OHAs) in the above 2 models.

Results A total of 37290 eligible patients were included in the cohort during 2001 to 2007. The mean age of the cohort was 55.9±14.4 years (mean±SD); 51.2% were male. There were 28340 patients in SU group and 8950 in Non-SU group. The mean age of both groups was 56.6±13.17 years (mean±SD) and 53.7±17.4 years respectively. The male patients were 54.2% in SU group and 41.7% in Non-SU group. After the index date, the proportion of prescription of antidiabetic and CV medications in SU group was significant higher than Non-SU group. And the similar condition was also found in GLY group and Non-GLY group.

Aftter adjusting the related confounding factors, the exposure of sulfonylureas during 30 days before MI events was not associated with the occurance of MI events.

And there was a trend of increased risk for the patients who exposed sulfonylureas during 365 days before MI events (HR: 1.15, 95%CI: 0.99-1.32, p-value: 0.0598). If we analyzed individual sulfonylurea in the 365-day model, it was found that the HR of gliclazide was 1.2 (95% CI: 1.04-1.39, p-value:0.012). In the analysis of HF events, the variable of sulfonylureas was not significant in the model of 30 days before HF events, and the results were similar in the 365-day model. When seperating the individual sulfonylureas, the HR of gliquidone was 2.08 (95% CI: 1.11-3.38, p-vaule: 0.022). In IS events, the exposure of sulfonylureas during 30 days before IS event was associated with decreased risk, especially for gliclazide and glimepiride. But the protective effect did not exist in the 365-day model. Interestingly, the exposure of glyburide during 365 days before IS events could increase the risk of IS events.

Conclusion In our findings, the demographic characteristics and the prescription of antidiabetic and CV durgs were significant different in SU group and Non-SU group. And the prescription patterns in GLY group and Non-GLY group was different. Moreover, patients who exposed sulfonylureas during 30 days or 365 days were not at elevated risk of MI event. But we found the individual one, gliclazide, would be associated with higher risk of MI events in the past 1 year. In HF event, we only found the association between gliquidone and increased risk of hospitalization for CHF when exposing 1 year before. Lastly, sulfonylureas would provide protective effects on ischemic stroke in short-term or long-term exposure, especially gliclazide and glimepiride. But the protection in the period as long as 365 days might be balanced by glyburide. The results in the present study indicated that the impact on CV system of individual sulfonylureas were different, we recommend that the further studies might be designed to explore the issue more deeply.

目錄

謝辭 i

中文摘要 ii

Abstract v

目錄 viii

圖目錄 xii

表目錄 xiii

第 1 章 前言 1

第 2 章 文獻回顧 3

第 1 節 糖尿病在全球與台灣之流行病學 3

第 2 節 糖尿病之分類、病理生理學、與診斷 4

2.2.1 糖尿病之分類 [1, 10] 4

2.2.2 第二型糖尿病之病理生理學 [10] 5

2.2.3 糖尿病的診斷 [1] 6

第 3 節 糖尿病之心臟血管併發症 9

2.3.1 小血管病變 [18] 9

2.3.2 大血管病變 10

第 4 節 糖尿病之治療學 14

2.4.1 糖尿病的治療目標 [35] 14

2.4.2 糖尿病之藥物治療學 15

第 5 節 磺醯尿素類(sulfonylureas)藥物之介紹 21

2.5.1 磺醯尿素類(sulfonylureas)藥物之藥理作用與磺醯尿素受器 [43, 44] 21

2.5.2 磺醯尿素類之藥效學與藥動學 22

2.5.3 磺醯尿素類的副作用 27

第 6 節 磺醯尿素類與心臟血管疾病 30

2.6.1 議題的開端--UGDP 試驗 30
2.6.2 磺醯尿素類影響心臟血管功能之機轉與動物實驗 31
2.6.3 磺醯尿素類對心血管系統磺醯尿素受器(SUR)的選擇性 36
2.6.4 探討磺醯尿素類和心血管系統的小型臨床研究 37
2.6.5 探討磺醯尿素類和心血管系統的觀察性研究 40
第 3 章 研究目的 49
第 4 章 研究方法 50
第 1 節 研究材料[5] 50
第 2 節 研究設計、研究族群建立、研究終點定義 52
4.2.1 研究設計 52
4.2.2 研究族群的納入條件與排除條件 52
4.2.3 研究終點(endpoint)定義 55
4.2.4 研究期間定義 56
4.2.5 研究分組定義 57
4.2.6 研究資料收集 58
4.2.7 統計分析 60
第 5 章 研究結果 67
第 1 節 研究族群與背景資料分析 67
5.1.1 研究族群建立過程與背景分析 67
5.1.2 研究族群分組結果 69
5.1.3 SU 組與 Non-SU 組的年齡、性別資料分析 70
5.1.4 SU 組與 Non-SU 組之糖尿病、心血管用藥、住院事件背景資料分析 .. 71
5.1.5 GLY 組與 Non-GLY 組年齡、性別背景資料分析 74
5.1.6 GLY 組與 Non-GLY 組之糖尿病、心血管用藥、住院事件背景資料分析 75
5.1.7 GLY 組與 Non-GLY 組初次開方 sulfonylureas 的開方型態分析 79

第 2 節 研究終點—心肌梗塞與心血管手術住院事件 83
5.2.1 心肌梗塞與心血管手術住院事件(MI 事件)之研究族群與粗發生率 83
5.2.2 MI-SU 組與 MI-Non-SU 組進行 MI 事件的存活分析 84
5.2.3 MI-GLY 組、MI-Non-GLY 組與 MI-Non-SU 組進行 MI 事件的存活分析 88
第 3 節 研究終點—心衰竭住院事件 94
5.3.1 心衰竭住院事件事件(HF 事件)之研究族群與粗發生率 94
5.3.2 HF-SU 組與 HF-Non-SU 組進行 MI 事件的存活分析 95
5.3.3 HF-GLY 組、HF-Non-GLY 組與 HF-Non-SU 組進行 HF 事件的存活分析 100
第 4 節 研究終點—缺血性中風住院事件 105
5.4.1 中風住院事件件(IS 事件)之研究族群與粗發生率 105
5.4.2 IS-SU 組與 IS-Non-SU 組進行 IS 事件的存活分析 106
5.4.3 IS-GLY 組、IS-Non-GLY 組與 IS-Non-SU 組進行 IS 事件的存活分析 110
第 6 章 討論 116
第 1 節 研究族群背景資料與研究族群分組之用藥 116
6.1.1 研究族群背景資料 116
6.1.2 SU 組與 Non-SU 組之心血管與糖尿病藥物的使用 118
6.1.3 GLY 組與 Non-GLY 組病人之心血管與糖尿病藥物的使用 119
第 2 節 Sulfonylureas 藥物與心肌梗塞及心臟血管手術事件 122
6.2.1 Sulfonylureas 藥物於 MI 事件存活分析之結果 122
6.2.2 MI-30 天模式與 MI-365 天模式之結果討論 123
6.2.3 由其他文獻探討 MI 事件的研究結果與臨床建議 132
第 3 節 Sulfonylureas 藥物與心臟衰竭住院事件 134
6.3.1 Sulfonylureas 藥物於 HF 事件存活分析 134
第 4 節 Sulfonylureas 藥物與缺血性中風住院事件 140

6.4.1 Sulfonylureas 藥物於 IS 事件存活分析之結果 140
第 5 節 本研究之研究限制與優點 144
6.5.1 本研究之限制 144
6.5.2 本研究之特色與優點 144
第 7 章 結論 146
參考資料 147

圖目錄

Figure 4-1 研究族群建立流程圖 54

Figure 4-2 訂定新開方日期模式圖 54

Figure 4-3 研究期間定義示意圖 57

Figure 4-4 研究族群分組示意圖 58

Figure 4-5 描述性統計分析示意圖 61

Figure 4-6 迴歸模式示意圖 64

Figure 4-7 本研究進行之迴歸模式列表 64

Figure 5-1 研究族群建立過程 68

Figure 5-2 The results of grouping by DM medications used during the total observation period and observation period of individual events 70

Figure 5-3 Distribution of age in SU group, Non-SU group, and total population 71

Figure 5-4 Distribution of patients' age in GLY group, Non-GLY group, and SU group 75

Figure 5-5 Usage of sulfonylureas other than glyburide in GLY group, Non-GLY group, and SU group 78

表目錄

Table 2-1 美國糖尿病學會建議之血糖參考值 8

Table 2-2 各 sulfonylureas 之藥動學與藥效學參數 [10, 39, 47] 25

Table 2-3 UGDP 的分組設計 [63] 30

Table 2-4 UGDP 的期中分析結果 [63] 31

Table 2-5 探討 sulfonylureas 對心血管事件後短期預後影響的觀察性研究 42

Table 2-6 觀察 sulfonylureas 對於糖尿病患長期預後影響之研究 46

Table 4-1 本研究之研究終點事件之 ICD-9-CM code 與病症 55

Table 4-2. 納入研究的糖尿病藥物列表(DDD[a], mg) 65

Table 4-3 納入分析的心血管藥物列表 66

Table 5-1 Age on index date and sex of new users of DM medications during 2001-2007 68

Table 5-2 Distribution of enrolled patient number according to the year of index date 69

Table 5-3 Age and sex of SU group and Non-SU group 71

Table 5-4 The comparisons of DM and CV medications of SU group and Non-SU group in the duration of 1 year before index date and observation period after index date 73

Table 5-5 Age and sex of GLY group and Non-GLY group 74

Table 5-6 The comparisons of DM and CV medications of GLY group and Non-GLY group in the duration of 1 year before index date and observation period after index date 77

Table 5-7 Usage of sulfonylureas other than glyburide in GLY group and Non-GLY group during observation period 78

Table 5-8 Analysis of the medical settings and prescription patterns of patients in GLY group and Non-GLY group when the first sulfonylurea was prescribed 81

Table 5-9 The follow-up and crude event rate of MI-SU and MI-Non-SU group 84

Table 5-10 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using MI-30-day model A in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 85

Table 5-11 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using MI-30-day model B in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 86

Table 5-12 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using MI-365-day model A in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 87

Table 5-13 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using MI-365-day model B in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 88

Table 5-14 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using MI-30-day model A in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 90

Table 5-15 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using MI-30-day model B in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 91

Table 5-16 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using MI-365-day model A in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 92

Table 5-17 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using MI-365-day model B in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 93

Table 5-18 The follow-up and crude event rate of HF-SU and HF-Non-SU group..... 95

Table 5-19 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using HF-30-day model A in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 96

Table 5-20 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using HF-30-day model B in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 97

Table 5-21 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using HF-365-day model A in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 98

Table 5-22 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using HF-365-day model B in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 99

Table 5-23 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using HF-30-day model A in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 101

Table 5-24 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using HF-30-day model B in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 102

Table 5-25 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using HF-365-day model A in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 103

Table 5-26 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using HF-365-day model B in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 104

Table 5-27 The follow-up and crude event rate of IS-SU and IS-Non-SU group..... 106

Table 5-28 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using IS-30-day model A in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 107

Table 5-29 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using IS-30-day model B in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 108

Table 5-30 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using IS-365-day model A in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 109

Table 5-31 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using IS-365-day model B in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 110

Table 5-32 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using IS-30-day model A in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 112

Table 5-33 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using IS-30-day model B in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 113

Table 5-34 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using IS-365-day model A in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 114

Table 5-35 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using IS-365-day model B in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method..... 115

Table 6-1 The age groups of patients only exposed to insulin in the observation period 117

Table 6-2 Summary of all the models used for the regression analysis of MI event ... 123

Table 6-3 The summary of the results of similar studies designed to investigate the long-term effect of sulfonylureas in our literature review..... 128

Table 6-4 Summary of all the models used for the regression analysis of HF event ... 135

Table 6-5 The age groups of individual sulfonylureas in total observation period..... 138

Table 6-6 Summary of all the models used for the regression analysis of IS event..... 141

第 1 章 前言

糖尿病在全球是重要的健康議題之一，無論疾病本身的治療和其併發症的處理都造成醫療及社會上相當大的負擔。根據國際糖尿病聯盟(International Diabetes Federation, IDF)統計，至 2007 年為止，全球 20 至 79 歲的人口中，約有二億四千六百萬人罹患糖尿病，盛行率約為 6%。並且預測在 2025 年罹病人口將成長至三億八千萬人，盛行率增加至 7.3%。[1] 而根據我國行政院衛生署發表的 2007 年全民健康保險統計年報，糖尿病患約有一百二十六萬人，盛行率約為 5.5%。此外糖尿病在近年位居國人十大死因之第 4 名，在 2006 年造成 10,231 人死亡，占總死亡數之 7.3%。[2]

糖尿病目前被認為是代謝症候群的表現之一，除了血糖過高外，常合併血壓、血脂之異常，而在病程發展中易產生大血管(Macrovascular)和小血管(Microvascular)併發症。根據美國糖尿病學會(American Diabetes Association, ADA)發表的資料顯示，約有 65%的糖尿病患死於心血管併發症和中風。[3] 因此在糖尿病的治療目標和藥物選擇上，除了血糖控制外，預防這些心血管併發症的發生也應被納入考量。英國前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)證結果顯示，對於新診斷之第二型糖尿病患，以口服降血糖藥物磺醯尿素類(sulfonylurea)及胰島素積極控制血糖可以顯著減少小血管併發症，但是在心肌梗塞和中風兩個大血管併發症上未達到顯著意義。[4] 在 UKPDS 研究中，只有一項針對肥胖族群的次族群分析發現口服降血糖藥 metformin 可顯著減少病人之大血管併發症。

磺醯尿素類藥物(sulfonylurea)藉關閉胰臟 β cell 細胞膜上之三磷酸腺苷感受性鉀離子通道(ATP-sensitive potassium channel, K(ATP) channel)，而刺激 β cell 分泌胰島素達成降血糖的效果，是第二型糖尿病患者普遍使用之藥物，在治療學上占有重要地位。2008 年美國糖尿病學會建議一旦確立糖尿病之診斷，若生活習慣調整與 metformin 均無法有效控制血糖，應優先考慮加上磺醯尿素類。[5] 但在 1970 年代

進行之大型臨床試驗 UGDP (University Groups Diabetes Program)，發現第一代磺醯尿素類藥物 tolbutamide 相較於胰島素和安慰劑，可能會增加心血管疾病之死亡率。但因該研究之設計和所用的統計分析方法存有爭議，且 tolbutamide 幾乎已完全被新一代的磺醯尿素類藥物取代，因此本類藥物對糖尿病患者之心血管風險尚未有明確結論，不過美國藥物食品管理局(FDA)仍在所有磺醯尿素類的產品仿單加註此類藥品在臨床試驗中有增加心臟血管死亡率風險的警語。[6]之後在動物實驗中發現，第二代的磺醯尿素類 glyburide 也會非選擇性的關閉心肌細胞的 ATP 感受性鉀離子通道(K(ATP) channel)，進而阻止心肌應付缺氧的保護機制(preconditioning)。[7]然而目前已發表之回溯性藥物流行病學研究，對於磺醯尿素類藥物是否會增加心血管死亡率或併發症探討，結果並不完全一致，尚未有定論。除此之外，並沒有針對此議題設計的大型臨床試驗的研究報導。因此在臨床上磺醯尿素類藥物是否增加心血管風險，仍然存有疑慮。有鑑於國內過去並沒有相關的研究，而磺醯尿素類仍是治療糖尿病之前線用藥，預防心血管併發症又是糖尿病治療的長期目標，因此本類藥物對心血管風險的影響必須盡快被確認。

本研究是以台灣全民健康保險資料庫 2005 年 100 萬人承保抽樣歸人檔(LHID2005)為材料，進行磺醯尿素類藥物對新診斷第二型糖尿病患者之心血管風險影響之觀察性世代研究，比較暴露本類藥物與否對於糖尿病患者心血管事件發生率的差異性，以提供醫療人員糖尿病藥物選擇之參考。

第 2 章 文獻回顧

第 1 節 糖尿病在全球與台灣之流行病學

根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)的統計，在 2000 年全世界全年齡層的糖尿病患約為一億七千一百萬人，盛行率約為 2.8%。而且隨著未來 65 歲以上之老年人口比例增加，預測到 2030 年罹病人數將會成長至三億三千六百萬人，盛行率為 4.4%。[8] 此外，2000 年全球約有兩百九十萬人死於糖尿病，佔當年總體死亡人數之 5.2%；而若就 35 至 64 歲的人口而言，糖尿病約佔總體死亡之 6%到 27%。[9] 而另外一份由國際糖尿病聯盟(International Diabetes Federation, IDF)所發布的統計結果顯示，2007 年全球 20-79 歲的人口中有兩億四千六百萬人罹患糖尿病，盛行率約為 6%，並且預測到 2025 年此年齡層之罹病人數將增加至三億八千萬人，盛行率約為 7.3%。[1]

台灣行政院衛生署發布的全民健康保險統計年報顯示，2007 年年中人口數為 22,917,444 人，當年糖尿病就醫人數為 1,264,875 人，估計盛行率約為 5.5%。若單看 65 歲以上人口，2007 年此年齡層年中人口數為 2,315,061 人，糖尿病就醫人數為 515,557 人，盛行率約為 22.3%。而在死因統計方面，糖尿病在 2007 年國人死亡原因排名第四位，死亡人數為 10,231 人，占全體死因之 7.3%，每十萬人口死亡率為 44.6 人，男、女比例為 49:51。其中以 65 歲以上人口最多，占 76.9%。[2]

第 2 節 糖尿病之分類、病理生理學、與診斷

2.2.1 糖尿病之分類 [1, 10]

糖尿病是一系列新陳代謝障礙的症候群，和碳水化合物、脂質、蛋白質代謝異常均相關，但以高血糖為其最重要的表徵。高血糖的發生可能是胰島素對組織無法發揮作用、胰島素分泌不足或是兩者合併。一般可根據病理特徵歸納為兩大類，其一是因為胰臟胰島素分泌不足所造成，稱之為第一型糖尿病(Type I diabetes mellitus)或胰島素依賴型糖尿病(Insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM)；另一類是因周邊組織對胰島素作用阻抗，而胰臟的代償機制亦無法提供足夠的胰島素所致，稱之為第二型糖尿病(Type II diabetes mellitus)或非胰島素依賴型糖尿病(Non insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)。流行病學統計指出，已開發國家第二型糖尿病占全糖尿病患 85-95% ，即使在開發中國家第二型糖尿病之盛行率仍較第一型高，可能和人口老化、飲食習慣西化、都市化、運動不足有關。[1] 另外，在婦女懷孕時所發生的葡萄糖代謝異常稱之為妊娠糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)，其症狀通常在第三妊娠期(the third trimester)出現，通常在分娩後會改善，但亦可能增加日後發生第二型糖尿病的風險。其他如感染、藥物、內分泌系統病變、胰臟病變、已知基因缺陷所造成的糖尿病，則另外分類。

第一型糖尿病主要是因自體免疫造成胰臟的 β 細胞壞損而無法分泌足量胰島素所造成。90%的病患在診斷時可以測得抗胰小島細胞抗體(Anti-islet cell antibody)、抗麩胺酸去羧基酶抗體(Anti-glutamic acid decarboxylase antibody)、抗胰島素抗體(Anti-insulin antibody)等自體免疫標記。而第一型糖尿病發病年齡集中在兒童及青少年時期，但也可能在其他年齡層發病。

第二型糖尿病的病理特徵為周邊組織對胰島素感受性不佳而無法有效代謝血糖，此現象稱之為胰島素阻抗(insulin resistance)，導致胰臟分泌的胰島素相對不足，在病程初期胰臟可透過代償機制增加 β 細胞的胰島素分泌，但最後可能造成 β 細

胞功能漸漸缺失而無法分泌胰島素。因此第二型糖尿病初期症狀並不明顯，病人常無法察覺。而此型病人大部分伴隨著肥胖，肥胖本身也可能是造成胰島素阻抗的原因之一。高血壓與高血脂肪也是常見的新陳代謝異常症狀之一，這一系列異常稱之為代謝症候群(Metabolic syndrome)，可能增加病人日後發生心肌梗塞、中風等大血管病變的風險。另外有資料顯示，第二型糖尿病和基因遺傳有相關性，歐洲高加索人的罹病率似乎較全球其他種族低，但基因和糖尿病的關聯性目前的了解仍然有限。本論文主要探討對象為第二型糖尿病的病人。

2.2.2 第二型糖尿病之病理生理學 [10]

在正常生理狀態下，人類飽食後攝取的碳水化合物會在腸胃道中被分解為單糖分子，而後經由小腸壁吸收進入循環系統。部分血糖被代謝利用轉換成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)，胰臟 β 細胞的細胞膜上有一 ATP 感受性鉀離子通道(ATP-sensitive potassium channel, K(ATP) channel)，平常是處於開放狀態，因此鉀離子在濃度梯度下會自然流出細胞外。當此通道感受到 ATP 濃度上升後會關閉使膜電位上升，而引發細胞膜上的鈣離子通道開啟使鈣離子流入。最後刺激細胞內儲存胰島素的囊泡(vesicle)經胞吐作用(exocytosis)分泌出胰島素。胰島素可以抑制肝臟透過糖質新生(gluconeogenesis)製造葡萄糖，並且促進週邊組織如骨骼肌吸收利用血液中的葡萄糖。大約 80%至 85%的葡萄糖是在肌肉組織被吸收儲存，而另有一小部分由脂肪細胞(adipocyte)代謝。雖然脂肪細胞對醣類代謝只有一小部分但對維持血糖恆定卻有重要影響。因為血漿中胰島素濃度上升有強烈的抗脂肪分解作用(Antilipolytic effect)，使血漿中的游離脂肪酸(free fatty acid, FFA)下降，也會促進肌肉吸收利用葡萄糖及抑制肝臟製造葡萄糖，而達成降血糖的效果。

正常人體的 β 細胞為了維持血糖的恆定，可以調整胰島素的分泌。而第二型糖尿病的特徵主要是包括肝臟、肌肉及脂肪組織的胰島素阻抗，組織對胰島素的

作用失去反應而無法有效利用血糖，因此呈現胰島素相對不足的狀態，胰臟必須透過代償機制分泌更多胰島素。在第二型糖尿病人身上，在病程初期雖透過代償機制尚可維持血糖平衡，此外搭配使用促進胰島素分泌的口服降血糖藥也可維持胰島素的分泌，但 β 細胞分泌的能力仍會漸漸衰竭，最後 β 細胞也失去功能呈現胰島素分泌不足的狀態，此時即使使用促進胰島素分泌的藥物也無效。[10, 11] A. Bagust 等人[12]利用 Belfast Diet Study 的資料進行分析，研究出第二型糖尿病患胰臟 β 細胞的衰竭模式假說。根據其模型，β 細胞的功能喪失分為兩階段，第一階段 β 細胞分泌胰島素功能呈平緩下降，而第二階段呈現快速下降，兩階段間有一轉折點可能代表其代謝系統功能快速惡化。此外第一階段的起始點最早可追溯到確定診斷的 15 年前。英國前瞻性糖尿病研究(UKPDS)在後續的資料分析發現，第二型糖尿病患即使接受治療，其胰臟 β 細胞功能仍然以約每年減少約 4%的速度在衰退。[13, 14] 另外，DeFronzo 等人[15]曾收集 77 位體重正常的第二型糖尿病人和超過 100 位體重正常而對葡萄糖耐受性不佳或正常的病人，測量其空腹血漿胰島素濃度，發現當空腹血糖值在 80 mg/dL 至 140 mg/dL 的範圍內，第二型糖尿病人的空腹血漿胰島素濃度也和血糖值呈相同趨勢增加，其最大值較對照組中的正常人高了 2-2.5 倍，然而當空腹血糖濃度超過 140 mg/dL 時，空腹血漿胰島素濃度亦相對快速減少，顯示當空腹血糖過高時，β 細胞的代償已無法維持足夠的胰島素分泌。因此在第二型糖尿病人身上，其高血糖狀態可能是周邊組織對胰島素感受性不佳、胰島素分泌不足，或是兩者並存。

2.2.3 糖尿病的診斷[1]

由於糖尿病初期並沒有明顯的症狀，目前診斷糖尿病的方式仍是以測量血糖濃度為主。一般以用餐或糖類攝取為分界，分成空腹血糖或稱飯前血糖(fasting plasma glucose, FPG)及飯後血糖(postprandial glucose)，兩種數值分別代表不同生理

狀態及意義。空腹血糖反映了肝臟自我生成糖類及胰臟分泌胰島素控制血糖的能力；而飯後血糖則代表攝取糖類後週邊組織如肌肉、脂肪等在胰島素作用下對糖類吸收及利用的能力，和這些組織對胰島素的感受性有關。根據美國糖尿病學會提出的診斷依據，診斷糖尿病的標準有三項，病人只要符合其中一項以上即可能是罹患糖尿病：

(1) 空腹血糖值(Fasting plasma glucose, FPG) ≧126 mg/dL (0.7 mmol/L)。空腹的定義為至少 8 小時以上沒有攝取任何熱量。

(2) 有高血糖症狀且隨機時間點的血糖值(casual plasma glucose) ≧ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)。隨機時間點定義為一日內任何時間點而不考量距離上一餐的時間間隔。典型的高血糖症狀為排尿頻率增加、進食增加及無法解釋的體重下降。

(3) 在口服葡萄糖耐受性試驗(oral glucose tolerance test, OGTT)中，2 小時血糖濃度 ≧ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)。本試驗必須依照世界衛生組織所建議， 將當量等於 75 g 脫水葡萄糖的糖類溶解於水中後服用，兩小時後測定血糖。

由於血糖值在一天內不同時間可能有波動變化，上述第一及第三項診斷標準可以在不同的兩天內重複執行，以確認病人之高血糖症狀。另外有些人的空腹血糖值及葡萄糖耐受性試驗血糖值雖未達糖尿病的診斷標準，卻也已超過正常人的濃度，美國糖尿病學會特別定義此種糖尿病發病前期的異常狀態為空腹血糖異常(impaired fasting glucose, IFG)及葡萄糖失耐症(impaired glucose tolerance, IGT)。Table 2-1 歸納正常人、葡萄糖失耐症、及糖尿病的血糖標準供參考。

Table 2-1 美國糖尿病學會建議之血糖參考值

空腹血糖值	
正常	< 100 mg/dL (5.6 mmol/L)
空腹血糖異常(IFG)	100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)
糖尿病	≧ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)
葡萄糖耐受性試驗後 2 小時血糖值	
正常	< 140 mg/dL (7.8 mmol/L)
葡萄糖失耐(IGT)	140-199 mg/dL (7.8-11.1 mmol/L)
糖尿病	≧ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)

在臨床上，糖化血色素(HbA1c)也是一項評估血糖控制的指標。由於是測定血色素被加上糖基(glucosyl moiety)的比例，因此和紅血球的生命週期有關，可以反映過去約三個月的血糖控制情形。但由於此測定方法並沒有標準的檢驗規格及程序，且許多國家無法提供本項檢驗，因此美國糖尿病學會不建議將它作為糖尿病的診斷標準，然而在治療效果的評估上仍然具有其價值。[1] 根據 Elizabeth Selvin 等人[16]執行的統合分析，其主要收納糖化血色素與大血管併發症的前瞻性世代研究，發現在第二型糖尿病病人身上，糖化血色素每增加 1%，則其心血管疾病的相對危險(relative risk, RR)為 1.18 倍。

第 3 節 糖尿病之心臟血管併發症

糖尿病對心血管系統的併發症可以分為小血管病變(Microvascular)與大血管Macrovascular)病變。雖然目前對糖尿病造成心血管併發症的明確機轉尚未完全了解,但一般認為持續的高血糖狀態會造成心血管系統代謝以及血液動力學的缺損，主要是因為產生反應性氧化物質(Reactive oxygen species, ROS)、糖化終端產物(Advanced glycation end product, AGE)、腎素-血管張力素-礦物質皮質素系統(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)過度活化等會傷害血管內皮,引起發炎反應最後造成血管結構及功能性的不良。若合併有高血壓及高血脂肪，則發生率將更高。[17]

2.3.1 小血管病變 [18]

小血管病變發生在末端微血管，最常見的小血管病變包括視網膜病變(Retinopathy) 、腎病變(Nephropathy)、神經病變(Neuropathy)。

糖尿病造成視網膜病變的初期組織學特徵為網膜微血管的周圍細胞(pericyte)流失，進而使微血管內皮細胞功能不良，隨病程進展可能造成基底膜增厚，血管通透性增加，最後造成視網膜微血管阻塞與血管增生。[17] 而視網膜病變是造成工作年齡層成年人失明的主要原因之一,[19] 因此台灣內分泌暨糖尿病學會建議糖尿病人在糖尿病確診後應每 1-2 年做一次視力評估。

糖尿病腎病變在許多亞洲國家是造成腎衰竭的主因之一 [20],由於腎臟血管通透性增加，因此白蛋白排出率增加，初期稱為微白蛋白尿(Microalbuminuria)，進展至後期時呈現大量白蛋白尿(Macroalbuminuria)，伴隨腎絲球廓清率下降導致腎衰竭。腎衰竭也會造成心血管血液動力學及荷爾蒙平衡失調,增加心血管疾病風險。

糖尿病神經病變最常發生在周邊神經，常見的症狀為遠端感覺逐漸喪失，病人通常無法察覺。另外有部分病人足部會出現關聯性疼痛(associated pain)，症狀為

刺痛或燒灼感。而周邊血液循環不良加上足部護理不佳易發生足部潰瘍，造成感染，嚴重者必須截肢。[18]

2.3.2 大血管病變

糖尿病造成的大血管病變和動脈硬化(atherosclerosis)相關，而引起心肌梗塞、中風或間接引起心臟衰竭，也是造成糖尿病患者死亡的主要原因。根據美國糖尿病學會統計，糖尿病患死於心血管併發症的比例超過 65%。[3] 慢性的高血糖狀態會在細胞外基質(extracellular matrix)生成糖化終端產物(AGE)，而降低血管平滑肌細胞的延展性以及抑制由一氧化氮調控的血管放鬆機制。另外糖化終端產物和其受體結合後，會產生增加細胞內的反應性氧化物質(ROS)生成，進一步產生轉錄因子 NF-κB，促成動脈硬化相關的基因表現，引起血管平滑肌增生、血栓形成、血管壁膠原蛋白和細胞外基質的交叉連結(cross-linking)，造成動脈硬化。此外糖化終端產物也會使血管壁周圍細胞增生，並且導致動脈血管壁的鈣化。[17] 同時，糖化終端產物也會使低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的清除率下降而造成高血脂肪，[21] 這一連串的反應都將導致動脈硬化、內皮細胞功能不良，引起相關的大血管病變。

一、冠狀動脈心臟病與中風

糖尿病本身對於心臟血管疾病即是一個重要的獨立危險因子。Steven M. Haffiner 等人[22] 執行的一項為期七年，族群為 45 至 64 歲的的研究，共收納了 1,059 位第二型糖尿病患與 1,378 位非糖尿病患，並根據過去有否心肌梗塞病史做交叉分析，結果發現沒有心肌梗塞病史的第二型糖尿病患和有心肌梗塞病史的非糖尿病患，在冠狀動脈心臟病的死亡率是相當的。也就是說糖尿病的危險程度等同於心肌梗塞。而 Tina Ken Schramm 等人[23] 於丹麥進行的一項以全國性的登記資料為材

料之研究，收納 30 歲以上病患並追蹤五年(1997-2002)，同樣比較罹患糖尿病但沒有心肌梗塞病史的病患與無糖尿病但有心肌梗塞病史的病患，經過校正年齡後，在男性方面的心血管死亡的危害比(hazard ratio, HR)兩組相當，分別為2.42和2.44。而女性部分，則顯示無糖尿病但有心肌梗塞病史之心血管死亡率較有糖尿病但無心肌梗塞病史組高，分別為 2.45 和 2.62，其差別達統計顯著意義，顯示在男性身上糖尿病對心血管死亡之危險等同於心肌梗塞。另一項追蹤長達 12 年的多重危險因子介入性試驗(Multi Risk Factors Intervention Trial, MRFIT) 研究，收納了 34,700 位男性，其中 342,815 位罹患糖尿病。在死亡率的相對危險(relative risk ,RR)上，發現糖尿病患者在總體心血管死亡率(RR=3)、其中冠狀動脈疾病(RR=3.2)、中風(RR=2.8)、心肌梗塞(RR=2.3)、全死因死亡率(all cause mortality)(RR=2.5)均顯著高於非糖尿病患者。[24] 此外糖尿病對於心血管疾病的預後也有不良影響。Klas Malmberg 等人 [25] 的一項研究中，收納 8,013 位心肌梗塞住院的病患，其中 1,718 位患有糖尿病，比較糖尿病患與非糖尿病患在心肌梗塞住院事件之後的兩年預後狀況，發現糖尿病患者在總體死亡率、心血管死亡率、心肌梗塞、新發生之充血性心衰竭、接受冠狀動脈繞道手術方面，均顯著高於非糖尿病患者高且達統計顯著意義(p 值<0.001)。

一項以蘇格蘭 Tayside 省的登記資料進行之回溯性研究，共進行了交叉研究與世代研究，在交叉研究的族群為 45 至 64 歲的病患，共收集了 1,155 位有糖尿病但無心肌梗塞病史的病患，以及 1347 位無糖尿病但有心肌梗塞病史的病患。經八年的追蹤並校正年齡、性別後發現，無糖尿病但有心肌梗塞病史的病患之全體死亡率相對危險是有糖尿病但無心肌梗塞之病患的 2.27 倍，在心肌梗塞住院事件上其相對危險為 1.13 倍。在此研究的世代研究部分，其中第二型糖尿病患(無心肌梗塞病史)3,477 人，心肌梗塞病史病患(無糖尿病)7,414 人，在校正年齡、性別後發現，糖尿病患者(無心肌梗塞病史)在全死因死亡率之相對危險為 1.35，心臟血管死

亡率為 2.93，心肌梗塞住院事件為 3.10。[26] 而另一項由 Chong Do Lee [27] 等人在美國執行的一項研究，利用 ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities Study)的資料，共收納了 13,790 位 45 至 64 歲的非裔美國人及白人，在平均 9 年的追蹤，經校正了年齡、性別、種族、醫療院所及背景危險因子的差異後發現，有心肌梗塞病史但無糖尿病的病患在致命性缺血性心臟病及心肌梗塞的相對危險，是有糖尿病但無心肌梗塞病史者的 1.9 倍。而在心血管死亡率上，有心肌梗塞病史(無糖尿病)者亦為 1.8 倍。可見糖尿病和心肌梗塞病史對於病患後續的總體死亡率、心血管死亡率的影響程度，各個研究之結果並不盡相同。

但是高血糖引起之心臟血管併發症在糖尿病人身上造成的危害仍然值得注意。近期的研究發現，血糖控制是心血管及總體死亡率的預測因子。Gerstein HC 等人 [28] 在其著作 Evidence-based Diabetes Care 中，統整了數個比較不同程度的血糖控制研究結果，發現血糖目標值較高的組別在心血管死亡率或總體死亡率上，均較目標值低的組別高。另外一項統合分析也發現糖血色素每增加 1%則心血管疾病事件的相對危險為 1.18 倍。[16] 因此糖尿病的高血糖狀態對心臟血管疾病的風險仍然值得注意。

在中風方面，一項臨床研究(IRAS trail, The Insulin Resistance Atherosclerosis Study)，測量新診斷糖尿病之病患和已有糖尿病病史之病患的主頸動脈(common carotid artery)與內頸動脈(internal carotid artery)的血管內壁厚度(internal-medial wall thickness, IMT)，在校正過抽菸等背景資料及危險因子的差異後，發現空腹血糖值較高、罹患糖尿病均是頸動脈血管內壁增厚的預測因子，此研究結果和動物試驗結果一致，慢性高血糖狀態會造成大鼠的血管發炎及血管平滑肌增生，增加動脈硬化以及缺血性中風之風險。[29] 而 IRAS trial 對葡萄糖失耐症的病人族群次分析中，在頸動脈血管壁增厚的影響上則未達統計顯著意義。[30] 而英國的 UKPDS 研究，對超過 4000 位新診斷第二型糖尿病患經過十年的追蹤，發現約有 6%的病患曾發生中風，是該研究中發生率僅次於心肌梗塞(15%)的大血管病變。[4]

二、心臟衰竭

根據 Sander, G. E. 等人 [31] 的文獻回顧，認為糖尿病和心臟衰竭的關係可能有三個機制，第一是糖尿病本身造成的動脈硬化以及冠狀動脈心臟病，而傷害到心臟。第二是糖尿病常合併高血壓而影響血液動力學，對於心臟造成長期負擔而導致心衰竭。第三是長期的高血糖狀態所引起的代謝異常，也可能直接造成心臟結構及功能的異常，導致心肌病變。1974 年的 Framingham Heart Study 是一項著名的世代研究，追蹤長達 16 年。在研究中發現糖尿病患的心衰竭風險較一般人高，其中校正年齡的影響後發現，罹患糖尿病的男性病患發生心臟衰竭的比例是未罹患糖尿病男性的 2.4 倍，而女性之罹病者是未罹病者的 5.1 倍，這是第一個提出糖尿病增加心衰竭風險的研究。[32] 而在 1986-1990 年執行的 SOLVD 臨床試驗(Studies of Left Ventricular Dysfunction study)的資料分析，也發現糖尿病對於心衰竭且已出現症狀病患及左心室功能不良但尚未發生症狀的病患，在死亡率及併發症發生率均是獨立的預測因子，即使校正了年齡、左心室功能及其他危險因子，仍呈現相同的結果。[33]

此外糖尿病對於心衰竭之預後亦被發現有不良影響。根據 Kamalesh, M.等人 [34] 於 2009 年發表的一項統合分析，納入 2001 年之後，針對心衰竭病患的死亡率和住院事件風險的臨床試驗及觀察性試驗，比較糖尿病是否會增加心衰竭病患的死亡率及住院事件。最後收納了 17 個臨床試驗，受試者總人數達 39,505。結果發現患有糖尿病的心衰竭病患較無糖尿病之心衰竭病患，其死亡率高了 28%，達統計顯著意義($p<0.0001$)。而住院事件發生率，有罹患糖尿病者亦高了 36% ($p<0.0001$)。可見糖尿病不只增加心衰竭發生的風險，也可能導致心衰竭病患存活率下降，因此心衰竭也是糖尿病照護與治療上應考量到的重要議題。

第 4 節 糖尿病之治療學

2.4.1 糖尿病的治療目標[35]

由於高血糖是造成許多併發症的主要原因，而血糖控制也被認為可以減少糖尿病患的死亡率，[16]因此目前仍然以血糖控制為主要的治療目標。美國糖尿病學會在 2008 年發表最新的治療建議中指出，血糖的評估主要透過病人自我測定血糖值(self-monitoring blood glucose, SMBG)及糖化血色素(Glycosyl hemoglobin,HbA1C)兩種方式。糖化血色素控制在約 7%左右可減少小血管併發症及神經病變，也可能可以減少大血管併發症。而病人自測飯前血糖應在 70-130 mg/dL 之間，飯後 1-2 小時的血糖值應在 180 mg/dL 以下。而對於特定病患，若將糖化血色素控制在接近正常值(<6%)可以更顯著減少併發症，但是其發生低血糖的風險亦較高，可能會減少其好處，因此只建議較不易發生低血糖或能夠顯著受惠於此目標者採用。

對於使用頻次較高的胰島素療法的病人，每天應自我測定血糖 3 次以上。而對於非胰島素療法或低頻次胰島素療法的病患，自我測定血糖可幫助達成血糖控制目標。但自我測定血糖易受測定工具及病患本身的因素影響，因此應確定病患能夠正確執行此項測定，而且必須確定病患能夠正確解讀測定數據，並且根據血糖測定結果調整飲食方式。

糖化血色素可反應過去幾個月血糖控制的平均狀況，且是糖尿病併發症的預測指標，因此建議糖尿病患應定期測定糖化血色素。對於血糖達到目標或控制穩定的病患每年應執行 2 次的糖化血色素測定。若是治療方式有改變或未達成目標者，應每 3 個月測定 1 次。然而糖化血色素易受會改變紅血球代謝的因素如溶血或失血的影響，所以應一併詢問病人的病史。另外對於血糖值變化較大的病患，尤其是低血糖的發生較無法由糖化血色素來評估。因此建議應搭配病人自我測定血糖。

2.4.2 糖尿病之藥物治療學

第二型糖尿病是合併許多代謝異常的代謝症候群(Metabolic Syndrome)，病理特徵為器官或周邊組織對胰島素發生阻抗或胰臟分泌胰島素功能缺損，造成血糖無法被代謝利用，而發生高血糖狀態進而導致心血管代謝異常，包括荷爾蒙失調、慢性發炎反應與氧化壓力等。[10, 17, 28] 因此目前針對胰島素分泌與調控血糖的作用方式而發展出以下七大類藥物：雙胍類(biguanides)、磺醯尿素類(sulfonylureas)、非磺醯尿素類(Non-sulfonylureas or glinide)、葡萄糖苷酵素抑制劑(α-glucosidase inhibitors)、胰島素增敏劑(thiozolidinediones, TZD)、及最新的二肽基肽酶 IV 抑制劑(Dipeptidyl Pepetidase IV inhibitors, DPP4 inhibitors)及胰島素。另外生活方式調整亦被美國糖尿病學會列為糖尿病初期控制方式之一。[5, 10, 36] 以下分別介紹此七大類藥物。

(一) 雙胍類(biguanides)[36-38]

本類藥物早期被開發出來的為 phenformin，但是在 1970 年代因易導致乳酸中毒(lactic acidosis)而從市場下架。[36] 目前在全球普遍使用的 biguanide，則為 metformin。本類藥物的詳細作用機轉尚不明確，但目前已知可以增加周邊組織尤其是骨骼肌對胰島素的敏感性、減少肝糖製造、減少脂肪酸氧化等作用，而增加血糖被組織吸收利用達成降血糖的效果。由於 metformin 不會直接刺激胰臟分泌胰島素，因此較不易發生低血糖的副作用，但也因此需要在病人有足夠的胰島素時才能發揮療效。此外，metformin 較不易使病人體重增加甚至有減輕體重的效果。一般認為 metformin 可使 HbA1c 下降 1-2%，另外在英國前瞻性糖尿病研究(UKPDS)中發現 metformin 可以減少肥胖族群的大血管病變，但美國糖尿病學會認為此點需要再確認。[5]Metformin 最常見的副作用為胃腸道不適，通常和食物併服、緩慢增加劑量可以改善。另外也會減少胃腸道對 vitamin B12 的吸收，但是很少有人因此而

發生貧血。而 metformin 並不被建議用在酸中毒風險較高的病人，如脫水、心衰竭、肝腎功能不全、呼吸功能不全、酗酒的病患。此外，當血清肌酐酸(creatinine)大於 1.5 mg/dL 也是其禁忌症之一。

(二) 磺醯尿素類(Sulfonylureas)[5, 10, 36]

磺醯尿素類藥物的作用機轉，是直接鍵結到胰臟 β 細胞細胞膜上 ATP 感受性鉀離子通道(ATP-sensitive potassium channel, K(ATP) channel)旁的磺醯尿素受器(sulfonylurea receptor, SUR)，而使 K(ATP) channel 關閉，因此造成細胞膜去極化使鈣離子流入細胞而刺激胰島素分泌。本類藥品依開發時間不同可分為第一代及第二代。第一代包括：acetohexamide、chlorpropamide、tolbutamide、tolazamide；第二代則有：glipizide、gliclazide、gliburide(glibenclamide)、gliquidone、glimepiride。磺醯尿素類的效果和 metformin 類似，可使 HbA1c 下降約 1.5%，空腹血糖值下降 60-70 mg/dL。雖然各藥品的最高劑量不盡相同，但一般均可在最高劑量的一半劑量時達成最佳療效。目前本類藥品被美國糖尿病學會列為僅次於 metformin 的第二線偏好使用藥物。此外，本類藥品的作用時間受到藥品半衰期以及代謝物活性的影響。作用時間較長或是有活性代謝物的藥品易引起低血糖，第一代的藥品以及第二代的藥品中，glyburide 相較於其他品項有較多低血糖的報告，尤其是常見於老年病患身上。而另一個常見的副作用是體重增加，通常新使用此藥物的病患體重會上升約 2 公斤。由於本類藥品由肝臟代謝及腎臟排除，因此肝腎功能不全的病患應注意劑量調整及是否有藥物交互作用的潛在危險。在下一節將有更詳盡的介紹。

(三) 非磺醯尿素類(Non-sulfonylurea insulin secretagogues, or glinides)[5, 10, 36]

本類藥品為 meglitinide 衍生物，雖然化學結構不同但其作用機轉和磺醯尿素

類藥物相同，都是和胰臟β細胞的磺醯尿素受器(SUR)結合而直接刺激胰島素分泌，只是在受器上鍵結的位置不同。目前在臨床上常用的成分為 repaglinide 和 nateglinide。而本類藥品最大的特色在於半衰期很短，約 1-3 小時，作用時間通常不超過 3 小時。因此通常在餐前服用，目標是控制飯後血糖，但對於飯前血糖下降也有些許效果。repaglinide 可使 HbA1c 下降約 1-2%，而 nateglinide 和 metformin 併用時最多可使 HbA1c 下降約 1.5%。但曾有臨床試驗比較 repaglinide 和 glyburide 對於未服用過糖尿病藥物者的降血糖效果，發現 repaglinide 使 HbA1c 下降 1%，而 glyburide 可使其下降 2.4%。而 nateglinide 在類似族群身上只能使 HbA1c 下降 0.8%，因此對於 HbA1c 下降目標值超過 1%以上的病患，單獨使用本類藥品可能較無法達成目標。而其主要副作用也是低血糖和體重上升，但發生低血糖的風險較磺醯尿素類低。而有報告指出 repaglinide 會使病人體重增加 2-3 公斤，nateglinide 則小於 1 公斤。本類藥品也是肝臟代謝腎臟排除，因此應留意病患之肝腎功能，而 repaglinide 由腎臟排除比例很低，對腎功能差的病患較安全。[39]

(四) 葡萄糖苷酵素抑制劑(α-glucosidase inhibitors)[36, 39]

此類藥品的作用機轉是抑制近端小腸內壁上皮細胞的 alpha 葡萄糖苷酵素(α-glucosidase)的作用。當人體攝取澱粉、雙醣、多醣後，在近端小腸會被此酵素切斷其鍵結成為單醣分子，才能在遠端小腸被吸收，因此抑制此酵素可以減少醣類的吸收而使飯後血糖下降。本類藥品的服用方式是和每餐的第一口非單醣的碳水化合物併服，由於是抑制醣類被消化成單醣，因此若是直接攝取單醣則本類藥品就無法發揮作用。本類藥品最早被開發出來的為 acarbose，在 1990 年代初期上市，也是目前臨床上較廣泛被使用的，其他還有 meglitol 及 voglibose。本類藥品使 HbA1c 下降的能力較差，約 0.5-1%。因為並不直接阻斷醣類的吸收，所以不至於造成營養不良或體重減輕。而本類藥品的全身吸收程度一般小於 2%，主要的副

作用為腸胃道不適，因為未被消化的醣類送至大腸道被共生細菌分解後產生氣體而有腹脹的症狀，較嚴重者可能會引發腹瀉或食慾不振，可透過減緩增加劑量或增加不同種類的碳水化合物攝取來改善。

(五) 胰島素增敏劑(thiazolidinedione, TZD)[10, 36, 39, 40]

本類藥品為 thiazolidinedione 衍生物，是過氧化體增殖劑活化受體(peroxisome proliferator activated receptor γ, PPARγ)之促效劑，活化PPARγ後可增加肌肉、肝臟、脂肪細胞對於胰島素的感受性，而使血糖被代謝利用。早期的 troglitazone 由於嚴重肝毒性已下市，目前有 rosiglitazone 及 pioglitazone。資料顯示，本類藥品可使 HbA1c 下降約 0.5-1.5%，但因為這些臨床試驗收納之糖尿病患罹病時間較長，若是在胰臟 β 細胞尚有功能時使用應可得到更好的療效。而本類藥品最常見的副作用是體重增加及體液滯留。體重增加程度約 1-4 公斤不等，通常在半年到一年內達到穩定。此外某些臨床試驗也發現病患的脂肪會重新分布，由臟器脂肪轉化成皮下脂肪。因為可能造成體液滯留而發生全身性水腫，可能使心衰竭惡化或導致新發生心衰竭，因此充血性心衰竭，在紐約心臟學會分級第三、四級(NYHA class III, IV)為其絕對禁忌症，而其他心衰竭病患或有水腫的病患仍應小心評估。而本類藥品仍有極低可能造成肝毒性，rosiglitzone 約 0.2-0.32%，pioglitazone 約 0.26%，因此使用前一致應監測病人肝功能。

(六)胰島素(Insulin) [5, 10, 41]

外源性胰島素自 1920 年代問世以來一直是第一型糖尿病及第二型糖尿病後期的重要療法，1980 年代拜基因工程技術之賜，而可以大量合成胰島素。目前針對胰島素多肽鏈分子的修飾，已經發展出各種作用時間不同的配方。超短效的 insulin lispro、insulin aspart 起始作用快速、作用時間短，在餐前十分鐘注射即可控制飯後

血糖。常規胰島素(regular insulin)則是和人體胰島素類似，而透過和魚精蛋白(protamine)或是鋅(zinc)混合可延後起始作用時間、作用持續時間，如 NPH、lente、ultralente，主要是要模擬人體的基礎分泌。另外也有長效型的 insulin glargine，其吸收平緩，可維持基礎胰島素濃度而不會出現較高的尖峰值(peak)，相較於 NPH，在睡前注射更能減少清晨發生低血糖的副作用。英國前瞻性糖尿病研究(UKPDS)證實胰島素可以減少新診斷第二型糖尿病之小血管病變，而在糖尿病控制和併發症試驗(Diabetes Control and Complication Trial, DCCT)中證實可減少第一型糖尿病之小血管併發症。但兩個試驗均未發現對大血管病變的好處。而另一臨床試驗 DIGAMI study 中，發現第二型糖尿病患在發生急性心肌梗塞後，使用胰島素可以顯著降低死亡率，隨機分配到胰島素治療組的病患在平均三年的追蹤可以減少 11%的死亡率。[41] 胰島素補充療法最常見的副作用為低血糖，通常在第一型糖尿病人身上較常見，部分病人可能初期無法察覺低血糖症狀。因此應教育病患自行監測血糖，並注意飲食與運動的均衡。另一副作用為體重增加，通常可藉由模擬生理狀態注射模式來改善。

(七) 雙肽基肽酵素 IV(DDP4)抑制劑(Dipeptidyl peptidase IV inhibitors)[5, 39, 42]

本類降血糖藥物不同於過去既有藥物刺激胰島素分泌或增加胰島素敏感性，而是透過一種全新的機制。人體口服攝取醣類進入胃腸道後，胃腸道會分泌許多促進胰島素分泌的荷爾蒙，稱為腸促胰素荷爾蒙(incretin hormone)。目前已知較重要的腸促胰素荷爾蒙有葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽(glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP)和類升糖素胜肽 1(glucagon-like peptide 1, GLP1)。GIP 和 GLP1 會刺激胰臟β細胞合成分泌胰島素、抑制升糖素合成、抑制中樞神經產生食慾，之後被雙肽基肽酵素(dipeptidyl peptidase IV, DPP4)分解。而糖尿病患在攝取醣類後，這兩種腸泌素的分泌量都不如正常人。因此使用 DPP4 抑制劑可以阻止 DPP4

分解這兩種刺激胰島素生成的腸泌素，而維持這兩種腸泌素的飯後濃度。Sitagliptin 於 2006 年在美國上市，用於第二型糖尿病之單獨治療或和胰島素增敏劑併用。Vildagliptin 則於 2008 年在歐洲上市，國內目前只有 sitagliptin。在臨床試驗中，DPP4 抑制劑單獨使用可使 HbA1c 下降約 0.6-0.9%。而目前 sitagliptin 已被核准與磺醯尿素類、metformin、胰島素增敏劑併用。Sitagliptin 經肝臟代謝比例極低，約 87%由腎臟排除。對於肌酸酐廓清率(creatinine clearamce)大於 50 mL/min 的病患，不需做劑量調整。本類藥品較沒有低血糖與體重增加的副作用，不過抑制 DPP4 可能會影響免疫細胞功能，在臨床試驗中有報告過服用此藥品患者發生上呼吸道感染的比例較高，發生率約 4.5-6.3%。

第 5 節 磺醯尿素類(sulfonylureas)藥物之介紹

2.5.1 磺醯尿素類(sulfonylureas)藥物之藥理作用與磺醯尿素受器 [43, 44]

人類胰臟 β 細胞分泌胰島素的機制是透過三磷酸腺苷感受性鉀離子通道(K(ATP) channel)的關閉，達成細胞膜去極化引起後續的訊息傳遞。K(ATP) channel 由磺醯尿素受器(sulfonylurea receptor, SUR) 和 Kir 6.2 兩個次單位構成。K(ATP) channel 的開閉是感受β細胞內三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)對雙磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)的濃度比值([ATP/ADP])。ATP 是人體內的一種核苷酸(nucleotide)，由一個五碳糖分子接上腺嘌呤(adenine)與三個磷酸根組成，是人體內能量傳遞的主要分子。人體攝取營養如醣類、脂質、蛋白質經過代謝後，會將能量以磷酸根的化學鍵能形式儲存在 ATP 中，而當人體需要消耗能量時，ATP 上的磷酸鍵會被切斷而釋放出能量。ATP 被切斷一個磷酸鍵後成為 ADP，若再被切斷一個磷酸鍵便成為單磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)。人體空腹時血糖較低，沒有多餘的 ATP 生成，維持一基礎的[ATP/ADP]值，K(ATP) channel 是處於開啟狀態，因此鉀離子在自然濃度梯度作用下由胞內流出胞外，使靜止膜電位維持在約-70 mV。當人體攝取醣類經過代謝後生成 ATP，因此β細胞內的 ATP 濃度上升，相對使[ATP/ADP]值上升，K(ATP) channel 感受到此變化後便會關閉，鉀離子不再外流而使膜電位上升引起去極化。細胞膜上的電位調控性鈣離子通道(Voltage-gated calcium channel)在去極化後會開啟，使鈣離子由胞外流入胞內，促進胰島素囊泡經胞吐作用釋放胰島素。磺醯尿素類藥品可以直接鍵結上 SUR 而使 K(ATP) channel 關閉，引發上述一連串的反應達成刺激胰島素分泌的效果。

然而，K(ATP) channel 除了在胰臟β細胞上，也存在心肌及骨骼肌細胞上。在不同細胞的 K(ATP) channel 帶有不同類型的 SUR 次單位。在胰臟 β 細胞上的是 SUR1，而心肌細胞上主要是 SUR2A，骨骼肌上則為 SUR2B。近來的研究發現，各種 sulfonylurea 對於不同類型的 SUR 之親和力不盡相同，然而對於 sulfonylureas

關閉其他非胰臟細胞的K(ATP)通道,在臨床上產生的影響,目前尚沒有明確結論。

2.5.2 磺醯尿素類之藥效學與藥動學

(一) sulfonylureas 單獨治療

Sulfonylureas 自 1950 年代即應用於第二型糖尿病的血糖控制，至今仍是治療第二型糖尿病的主要藥物。而依其開發時間，可以分為第一代及第二代 sulfonylureas。第一代藥物有 acetohexamide、chlorpropamide、tolbutamide、tolazamide，第二代則有 glyburide、gliclazide、glipizide、gliquidone、glimepiride。[10] 另外亦有人將 glimepiride 歸納在第三代。第二代藥品的效價(potency)約為第一代的 20-50 倍，藥效較長而副作用較低。[45] 當單獨使用於尚未接受藥物治療的第二型糖尿病患時，各磺醯尿素降血糖的能力大致類似，可使 HbA1c 下降 1-2%。空腹血糖下降 60-70 mg/dL。[5, 10, 36] UKPDS 研究指出，以 chlorpropamide 或 glyburide 治療的病患，和單純以飲食控制的病患比較，其 HbA1c 約可多下降 0.9%。[4] 一般認為病患開始接受治療時的血糖值越高，則其降血糖的效果越顯著。[46] 通常接受治療前其空腹血糖值介於 140-220 mg/dL、血漿中 C-peptide 高、沒有第一型糖尿病相關的自體抗體之族群最能受惠於 sulfonylurea 的治療。[10, 47] 但是目前已發現 sulfonylureas 的治療仍可能因胰臟β細胞的功能消耗殆盡，發生”secondary failure”。[11, 45, 48] 另外血糖控制不佳也會傷害 β 細胞分泌胰島素的功能。過去認為 secondary failure 可能是 sulfonylureas 過度刺激β細胞，而使其耗竭。但是在 UKPDS 研究發現，經過近十年的追蹤，使用 metformin 或是胰島素的病患也會發生 secondary failure。[47] 因此這可能是糖尿病本身的病理機轉所導致，然而確切原因仍不明。

(二) sulfonylureas 併用治療

使用兩種以上藥物合併治療的效果一般認為較單一種藥物好，適用於單一治

療仍無法有效控制血糖的狀況。[45, 49]Sulfonylureas 可以和 metformin、葡萄糖苷酵素抑制劑、TZD、胰島素併用。Sulfonylureas 和 metformin 併用時，可使 HbA1c 多下降 1-2%，下降程度和 metformin 的劑量相關，metformin 最多可使用到每天 2 g，分兩次投藥。[47] Ralph A. DeFronzo 等人[50]曾執行一項隨機雙盲的平行研究，研究族群是中度肥胖且無法靠飲食控制血糖的第二型糖尿病患，比較 metformin 單獨使用、glyburide 單獨使用、metformin+glyburide 合併使用三種療法，在 29 週的觀察發現，合併治療組的空腹血糖值為 187±4 mg/dL，HbA1c 為 7.1±0.1%；而 glyburide 單獨使用組之空腹血糖值為 261±4 mg/dL，HbA1c 為 8.7±0.1%，此項差異達到統計顯著意義($p<0.001$)。而 metformin 單獨使用組的血糖控制情況和 glyburide 單獨使用組類似，顯示合併使用控制血糖的能力較佳。然而，在 UKPDS 研究卻發現，sulfonylureas 併用 metformin 療法比單用 sulfonylureas 有較高的死亡率。[51]在之後的觀察性試驗中也有發現類似的結果，Olsson, J.等人[52]執行的一項觀察性研究，納入 169 位使用 metformin 加 sulfonylureas 的病患和 741 位單用 sulfonylureas 的病患，併用組總體死亡率之勝算比是單用組的 1.63 倍，缺血性心臟病及中風死亡率更分別為 1.73 和 2.23。然而後來 Gulliford, M.等人[53]以英國的資料庫執行之回溯性世代研究中，發現 metformin 並不會顯著增加總體死亡率或心血管死亡率。Johnson, J. A.等人[54]以加拿大的 Saskatchewan 資料庫執行的世代研究，更發現 metformin 和 sulfonylureas 併用的總體死亡率顯著比單用 sulfonylureas 低，校正後的勝算比為 0.6。因此這個問題目前仍沒有明確結論，須仰賴後續設計嚴謹的研究來解答。

Sulfonylureas 和 TZD 併用時約可使 HbA1c 再下降 1-1.4%，但是其體重增加會更明顯，可達約 2-6 公斤。至於 sulfonylurea 和 acarbose 併用，約可使 HbA1c 下降 1%，但較不會有體重增加的副作用，不過其下降空腹血糖的效果需要數週後才能被觀察到。[45, 47]至於 sulfonylureas 和胰島素併用的發展，也是因為發現病患自行分

泌胰島素的功能會漸漸下降，因此補充外源性的胰島素。其併用方式是在睡前使用中長效型的基礎胰島素控制夜間的空腹血糖，白天則是利用 sulfonylureas 等促進胰島素分泌的藥品控制飯後血糖，而使用 insulin glargine 一般認為較 NPH 不易發生低血糖。[45, 47, 55] 此種併用若仍無法達成控制目標，則要增加日間短效型胰島素的注射，此時 sulfonylureas 等促進分泌的藥物應停藥。目前認為補充胰島素可以延緩 β 細胞衰竭並改善胰島素阻抗，所以美國糖尿病學會建議若單一藥物無法達成目標時，應提早使用基礎胰島素補充。[5, 55]

(三) 藥物動力學 [10, 36, 47]

Sulfonylureas 口服吸收程度都不低，生體可用率(bioavailability)均在 80%以上，而且吸收快速，大部分都在 2-4 小時內達到尖峰濃度(peak concentration)，除了 tolazamide 與 gliclazide 較慢，約需 4-6 小時。sulfonylureas 的蛋白質結合率(protein binding)也不低，均在 85%以上，暗示其潛在會和蛋白質競爭相關的藥品產生交互作用。在代謝方面，本類藥品大部分經由肝臟代謝，但排除途徑卻不一致，大部分藥品會經由腎臟排除不過程度不盡相同，gliquidone 則是 95%以上經膽道排除。肝腎功能、代謝物的活性等會影響藥品的作用時間，以 tolbutamide 最短，小於 12 小時，而 chlorpropamide 最長，超過 24 小時，會影響其發生低血糖的風險。有關本類藥品的藥動學與藥效學歸納於 Table 2-2。

Table 2-2 各 sulfonylureas 之藥動學與藥效學參數 [10, 39, 47]

	建議起始劑量 (mg/day) 一般	老年	維持劑量 (mg/day)	最大劑量 (mg/day)	等效單日劑量 [a] (mg)	生體可用率(%)	肝腎功能調整劑量	排除半衰期	代謝	排除
Acetohexamide	250	125-250	每 5-7 天增加 250-500 mg	1500	500	極佳	不建議用在肝、腎功能不全病患	1.3 hr	肝臟(有活性代謝物)	腎臟 80%
Tolazamide	100-250	100	每周增加 100-250 mg	1000	500	85-90	建議在肝腎功能不全病患應減量	7 hr	肝臟(高度，有活性代謝物)	腎臟 85%
Tolbutamide	1000-2000	500-1000	250-3000	3000	1500	85-100	肝腎功能不全時應減量	4.5-6.5 hr	肝臟(高度，無活性代謝物)	腎臟(高度)
Chlorpropamide	250	100	100-500	500	375	>90	肝腎功能不全時應減量	25-48 hr	肝臟(中度)	腎臟 80-90%
Glyburide	5	1.25-2.5	1.25-20(超過 10 需分兩次服用)	20	10	>95	Ccr<50 mL/min 不建議使用；肝功能不全應減量	5-10 hr	肝臟(高度，有活性代謝物)	腎臟 50%
Glipizide	5	2.5-5	5-15	40	10	>95	Ccr>10 mL/min 不須調整劑量；肝功能不全應由 2.5 mg QD 開始使用	2-5 hr	肝臟(高度，無活性代謝物)	腎臟 63-89% 原型藥 3-9%

續 Table 2-2

	建議起始劑量 (mg/day) 一般	老年	維持劑量 (mg/day)	最大劑量 (mg/day)	等效單日劑量[a] (mg)	生體可用率(%)	肝腎功能調整劑量	排除半衰期	代謝	排除
Gliclazide	40-80	--	每周增加 40-80	320	160	95	腎功能不全不需調整；肝功能不全應減量	8-12 hr	肝臟(高度，無活性代謝物)	腎臟 60-80% 原型藥 1-20%
Glimepiride	1-2	0.5-1	1-4	8	2	>95	腎功能不全由 1 mg QD 開始使用；肝功能不全應減量	9 hr	肝臟(完全，弱效活性代謝物)	腎臟 60%
Gliquidone	30-90	小心其他器官功能不全及疾病	30-120	120	60	>95	腎功能不全不須調整劑量；肝功能不全病患應小心使用	3-4 hr	肝臟(高度，無活性代謝物)	腎臟 5% 膽道 95%

[a] 單日等效劑量：採用世界衛生組織之 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 所定義之 defined daily dose

2.5.3 磺醯尿素類的副作用

(一) 低血糖

低血糖是 sulfonylureas 最常見的副作用，[10, 45] 其中， Glyburide 是最常被報告發生低血糖的藥品之一。Gangji, A. S.等人 [56] 執行一項比較 glyburide 與其他刺激胰島素分泌藥品(其他 sulfonylureas 與非磺醯尿素類)發生低血糖風險的統合分析，共納入了 20 個研究，共 7047 人，追蹤時間由一個月至十年不等。結果發現使用 glyburide 至少發生一次低血糖的風險的相對危險為 1.52 (95%信賴區間:1.21-1.92)，若只和其他 sulfonylureas 相比，相對危險更高達 1.83 (95%信賴區間:1.35-2.49)。另一項以英國登記資料庫所作的藥物流行病學研究，使用 sulfonylureas 治療的病患共 34,052 人年，其中 605 人發生過低血糖，換算成年度發生率約 1.8%。[57]

一般而言，醣類攝取不規律、運動量增加、使用較長效的 sulfonylureas 如 glyburide、肝腎功能下降使藥品代謝排除變慢、老年人、併用交感神經β受器阻斷劑、併用胰島素等，都是易導致低血糖的危險因子，因此肝腎功能不全病患應減少劑量。Gliquidone 在肝臟代謝後幾乎完全由糞便排除而不經過腎臟，且沒有活性代謝物，因此在老年人或腎功能不全病患使用上較安全。[39, 47, 58, 59]

低血糖不一定會出現症狀，通常在血糖值低於 60 mg/dL 時較明顯，常見的症狀包括盜汗、心悸、心跳過速、熱潮紅、蒼白、震顫等。在血糖值低於 50-55 mg/dL 時會影響大腦功能，可能出現認知功能下降等症狀，若低於 30 mg/dL 時即可能陷入昏迷，若更低可能導致死亡。嚴重的低血糖較常見於使用胰島素治療的第一型糖尿病患者，但亦可能發生於第二型糖尿病患者。一般低血糖可以口服或靜脈輸注葡萄糖處理，而嚴重的低血糖如病患已出現蒼白、意識混亂等症狀可能需要注射升糖素。[60]

(二) 體重增加

體重增加也是 sulfonylureas 常見的副作用，可能是病患順服性不佳的原因之一。一般而言，sulfonylureas 會使病患體重上升 1-4 公斤不等，平均約 2 公斤。這種效應會在開始治療後六個月內穩定下來。體重增加的發生可能是和胰島素的同化作用(anabolic effect)相關。但過去亦有文獻認為是因糖尿病患使用 sulfonylureas 增加胰島素分泌後促進醣類利用，由尿液排除的醣類變少，使熱量較易保留在體內的關係。在 UKPDS 中，經過十年追蹤，以 glyburide 治療的病患體重增加約 1.7 公斤，以 chlorpropamide 治療的病患體重增加約 2.6 公斤。[4] 另外有研究發現使用 glimepiride 或是緩釋型的 gliclazide 體重增加的幅度較低，在一項研究中，比較第二型糖尿病患使用 gliclazide 緩釋劑型或 glimepiride 經過 27 週的治療，在 gliclazide 組平均體重由 83.1 公斤上升至 83.6 公斤，glimepiride 組由 83.7 公斤上升至 84.3 公斤。[61] 但是另一項以墨西哥裔美國人做的研究發現，glimepiride 和 glyburide 在 14 週的治療後，體重上升幅度分別為 2.3 和 2.1 公斤，兩者沒有顯著差別。[62]

(三) 其他副作用 [36, 45]

除了低血糖和體重上升外，其他副作用發生率相對較低。這些副作用包括：胃腸道不適如噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉等，發生率約 1-3%；皮膚症狀如紅疹、牛皮癬、對光過敏等，發生率約 1%；肝指數上升、白血球低下發生率約 0.5%。；抗利尿激素不正常反應造成之低血鈉症，一般發生率不高，但使用 chlorpropamide 的發生率較高；其他尚有血小板低下性紫斑、膽汁鬱積性黃疸等。另外，磺醯尿素類會抑制肝臟乙醇去氫酶(ethanol dehydrogenase)的活性，降低酒精代謝，造成病患在飲酒後易引起熱潮紅、噁心嘔吐、心搏過速等症狀，由於症狀和服用戒酒藥物 disulfiram 後飲酒的症狀類似，因此稱為 disulfiram-like effect。此類副作用發生率通常在第一代藥物如 tolbutamide 或 chlorpropamide 較高，約 30-60%，在第二代

藥物發生率較低，最高 20%。[39, 45] 此外，1970 年代的大型臨床試驗 UGDP (University Group Diabetes Program)，其期中分析發現使用 tolbutamide 治療的病患之心血管死亡率，為安慰劑、胰島素組的兩倍以上，因此提前終止該試驗。從此美國 FDA 也在所有 sulfonylureas 產品加註相關警語，但其因果相關性目前仍未得到證實。[63] 相關之文獻回顧，將在下一節深入討論。

第 6 節 磺醯尿素類與心臟血管疾病

2.6.1 議題的開端--UGDP 試驗

Sulfonylureas 可能增加心臟血管風險的議題，最早於 1970 年代在美國執行的大型臨床試驗 UGDP (University Group Diabetes Program)中被提出。[6] UGDP 是一項多中心隨機雙盲、有安慰劑控制組的臨床試驗。這個試驗從 1961 執行到 1975 年，觀察不同的治療對於新診斷第二型糖尿病患發展出大血管或小血管併發症的影響，共納入 823 位罹病時間不超過一年的第二型糖尿病患，並隨機分配到 tolbutamide、安慰劑、標準胰島素(Insulin-standard, ISTD)、及依目標調整劑量之胰島素(Insulin-variable, IVAR)等四個組，每組均給予熱量控制的飲食，以維持正常體重。[63]

Table 2-3 UGDP 的分組設計 [63]

	Tolbutamide	Insulin-standard (ISTD)	Insulin-variable (IVAR)	Placebo
人數	204	210	204	205
療法	Tolbutamide 固定劑量，早餐前 1 g，晚餐前 0.5 g 。不根據血糖調整劑量。	每天早晨依體重給予 10-16 單位 insulin lente。不根據血糖調整劑量。	用 insulin lente 和 regular insulin 將血糖值控制在：空腹血糖<130 mg/dL 且葡萄糖耐受性試驗一小時血糖 <240 mg/dL。	給予外觀和 tolbutamide 相同但不含藥的錠片。

UGDP 在 1961 年 2 月到 1966 年 2 月收納病患，並追蹤至 1969 年進行第一次期中分析，結果顯示和安慰劑組相比，tolbutamide 組有較高的心血管死亡率且達到統計顯著意義(P 值=0.005)，而在全死因死亡率方面雖未達統計顯著意義(P 值=0.17)但也有較高的趨勢(Table 2-4)。此後，這一組被提前終止，而美國 FDA 也在之後上市的所有 sulfonylureas 仿單加註特殊警訊，提示 tolbutamide 在 UGDP 研究中的心血管死亡率是安慰劑的 2.5 倍。但是 UGDP 研究本身存有許多引起爭議的地方，首先是其隨機分配的過程遭到質疑，因為發現在安慰劑組與 tolbutamide 組的性別分布與心血管危險因子分布並不一致，tolbutamide 組死於心血管併發症者似乎血糖控制較差(其空腹血糖值大部分高於 200 mg/dL)且心血管危險因子較多，

即使使用各種統計方法但仍無法解決這個問題；另外其使用的統計方法也被認為沒有足夠的檢定力(power)；而研究族群篩選方式可能納入葡萄糖失耐症而非真正的糖尿病患；另外此研究並未評估病患的順服性。因此 UGDP 試驗結果，無法證實 tolbutamide 是否會增加心血管死亡率。[6, 64] 而且，之後新開發的 sulfonylureas 其效價更強且副作用較少，在本質上與 tolbutamide 不盡相同。另外隨著對 SUR 了解的增加，發現不同 sulfonylureas 藥物對各種細胞之 SUR 的親和力與專一性，並不盡相同，因此對所有 sulfonylureas 不能一概而論。然而，並沒有設計嚴謹的大型臨床試驗直接針對此問題作探討，sulfonylureas 和心血管併發症的議題仍被廣泛討論。

Table 2-4 UGDP 的期中分析結果 [63]

	Tolbutamide	Insulin-standard (ISTD)	Insulin-variable (IVAR)	Placebo
組別人數	204	210	204	205
死於心血管死因人數				
1.心肌梗塞	10	3	2	0
2.猝死	4	4	5	4
3.其他心臟病	5	1	2	1
4.非心因性血管疾病	7	5	3	5
合計 (占該組百分比%)	26 (12.7)	13 (6.2)	12 (5.9)	10 (4.9)
死於非心血管死因人數				
5.癌症	2	4	2	7
6.非 1-5 項死因	2	2	3	3
7.死因不明	0	1	1	1
全體死亡人數				
合計 (占該組百分比%)	30 (14.7)	20 (9.5)	18 (8.8)	21 10.2)

2.6.2 磺醯尿素類影響心臟血管功能之機轉與動物實驗

目前認為，sulfonylureas 對心血管系統的影響是因為其作用到心肌細胞和血管平滑肌等非胰臟組織的 K(ATP) channel，而產生了目前被研究較多的三大類作用：對心臟缺氧時的作用、對血管皮滑肌的作用、及對心肌梗塞之心律不整的作用。而所有 sulfonylureas 中被研究最多的是 glyburide (在歐洲稱為 glibenclamide)，由於

體外實驗發現它對於心血管系統的影響程度較大，因此許多實驗均以其為研究標的。[7]

(一) 對心臟缺氧時的作用

Sulfonylureas 影響心臟功能的機轉主要是作用到心肌細胞 K(ATP) channel 上的 SUR2A，進而抑制一項稱為缺血性調適(ischemic preconditioning, IPC)的效能。心肌細胞在正常生理狀態下儲存有大量的 ATP，以持續作功維持心臟運動，因此 K(ATP) channel 在 ATP 的作用下是處於關閉的狀態。而當心肌面臨缺氧導致 ATP 濃度下降、乳酸或氫離子堆積，會使 K(ATP) channel 開啟，進而使鉀離子流出細胞外而導致膜電位下降，促成細胞再極化。這會使動作電位縮短同時關閉鈣離子通道，減少鈣離子進入細胞內，因此可使心肌的收縮力下降、減少氧氣的消耗以適應缺氧狀態。這個生理機制稱為缺血性調適(IPC)，是心臟在面臨缺血的保護機制。而 K(ATP) channel 是啟動 IPC 功能的關鍵角色，因此 sulfonylureas 若關閉了 K(ATP) channel，將會抑制 IPC 功能而傷害心肌細胞。[7, 65, 66] 在豬、狗及老鼠的心臟均發現，使用會開啟 K(ATP) channel 的藥物(如 pinacidil、nicorandil、cromakalin)可以明顯縮短動作電位，而若併用 glyburide 時動作電位就不會被縮短。[67] Toombs 等人[68] 曾以兔子執行一項實驗，讓試驗兔子經過 30 分鐘的冠狀動脈缺血後，恢復灌流觀察 120 分鐘，比較缺血前注射 glyburide 與未注射 glyburide 對於 IPC 作用的影響。結果發現，未注射 glyburide 的兔子在 IPC 作用下其心肌梗塞範圍可以縮小 63%，而注射 glyburide 組的兔子則沒有此效應。雖然在狗和豬的身上也發現類似的結果，但以老鼠執行的實驗結果，卻發現 glyburide 不一定會影響 IPC 功能[7, 69]，不過這或許是因為老鼠的 IPC 主要不是由 K(ATP) channel 調控。另外，在較嚴重的心肌梗塞發生時，K(ATP) channel 的開啟會在心電圖上造成 ST 波段的上升(ST elevation)，對於嚴重心肌梗塞是重要的診斷依據之一，在動物與人類的臨床實驗

中也發現 glyburide 會減弱這個現象，因此可能使診斷延誤。[70, 71] 至於 gliclazide 與 glimepiride 目前被認為較不會影響心臟的 IPC 功能。[7, 72]

此外，心臟遭遇缺血然後再度恢復灌流時會發生許多傷害性的反應，稱之為缺血-再灌流損害(ischemia-reperfusion injury)。可能的原因是當缺血時，心臟氧氣供應不足，消耗 ATP 產生許多代謝產物及反應性很強的自由基，並且進行無氧呼吸產生乳酸，此外也會活化巨噬細胞及白血球產生發炎反應，最後造成組織生理生化環境改變、pH 值下降等反應。當灌流恢復時，氧氣進入不正常的生理環境會引發一連串不良反應，包括心肌頓抑(myocardial stunning)、心律不整、心肌小血管功能缺損、心肌壞死等。[73] 而 K(ATP) channel 若在心臟缺血時開啟，使鈣離子通道關閉而減少細胞內鈣離子累積並且減少能量消耗，在灌流恢復時心肌的收縮與舒張功能較能順利恢復。Cole 等人 [74] 在豬的心臟上發現，誘導心臟缺血發生前，用 pinacidil 使 K(ATP) channel 開啟，降低膜電位而縮短動作電位，給予再灌流時心肌功能得以恢復而不會發生心肌頓抑。若缺血前給的是 glyburide 則此沒有此效果。Shigematsu 等人 [75] 的類似研究也發現 K(ATP) channel 在灌流剛恢復時仍有一部分維持開啟狀態，有預防心肌頓抑的效果。Valle 等人 [76] 以羊執行的實驗中，將羊隻分為給予 glyburide 0.4 mg/kg、安慰劑、不做特別處理三組，然後阻塞其冠狀動脈引發心肌梗塞 12 分鐘，之後恢復灌流 2 小時觀察心室收縮、舒張功能，結果發現 glyburide 組相較其他兩組，在灌流恢復時心室收縮及舒張功能均顯著較差。

然而 Thornton 等人 [77] 以兔子的心臟進行之實驗發現，在引發心臟缺血前給予 glyburide，比起未給藥的對照組，會使梗塞範圍增加。而引發心臟缺血前給予 pinacidil 以活化 K(ATP) channel，比起未給藥的對照組，梗塞範圍卻沒有因此縮小。因此其結論認為在兔子的心臟，IPC 和 K(ATP) channel 的開啟較不相關，但是在缺血前通道被阻斷仍會使心肌梗塞惡化，也有其他作者持相同看法。[67] 雖然動物實驗的結果稍有分歧，但是關閉 K(ATP) channel 而阻止 IPC 的論點在許多哺乳類動

物無論是離體心臟實驗或是活體實驗均有類似的結果，是目前較被專家學者接受的觀點。然而在人類身上的影響及臨床意義仍不完全明確。[7]

(二) 對血管平滑肌的作用

目前認為 sulfonylureas 對血管平滑肌的影響，極可能是透過鍵結到血管平滑肌細胞上的 K(ATP) channel 上的 SUR2B，使膜電位上升而延長動作電位並促進鈣離子內流，抑制血管平滑肌的放鬆。若發生在冠狀動脈會減少冠狀動脈血流或引起血管痙攣使心臟養分供應不足，若是在週邊血管則會使血壓上升，對心血管系統均是不良的影響。[7, 66] 過去已有文獻報告，glyburide 會抑制乙醯膽鹼(acetylcholine)及腺苷(adenosine)等內生性物質調控的血管放鬆機制。[78] Samaha 等人 [79] 曾以全身麻醉的狗以及離體的老鼠心臟作實驗，將 glyburide 以冠狀動脈內注射方式注入狗及老鼠心臟的冠狀動脈左前降枝(left anterior descending coronary artery, LAD)，在狗身上發現輸注 glyburide 濃度為 55-80 μM 時，其冠狀動脈阻力為穩定正常狀態時的兩倍；在老鼠心臟方面，glyburide 也會使血管阻力增加 67%。其他研究也獲得類似的結果。[80] 而另一項對狗進行的實驗，發現在冠狀動脈注射 gliclazide 和 glyburide 後，均會使血管阻力上升，冠狀動脈血流下降，注射 glimepiride 則不會影響冠狀動脈血流。[81] 這些抑制血管放鬆的效果是跟劑量成正相關，但是在動物實驗所使用的劑量大部分是偏高的，因此動物實驗結果反映在臨床上的意義，仍必須仔細評估。[7]

(三) 對心肌梗塞時之心律不整的作用

K(ATP) channel 在心臟遭遇缺氧時適時開啟，使鉀離子流出細胞外而啟動 preconditioning，縮短動作電位並促進過極化使收縮力下降以減少心臟負荷。但 K(ATP) channel 開放引起的鉀離子外流使細胞外鉀離子累積、動作電位縮短等狀態，

會使梗塞部位附近心肌細胞發生部分去極化而產生自發性節律或傳導異常，容易誘發心室早發性收縮(premature ventricular beats)、迴路性(re-entry)心律不整，進而導致心室纖維顫動(ventricular fibrillation, VF)[82]。 Billman 等人[83]以狗執行的實驗中，實驗組先注射 glyburide，對照組則不做任何處理，然後將兩組運動中的狗阻塞其冠狀動脈血流 2 分鐘以誘發 VF。結果發現，注射 glyburide 可以顯著防止 VF 的發生。其他研究也發現，在麻醉的兔子及老鼠身上，glyburide 可以防止由冠狀動脈結紮引起的致命性心律不整。[82]然而卻也有研究發現相反的結果。[7] Valle 等人[76]以意識清醒的羊執行的實驗中，他們將羊隻分為三組，分別為 glyburide 組、安慰劑組、控制組。Glyburide 組給予 glyburide 0.4 mg/kg 靜脈輸注 10-30 分鐘；安慰劑組給予和 glyburide 相同賦形劑但不含藥的注射劑；控制組不做任何處理。然後三組均接受 12 分鐘的缺血過程再恢復灌流 2 小時，觀察其心室運動功能、動作電位傳導、心跳節律。結果發現注射 glyburide 的羊隻在恢復灌流時發生心室頻脈(ventricular tachycardia, VT)、心室纖維顫動(VF)、其他類型心律不整均顯著較高，而心律不整死亡率方面雖然未達統計顯著，但也有較高趨勢。而且 glyburide 對於恢復灌流後，心室收縮功能的回復也有明顯的抑制作用。其可能的解釋是 glyburide 在心肌缺氧時使 K(ATP) channel 關閉，因此造成鈣離子通道開啟使鈣離子在胞內累積，當灌流恢復時便會引發心律不整。由此可見動物實驗的結果仍是不盡相同的。後續的研究發現，K(ATP) channel 表現基因被剔除的老鼠與正常的老鼠，誘發心臟缺血後，雖然基因剔除老鼠的動作電位可被縮短，但兩者身上均可發現細胞外鉀離子累積的現象，可見 K(ATP) channel 雖然在心臟缺血發生時扮演重要角色，但仍有其他因素會影響細胞之電生理狀態。Sulfonylureas 對心律不整的影響，仍需更多研究加以釐清。[82]

2.6.3 磺醯尿素類對心血管系統磺醯尿素受器(SUR)的選擇性

SUR 在 1995 年首度被複製出來後，接著科學家也成功複製出整個 K(ATP) channel，使研究者得以更進一步研究其結構和功能。[44] 最常被用來研究 K(ATP) channel 的材料是非洲爪蟾*(Xenopus)*的卵子細胞(oocyte)。因為 K(ATP) channel 的開啟或關閉的程度會影響鉀離子的外流(potassium efflux)，研究者可以測量鉀離子電荷流動的變化，來觀察 sulfonylureas 對 K(ATP) channel 結合的親和力與作用模式。[84] 根據 Gribble 等人 [44, 84, 85] 利用非洲爪蟾卵子的一系列研究，逐漸增加 sulfonylureas 的濃度，關閉通道使鉀離子外流減少分為兩個階段，第一階段是在正常治療濃度下跟 SUR 結合，若藥物對受體的親和力高則可觀察到鉀離子外流快速減少，若親和力低則減少的幅度較平緩。第二階段是在超高濃度時，藥物不再透過 SUR 而是直接阻斷構成 K(ATP) channel 通道本身的 Kir 次單位，因此不論藥物對 SUR 的親和力高低，在濃度夠高時均能夠觀察到此階段。所以藉由觀察第一階段的變化，可以評估各種 sulfonylureas 對 SUR 的親和力。研究發現 tolbutamide、gliclazide、glyburide、glimepiride 作用於 SUR1 均能觀察到第一階段的鉀離子外流顯著減少，可見它們對於 β 細胞的 SUR1 均具有高親和力。但是對於心肌上的 SUR2A 各藥物的結果不盡相同，glyburide 和 glimepiride 作用於 SUR2A 其第一階段的下降幅度和 SUR1 類似，可見它們對 SUR2A 也有高親和力；但 tolbutamide、gliclazide 在 SUR2A 觀察不到顯著的第一階段下降，直到超高濃度時才出現第二階段下降，可見這兩個藥對於 SUR2A 的親和力並不高。

藉由這些離體的細胞實驗，雖然可以觀察到藥物的作用模式，但是動物體內實驗的結果卻不完全相符。在狗及老鼠身上，在等效劑量下相較於 glyburide，glimepiride 對心肌梗塞的程度、缺血後心肌收縮力下降、冠狀動脈阻力增加、ST 波段上升、氧氣消耗增加等的影響程度均較小。[81] 而在離體的老鼠心臟，相較於 glyburide，glimepiride 對於動作電位閾值、絕對不反應期也幾乎無任何影響。[72] 因

此離體實驗所獲得的 sulfonylureas 對於 SUR 受體親和力數據，雖然可以提供部分資訊，但是卻無法完全預測藥物在生物體內複雜生理環境下的作用。

2.6.4 探討磺醯尿素類和心血管系統的小型臨床研究

(一) 心臟缺血和缺血性調適(IPC)

在人類身上要研究藥物對心臟缺血時的影響，通常是利用血管擴張術(angioplasty)。血管擴張術是利用心導管將前端的氣球深入冠狀動脈阻塞處，然後充氣以撐開狹窄的血管使血流恢復。在充氣時，會短暫堵塞冠狀動脈造成缺血狀態，因此這類研究通常施行兩次擴張術，第一次擴張引發缺血以啟動 IPC 然後給予不同藥物，再做第二次擴張觀察再度缺血時造成的影響，反映出藥物是否會影響 IPC 的啟動。在擴張時由心電圖可以觀察到類似心肌梗塞的 ST 波段上升現象，其上升幅度也反映了心臟缺氧的嚴重程度，此外擴張術的缺血狀態如同心肌梗塞也會造成病患心絞痛，由心絞痛的程度或發生時間可以評估缺血嚴重程度。[7] Tomai 等人[86]執行了一項小型的臨床研究，研究收納了 20 位即將接受血管擴張術的病患，在術前隨機分到口服 10 mg glyburide 組及安慰劑組，然後兩組均接受兩次血管擴張術。在兩次擴張結束時均測量 12 電導心電圖及冠狀動脈內心電圖。結果發現 glyburide 組兩次擴張造成 ST 波段上升程度相當，且第二次擴張的胸痛程度比第一次大；但是安慰劑組第二次的 ST 波段上升幅度和擴張時的胸痛均顯著減少。所以由此實驗可發現 glyburide 會抑制心臟 IPC 因此兩次擴張造成的缺血嚴重度都差不多，安慰劑組在第二次擴張後造成的嚴重程度明顯比第一次小。Tsung-Ming Lee 等人[87]也執行了一項類似的實驗，56 位須接受一條主要冠狀血管擴張術的病患，被隨機分配到四組：nicorandil 組、glyburide 組、nicorandil 加 glyburide 組、及不給藥之對照組，另外又各依照年齡分為成年組(小於等於 55 歲)及老年組(大於等於 65 歲)，然後每組均接受兩次各 120 秒的氣球擴張術。結果發現，成年人對照組第二次擴張 ST 波段

上升明顯比第一次低，nicorandil 組則是兩次都很低。老年人 nicorandil 組也觀察到類似現象，老年人對照組則是第一次擴張時間延長到 180 秒時，第二次擴張 ST 波段上升幅度才會下降。而無論是單獨使用 glyburide 或和 nicorandil 併用時，兩次擴張造成的嚴重度相當，沒有顯著差異。由此研究可發現，一般人在第一次缺血發生時心臟透過 IPC 以適應缺血，所以第二次缺血時造成的嚴重度會下降。而事先使用 nicorandil 會使 K(ATP) channel 開啟直接啟動 IPC，所以兩次擴張均不會造成嚴重影響，但 glyburide 可能會抑制 IPC 使心臟無法有效適應缺血狀態，且會拮抗 nicorandil 之作用。

由 Klepzig 等人[88]執行的多中心隨機受試者單盲試驗，將 45 位病患隨機分為各 15 人的三組：glimepiride 組、glyburide 組、安慰劑組，記錄冠狀動脈內心電圖來並測量由擴張術阻塞血管開始到引起心絞痛的時間。三組病人接受三次氣球擴張術，第一次是為了確定擴張術造成之缺血嚴重度，第二次用以啟動 IPC。然後三組病人依其組別接受等效劑量的 glimepiride (1.162 mg)、glyburide (2.54 mg)和安慰劑靜脈注射，然後做第三次氣球擴張術，並比較第二、三次擴張時記錄到的數值。結果發現安慰劑組及 glimepiride 組在第二次與第三次擴張間，ST 波段上升幅度平均各減少 35%與 34%，均達到統計顯著意義。在心絞痛時間方面，在第二、三次擴張間，安慰劑組與 glimepiride 組分別微幅上升 30%與 13%。至於 glyburide 組，其 ST 波段上升幅度並沒有明顯改變(P 值=0.34)，而心絞痛時間也沒有延長。因此其推論，glyburide 相較於安慰劑及 glimepiride 可能會明顯抑制 IPC。

(二) 左心室功能

Sulfonylureas 對人類心室功能影響的研究相當少，較具代表性的是 Scognamiglio 等人[89]執行的一項研究，收納了 19 位罹患第二型糖尿病且合併冠狀動脈心臟病的病患。隨機分配接受胰島素或 glyburide 治療 12 週後，兩組互換療法再進行 12 週治療，在兩次治療開始前均進行理學及生化檢查以觀察病患的生理狀

態，並評估心臟功能。結果發現病患接受 glyburide 治療後左心室射出率(left ventricular ejection fraction, LVEF)平均減少 15%，而反映心室運動功能下降的心室壁運動分數(wall motion score index, WMSI)也增加，表示心室運動功能下降，兩者均達到顯著意義(p 值<0.001)。因此其推論 glyburide 可能會使糖尿病和缺血性心臟病患的心室功能退化，但此結論還需要更多研究支持。

(三) 冠狀動脈與周邊血管

Reffelmann 等人[90]執行了一項小型研究，收納 12 位以血管內超音波證實冠狀動脈左前降枝(LAD)(10 位)或左迴旋枝(left circumflex, LCX)(2 位)硬化超過 90%的病患，並排除兩條血管均硬化者，然後對狹窄的血管施行血管整型術。術後靜脈注射 0.05 mg/kg 的 glyburide，給藥前後每個病患均以血管內超音波測量硬化及正常血管的尖峰血液流速。結果發現，glyburide 給藥前後在正常血管及阻塞並整型後的血管，都不會顯著影響尖峰血液流速，而且先使用 adenosine 或 papaverine 兩種血管擴張劑後，glyburide 也不會影響其血管擴張效果。

在周邊動脈方面，Bijlstra 等人[91]以 36 位健康成年男性執行的實驗，將開啟 K(ATP) channel 的血管放鬆劑 diazoxide 直接輸注到病患的前臂肱動脈內，並且紀錄血管容積的變化。然後等分為三組，分別注射 glyburide、glimepiride、安慰劑並觀察血流的變化。結果發現 glyburide 相較於 glimepiride 與安慰劑，會顯著抑制由 diazoxide 引起的血管放鬆效果(ANOVA p 值<0.01)。可見 glyburide 也會作用到人類周邊動脈血管平滑肌的 K(ATP) channel，glimepiride 則較不具影響。另一項由 Chan 等人[92]執行的研究較接近臨床的真實狀況，將 12 名罹患第二型糖尿病，血壓正常且沒有其他併發症的中國人，讓其接受 glyburide 或 metformin 治療四週，然後兩組療法互換再治療四週。每次治療前均評估其代謝狀況與血液動力學參數如血壓、心輸出量等。結果發現，metformin 可以較顯著降低病患的舒張壓(平均：

-12.9%，95%信賴區間：-21.5%~-4.4%)，glyburide 則未達到顯著 (平均：-6.8%，95%信賴區間：-14.9%~1.2%)，兩者間的差異也達到顯著意義(p 值<0.001)。在全身血管阻力指標方面，metformin 治療有下降的趨勢(平均：-1.2，95%信賴區間：-8.8%~6.4%)，glyburide 則有上升趨勢(平均：6.2，95%信賴區間：-4.3%~16.6%)，但兩者對於血管阻力的影響均未達到顯著，不過兩組間的差異卻達到顯著意義(p 值<0.05)。

由上述小型臨床研究中可發現，雖然大部分和體外及動物實驗的結果相符，不過仍有少數研究並未發現 sulfonylureas 對心血管系統的影響。由於這些研究人數較少、觀察時間較短、使用藥物大多是 glyburide，而且研究對象不一定是糖尿病患，因此觀察到的結果只能提供部分證據，但是可能無法外推至 sulfonylureas 在臨床上長期使用對心血管系統造成的影響。

2.6.5 探討磺醯尿素類和心血管系統的觀察性研究

自從 UGDP 之後，tolbuamide 等第一代 sulfonylureas 是否增加心臟血管風險的議題便沒有明確結論，但 tolbutamide 的使用量仍因此下降。[6] 自 1980 年代中期開始，第二代藥品 glyburide、glipizide 等相繼上市，最新的 glimepiride 也於 1990 年代後期上市。可供選擇的藥品品項增加，且第二代藥物副作用較少加上其重要的治療地位，因此 sulfonylureas 仍然被廣泛使用。[93] 而 1990 年代之後，各國也開始利用政府登記資料庫或保險資料庫執行 sulfonylureas 對於心血管風險的觀察性研究。這些研究是觀察藥物對發生心血管事件後的短期預後，或觀察藥物長期使用是否增加死亡或心血管風險。

(一) 短期預後

觀察 sulfonylureas 對於心肌梗塞後短期預後之研究中，大部分結果指出，發生急性心肌梗塞時有使用 sulfonylureas，並不會使梗塞後的死亡率或其他心血管併發

症增加。甚至有研究發現，sulfonylureas 對於某些心血管併發症的風險顯著較低。此外，通常對於短期內未發生終點事件者，會再觀察長期預後，不過大部分也未發現 sulfonylureas 使風險顯著上升。這些研究對於短期預後的定義，通常是梗塞後 30 天內死亡或心血管事件發生率或是該次住院期間內的事件發生率。在統計分析上，這些研究都有針對相關因子進行校正，如年齡、性別、心血管共病程度、發生心肌梗塞時的生理狀況等，不過校正的項目不盡相同。Table 2-5 整理了近年來較具代表性的短期預後觀察性研究。Davis 等人[94]以澳洲的資料進行之回溯性研究，收納 5,715 位 24-65 歲且有急性心肌梗塞病患，其中 745 位為糖尿病患。其比較 gliclazide 和 insulin 相對於 glyburide 在急性心肌梗塞發生後 28 天內的預後。結果在死亡率、心室心律不整、心室顫動、心房顫動等終點事件的多變項迴歸分析上，即使校正了年齡、性別、腎功能、抽菸、併用藥物後都沒有顯著差異。此外，這些研究大部分對於 28 天內未發生終點事件者也分析了長期的預後，glyburide 和 gliclazide 也沒有顯著影響。其他類似研究，如 Halkin 等人[95]觀察 7 天、30 天、365 天的預後，均未發現 sulfonylureas 的影響。而 Danchin 等人[96]以 2000 年法國心臟專科加護病房的登記資料研究，更發現 sulfonylureas 對於心肌梗塞後短期死亡率、心室顫動和中風的風險較低。另一項由 Horsdal 等人[97]以丹麥的資料庫進行之研究，進一步比較 glyburide、glipizide、glimepiride、gliclazide 相較於 tolbutamide 在心肌梗塞發生後的 30 天死亡率，結果無論是 sulfonylureas 單獨使用或者併用口服降血糖藥，均未發現顯著差異。Jollis 等人[98]以美國住院的登記資料庫對 65 歲以上老年人執行之研究，也未發現 sulfonylureas 有不良的影響。只有 Garrat 等人[99]的研究發現sulfonylureas對於住院中死亡率的風險顯著較高(OR=2.534, 95%信賴區間：1.1-5.7, p 值=0.024)。

Table 2-5 探討 sulfonylureas 對心血管事件後短期預後影響的觀察性研究

作者	資料來源	研究族群與時間	研究終點	人數	統計分析	結果
Davis 等人 1998 年 [94]	澳洲 MONICA 資料庫	1985-1993 納入:25-64 歲因 AMI 住院或死亡 (ICD9: 410.0-411.9) 排除:不穩定型心絞痛(ICD9: 411.1)	28 天:死亡, VF, VT, PE, CHB 長期:死亡	DM:745 Non-DM:4970	針對 DM 病人: 28 天:多變項羅吉斯迴歸分析 長期: Cox proportional hazard model	1. Gliclazide vs glyburide：全部終點都沒有顯著差異。 2. Insulin vs glyburide：insulin 對 VF 的 OR: 2.8 (1.2-6.3)。 3.長期死亡率：gliclazide, insulin, glyburide 的 HR 均未較高 *校正因子: 年齡, 性別, 休克, 抽菸, 血栓溶解治療, 梗塞部位, CKMB 尖峰值
Garrat 等人 1999 年 [99]	Mayo Clinic 資料庫	1985-1994 納入: DM & angioplasty for AMI	住院: 死亡, VF, Q wave MI, CABG, angioplasty 長期: 死亡, VF, Q wave MI, CABG, angioplasty, 心絞痛, 以上綜合事件	SU: 67 Non-SU: 118 (對照組)	住院: 羅吉斯迴歸分析 長期:Cox proportional hazard model	1. 短期死亡率: SU: OR=2.534 (1.1-5.7), p=0.024 2. 短期心血管併發症: SU 均不顯著 3. 長期死亡率: SU 不顯著 4. 長期心血管併發症: SU 均不顯著 *校正因子: A1c, LVEF, CHF, 性別, CABG 手術史, 高血壓, 高血脂, 冠心病家族史, 多條血管阻塞, MI 病史
Jollis 等人 1999 年 [98]	美國 CCP medicare 資料庫	1994-1995 納入: 65 歲以上因 AMI 住院 (ICD9: 410.x0-410.x1) 排除: 小於 65 歲	住院: 死亡, CHF, 休克, CA	SU: 23,035 Insulin: 18,935 均未用: 17,861 (對照組)	住院中事件： 先以單變項 (p<0.1) 篩選變項，再進行多變項羅吉斯迴歸分析。	1. 死亡: SU 不顯著, OR=0.97 2. CHF: SU 不顯著, OR=1.01 3. 休克: SU 不顯著, OR=0.93 4. CA: SU 顯著, OR=0.93 5. 以上綜合: SU 不顯著, OR=0.97 *校正因子: 年齡, 性別, 種族, 收縮壓, 脈搏, 呼吸速率,腎功能, CHF, MI 病史, CABG 手術史, 抽菸, 高血壓, 其他血管病變
Halkin 等人 2001 年 [95]	ARGAMI-2 臨床試驗資料	納入: T2DM 且療法確定(飲食, 口服降血糖藥, 胰島素)之 AMI 病患 排除: 藥物史不明	7,30,365 天: 死亡 住院: 心血管併發症	SU:121 Met±Ac: 17 Insulin: 28 Diet: 79 (對照組)	7, 30, 365 天：先以單變項篩選，再做多變項羅吉斯迴歸分析。	1. 7 天,30 天,365 天死亡率: SU 均不顯著, OR=1.3 (0.4-5), 1.4 (0.5-4.6), OR=1.8 (0.7-5) 2. 住院心血管併發症: SU 不顯著, OR=1.39 (0.6-5) *校正因子: 年齡, MI 病史, 高血壓, 梗塞部位, 血栓溶解治療, Killip 分類

續 Table 2-5

作者	資料來源	研究族群與時間	研究終點	人數	統計分析	結果
Danchin 等人 2005 年 [96]	法國 USIC 2000 研究資料	2000.11.1-11.30 納入: 有 DM(使用藥物或高血糖)及 AMI 診斷(心臟酵素證據或胸痛超過 30 分鐘±Q 波異常或 ST 波異常) 排除: 症狀出現超過 48 小時入院	住院: 死亡, VF, AF, 房室阻斷, 中風, 中風加死亡, 再度梗塞	SU: 215 Non-SU:272	先以單變項篩選(p<0.2)再做 stepwise selection 羅吉斯迴歸分析，有納入使用 SU 的 propensity score。對死亡做兩個迴歸模式: 模式 1: 只納入基本資料和 AMI 時的用藥; 模式 2: 模式 1 再加入入院時心跳, 血壓, 血糖等資料。	1. 住院中死亡: SU: 10.2%; Non-SU: 16.9%, p=0.0035 模式 1: SU 顯著, RR=0.44 (0.23-0.84), p=0.012 模式 2: SU 顯著, RR=0.37 (0.16-0.86) 2. 住院中其他併發症: VF: SU: 2.3%; Non-SU: 5.9%, p=0.0052 死亡加中風: SU: 11.2%; Non-SU: 17.6%, p=0.045 *校正因子: 年齡, 性別, 心跳, 腎功能, Killip 分類
Horsdal 等人 2009 年 [97]	丹麥國家健康服務和丹麥公民註冊系統	1996-2004 納入: 初次 MI 住院診斷(ICD-10: 121.0-121.9)且過去 90 天內使用過一種 SU。 排除: 過去 90 天內使用過兩種以上 SU	30 天, 365 天:死亡 出院後一年內: 因 MI 或 HF 再度入院(出院 28 天內因 MI 再入院不算)	Tolbutamide:514 (對照組) Glyburide:1329 Glipizide:672 Glimepiride:1160 Gliclazide:255	對不同的 SU 作 Kaplan-Meier 趨勢圖, 計算 30 天及 365 天累積死亡率。再以 Cox proportional hazard model 分別計算每個研究終點的 HR。	1. 30 天死亡率: 各 SU 包括其併用藥相較於 tolbutamide 均不顯著 各 SU 單獨使用相較於 tolburamide 均不顯著 2. 365 天死亡率: 各 SU 包括其併用藥相較於 tolbutamide 均不顯著 各 SU 單獨使用相較於 tolburamide 均不顯著 3. 新發生 MI 或 HF 住院事件: 各 SU 包括其併用藥相較於 tolbutamide 均不顯著 各 SU 單獨使用相較於 tolburamide 均不顯著 *校正因子: 年齡, 性別, 追蹤天數, 罹患 DM 時間, 共病指數, 社經地位, 高血壓, 血管再通術病史, 眼病變, 神經病變, 抗血小板藥物, 抗凝血劑, 降血脂藥, 女性荷爾蒙補充

AMI: acute myocardial infarction. VF: ventricular fibrillation. VT: ventricular tachycardia. PE: pulmonary edema. CHB: complete heart block. DM: diabetes mellitus. MI: myocardial infarction. CABG: coronary artery bypass graft. LVEF: left ventricular ejection fraction. CHF: congestive heart failure. CA: cardiac arrest. SU: sulfonylureas. OR: odds ratio. HR: hazard ratio.

(二) 長期預後

以 sulfonylureas 治療的長期預後為觀察目標之回溯性研究，大多出現在 1990 年代末期。早期的研究仍是以收納已罹患心血管疾病的糖尿病患為主，而 2000 年之後，越來越多研究以新診斷的糖尿病患或口服降血糖藥物新使用者為研究對象。這些研究使用的統計分析方法大部份是 Cox 存活分析，計算藥物的危害比(HR)或相對危險(RR)。Table 2-6 歸納了數個本類型研究的結果。Brady 等人[100]執行的研究是直接比較 sulfonylureas 和胰島素，結果發現兩組療法在總體死亡率及心因性死亡率沒有顯著差異，不過其追蹤期間平均只有 2.3 年。另外有四篇研究著眼於 sulfonylureas 和併用 metformin 與否對於長期預後的影響。Olsson 等人[52]的研究收納 sulfonylureas 或 metformin 的新使用者，觀察總體死亡率、冠心病死亡率及中風三個終點事件。結果顯示相較於 sulfonylureas 單獨使用，sulfonylureas 和 metformin 併用療法的風險均顯著較高。Fisman 等人[101]以 bezafibrate infarction prevention study 的資料進行之研究，收集已罹患冠狀動脈心臟病之病患並針對糖尿病族群分析，結果發現 glyburide 單獨使用或併用 metformin 治療相較於飲食控制有顯著較高的總體死亡率。而 Evans 等人[102]以蘇格蘭 Tayside 省居民的資料進行之研究，更進一步比較了五個研究世代：(1) sulfonylureas 新使用者、(2) metformin 新使用者、(3) 新使用 metformin 之後加上 sulfonylureas、(4) 新使用 sulfonylureas 之後加上 metformin、(5) 兩者同時開始使用。以世代(2)為對照組，結果顯示在總體死亡率其他四個世代均較高，且達顯著意義。心血管死亡率的結果也類似，只有世代(5)沒有達到顯著。在心血管住院事件方面，卻只有世代(4)顯著較高。Simpson 等人[103]的研究則是直接比較單用第一代 sulfonylureas、glyburide 或 metformin 時，暴露劑量高低對總體死亡率及心血管死亡率的影響，其收納新使用第一代 sulfonylureas、glyburide、metformin 的病患，並排除追蹤過程中暴露到兩種以上藥物的病患。結果發現，glyburide 高劑量相較於低劑量有較高之總體死亡率與心血管死亡率，但

metformin 與第一代 sulfonylureas 則未發現此現象。

Margolis 等人[104]以英國資料庫進行研究，共分析了兩個世代，其中一個世代納入了糖尿病藥物新使用者，分析胰島素、sulfonylureas、TZD、non-sulfonylureas、雙胍類等藥物對於動脈硬化心臟病相關事件的影響。結果發現胰島素和 sulfonylureas 的風險顯著較高，雙胍類的風險則顯著較低，其他藥物並未達到顯著意義。另外一項由 Evans 等人[105]執行的研究，也是以蘇格蘭 Tayside 省居民的資料進行，研究納入的是 sulofnylureas 的新使用者，並根據 Gribble 等人[44, 84]發表的研究結果將 sulfonylureas 分為胰臟專一性(glyburide 及 glimepiride)及非胰臟專一性(tolbutamide、chlorpropamide、glipizide、gliclazide)，比較兩類 sulfonylureas 對總體死亡率及心血管死亡率之影響。結果發現，兩大類藥物在兩個研究終點事件上的風險並沒有差別。

上述研究都有校正相關的影響因子，年齡與性別是幾乎所有研究均有納入的因子，但是並非所有研究均有校正糖尿病嚴重程度的影響。另外值得注意的是，由於各研究比較的對照組、設定的終點事件與納入的研究族群不盡相同，因此對研究結果的解讀需非常謹慎。在上述研究中，大部分是比較 sulfonylureas 單獨使用或與 metformin 併用對於長期預後造成的影響，在 metformin 的影響下較無法直接評估 sulfonylureas 本身是否會增加心血管併發症的風險。只有 Simpson 等人[103]直接比較 sulfonylureas 高低劑量的差異，及 Margolis 等人[104]分析有否使用 sulfonylureas 對於發生終點事件的風險的兩篇研究結果，較能反映 sulfonylureas 本身造成的影響。此外，這些研究的主要研究終點大部分設定為總體死亡率，但是要評估 sulfonylureas 對於心血管系統的影響時，或許應進一步觀察心血管死亡率或心血管事件。

Table 2-6 觀察 sulfonylureas 對於糖尿病患長期預後影響之研究

作者	資料來源	研究族群與時間	研究終點	人數	統計分析	結果
Brady 等人 1998 年 [100]	Mayo Clinic 資料庫	1988.1-1996.10 納入:患有 MI (WHO 標準)的第二型糖尿病患	總體死亡率, 心因性死亡率	DM:102 SU:46 Insulin:56 平均追蹤: 2.7 ±2.3 年	存活分析：Kaplan-Meier Survival log rank test	1.總體死亡: SU 組:24 人；Insulin 組:20 人, p=0.79 2.心因性死亡: SU 組:12 人; Insulin 組:12 人, p=0.57 兩者沒有顯著差異。 *校正因子: LVEF, 先前 MI 次數, CAD 嚴重程度, 高血壓, 高血脂, 抽菸等特質兩組均沒有顯著差異。
Olsson 等人 2000 年 [52]	瑞典一級健康照護登記資料	1984-1996 納入:口服降血糖藥新使用者。(SU+Met 或是單用 SU)	總體死亡率, 冠心病,中風死亡率	SU: 741 (對照組) SU+Met:169 平均追蹤: 6.1 (0.1-13)年	Cox regression model	SU+Met vs SU: 1. 總體死亡率: OR: 1.63 (1.47-2.9) 2. 冠心病死亡率: OR: 1.73 (1.17-2.25) 3. 中風死亡率: OR: 2.33 (1.17-4.63) SU+Met 對三個研究終點之風險均顯著較高。 *校正因子: 年齡, 性別, 罹患糖尿病時間, 地區, 納入年份, 納入時空腹血糖值
Fisman 等人 2001 年 [101]	bezafibrate infarction prevention study	納入: bezafibrate infarction prevention study 篩選時未被納入研究、罹患冠心病、45-74 歲的糖尿病患與非糖尿病患。	總體死亡率	DM: 2275 飲食組:990 (對照組) Gly 組:953 Met 組: 79 Gly+Met 組:253 平均追蹤: 7.7 ±1.5 年	Kaplan-Meier Survival log rank test Cox proportional hazard regression	總體死亡率(相較於飲食組之 HR): Gly 組: 1.21 (1.02-1.44) Met 組: 1.19 (0.76-1.84) Gly+Met 組: 1.53 (1.2-1.95) Gly 組與 Gly+Met 的時間相關死亡率顯著較高。 *校正因子: 性別、體重、BMI、血糖、三酸甘油脂
Aronow 等人 2001 年 [106]	某長期健康照護中心之資料	納入:DM 和 MI 病史之老年病患 平均年齡 80 ±9 歲 (全距:60-100 歲)	新發生冠狀動脈事件(包括致命性與非致命性 MI, 冠狀動脈疾病相關猝死)	SU: 278 Non-SU:358 平均追蹤: 2.5±1.7 年	Stepwise 篩選變項之 Cox proportional hazard model	存活分析: 新發生冠狀動脈事件: SU: HR: 1.354 (1.128-1.625), p=0.0011 *校正因子: 年齡, 抽菸, 高血壓病史, 低密度膽固醇脂蛋白, 高密度膽固醇脂蛋白

續 Table 2-6

作者	資料來源	研究族群與時間	研究終點	人數	統計分析	結果
Evans 等人 2006 年 [102]	英國蘇格蘭 DARTS 和 MEMO 資料庫	1994-2001 納入:35 歲以上口服降血糖藥新使用者(過去一年未使用過) 排除:過去 90 天內使用過胰島素	總體死亡率，心血管死亡率，心血管住院事件	Met 組:2286(對照組) SU 組:3331 Met+SU 組:985 SU+Met 組:1252 Both 組:113 (Met+SU: 先用 Met 再加 SU) (SU+Met:先用 SU 再加 Met) (Both: 同時開始使用)	Cox regression model	1.總體死亡率(相較於 Met 組之 RR): SU: 3.12 (2.54-3.84) Met+SU: 1.86 (1.43-2.42) SU+Met: 2.07 (1.62-2.64) Both: 1.74 (1.02-2.94) 2.心血管死亡率(相較於 Met 組之 RR): SU: 3.71 (2.64-5.22) Met+SU: 1.94(1.25-3.01) SU+Met: 2.50 (1.69-3.71) Both: 1.82 (0.77-4.31) 3.心血管住院事件(相較於 Met 組之 RR): SU: 1.11 (0.61-2.03) Met+SU: 1.42 (0.80-2.54) SU+Met: 2.15 (1.21-3.81) Both: 1.22 (0.68-2.21) *校正因子: 年齡、性別、平均罹病時間、心血管住院病史、抽菸、A1c、BMI、血壓、併用 aspirin、併用 statin、併用 β-blocker
Simpson 等人 2006 年 [103]	加拿大 Saskatche-wan 資料庫	1991-1999 納入:30 歲以上口服降血糖藥新使用者(納入前一年未使用過任何口服降血糖藥)	總體死亡率,缺血性心臟病死亡率	1st SU 組:120 高劑量:74 低劑量:46 Gly 組:4138 高劑量:2067 低劑量:2071 Met:1537 高劑量:768 低劑量:769 平均追蹤: 6.1 (0.1-13)年	Cox proportional hazard regression model (每種藥物分別以其低劑量組為參考組，計算高劑量組的 HR)	總體死亡率(高劑量組相較於其低劑量組的 HR): 1st SU 組: 2.12 (不顯著) Gly 組: 1.29 (顯著) Met 組: 0.84 (不顯著) 缺血性心臟病死亡率(高劑量組相較於其低劑量組的 HR): 1st SU 組: 1.21 (不顯著) Gly 組: 1.37 (顯著) Met 組: 1.1 (不顯著) *校正因子: 年齡, 性別, 共病症分數, 有否使用 nitrate, 門診就醫次數, 住院次數

續 Table 2-6

作者	資料來源	研究族群與時間	研究終點	人數	統計分析	結果
Evans 等人 2008 年 [105]	英國蘇格蘭 DARTS 資料庫	1994-2001 納入: 35 歲以上 SU 新使用者(過去一年未使用過)	總體死亡率, 心血管死亡率	PS-SU:2914 (對照組) Non-PS-SU:186 (PS-SU: tolbutamide, chlorpropamide, gliclazide, glipizide) (Non-PS-SU: glyburide, glimepiride)	Cox regression model	1. 總體死亡率(相較於 PS-SU 之 RR): Non-PS-SU: 0.84 (0.61-1.17) 2. 心血管死亡率(相較於 PS-SU 之 RR): Non-PS-SU: 1.06 (0.66-1.7) *校正因子:性別、併用心血管藥物、年齡、罹病時間、抽菸、BMI、血壓、A1c、總膽固醇
Margolis 等人 2008 年 [104]	英國 The Health Informatio-n Network (THIN) 資料庫	2002-2006 納入: 初次診斷糖尿病或開立糖尿病藥物之病患 排除: 納入研究以前已有糖尿病史或使用糖尿病藥物記錄	嚴重動脈硬化相關心臟病事件(心肌梗塞,不穩定型心絞痛,心因性死亡,angioplas-ty,CABG	Insulin 組:1315 SU 組:5049 Big 組:10022 Meg 組:109 TZD 組:2185 Pio 組:494 Rosi 組:1691	以 stepwise 篩選變項之 Cox proportional hazard regression	終點事件 HR: Insulin: 2.4 (2-2.9) SU: 1.4 (1.2-1.7) Big: 0.5 (0.4-0.5) Meg: 0.9 (0.4-2.1) TZD: 0.8 (0.7-1) Rosi: 0.8 (0.6-1) Pio: 0.9 (0.6-1.4) *校正因子: 年齡、性別、腎功能、A1c、肢端缺血、BMI、抽菸

MI: myocardial infarction. WHO: world health organization. DM: diabetes mellitus. SU: sulfonylureas. LVEF: left ventricular ejection fraction. CAD: coronary artery disease. Met: metformin. Gly: glyburide. BMI: body mass index. PS-SU: pancreatic-specific sulfonylureas. Big: biguanides. Meg: meglitinide. TZD: thiozolidinedione. OR: odds ratio. HR: hazard ratio. RR: relative risk.

第 3 章 研究目的

本研究主要目的，係利用全民健康保險資料庫探討糖尿病病人使用 sulfonylureas 藥物，發生心臟血管住院事件的風險。本研究共分為兩大部份：

第一部份，描述性統計分析。收集 2001 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日期間，大於 18 歲的糖尿病藥物新使用者，記錄其新使用日期作為納入研究世代日期 (index date)。然後將病患依照其進入研究世代後是否曾暴露過 sulfonylureas 分為兩組，曾使用過 sulfonylureas 藥物的病人歸為 SU 組，未使用過 sulfonylureas 藥物的病人則歸為 Non-SU 組。針對兩個研究族群進行年齡、性別、糖尿病藥物、及納入研究世代前與納入研究世代後心血管相關藥物使用狀況等，進行描述性統計分析。另外，將 SU 組的病人依照其是否暴露過 glyburide 分為 GLY 組與 Non-GLY 組兩個次族群分組，並且進行上述描述性統計分析。第一部份的目的在於了解臨床上使用 sulfonylureas 藥物與未使用的糖尿病患族群，在基本特性上的差異與糖尿病及心血管藥物的使用的狀況。

第二部份， 存活分析。利用 time dependent Cox proportional hazard model，分析整個研究族群在研究終點事件前 30 天與 365 天，計算包括 sulfonylureas 等糖尿病藥物與心血管藥物等時間相關的暴露因子對於發生研究終點事件的風險，以評估 sulfonylureas 藥物在校正相關因子後對於研究終點事件否有較高的風險。此外，將六個 sulfonylureas 藥物個別獨立，並列為藥物變項，進行上述迴歸模式的分析，以評估個別 sulfonylureas 藥物對於發生研究終點事件的風險的影響，並比較其差異。

第 4 章 研究方法

第 1 節 研究材料[5]

台灣自 1995 年開辦全民健康保險(以下簡稱健保)至今已 14 年，由於其強制納保規定，至 2005 年為止台灣全人口之納保率已高達 99%。而中央全民健康保險局(以下簡稱健保局)自 2000 年起，委託國家衛生研究院(以下簡稱國衛院)發行全民健康保險資料庫，涵蓋自健保開辦以來的各種就醫申報記錄，其內容包括民眾就醫時的各種醫療記錄，例如診斷碼、就醫科別、醫療院所層級、就醫地區、開方藥物、藥物使用天數、藥物使用頻次等，同時也包含了行政資料如藥價、醫療費用等，是相當具有代表性的資料庫。

健保資料庫之抽樣歸人檔是國衛院依健保局的承保檔案，由母群體以隨機抽樣法抽取出樣本族群，並收集此樣本族群各年度的申報資料，製作成時間縱向的承保抽樣歸人檔。國衛院自 2000 年起每五年即進行一次抽樣，目前共已發行兩套抽樣歸人檔。2002 年發行的 LHID2000 是由 2000 年承保資料檔隨機抽取 20 萬人，以每 5 萬人擷取一年度為單位來發行，共 4 組。而 2007 年發行的 LHID2005 更擴大樣本數，由 2005 年承保資料檔隨機抽取 100 萬人所製成，以每 4 萬人擷取一年度就醫申報資料為單位發行，共有 25 組資料檔。

本研究是利用國衛院 2007 年發行的承保抽樣歸人檔(LHID2005)為研究材料。LHID2005 乃是國衛院利用健保局於 2005 年提供之承保資料檔，以「身分證字號加上生日加上性別」為歸人識別變項，共得 25,678,998 人的資料，作為資料之母檔。在此母檔中選取「2005 年在保者」共 22,717,053 人作為抽樣母群體。接下來以亂數產生器產生亂數作隨機抽樣，抽取 100 萬人為樣本，將其身分資料加密後，由健保資料庫中擷取此 100 萬人自 1996 年至 2007 年為止的所有就醫申報資料，即得到 100 萬人承保抽樣歸人檔，LHID2005。隨後國衛院為確保此樣本對母群體有足夠之代表性，便針對年齡、性別、每年出生人數分布及平均投保金額四項資料，

進行 LHID2005 樣本與抽樣母群體間的比較，並且對照台灣內政部發布之人口資料。在此代表性測試中，一百萬人樣本與抽樣母群體及內政部公布之資料均相符，惟抽樣母群體與內政部公布之人口資料在性別比例上有些微差異，男：女分別為 98：100 及 103：100，但一百萬人樣本與抽樣母群體在性別項目是吻合的。本研究即是利用此承保抽樣歸人檔 LHID2005 在 2000 年至 2007 年間的資料，包括門診處方及治療明細檔(CD 檔)、門診處方醫令明細檔(OO 檔)、住院醫療費用清單明細檔(DD 檔)、住院醫療費用醫令明細檔(DO 檔)及藥品主檔(DRUG 檔)作為研究之資料來源。

第 2 節 研究設計、研究族群建立、研究終點定義

4.2.1 研究設計

本研究設計為一回溯性世代研究，收納自 2001 年至 2007 年間初次使用糖尿病藥物之成年糖尿病患個案，自每位病患進入研究的日期向前追溯過去 365 天內的申報資料，以了解病人在進入研究前的背景特性，並開始觀察追蹤至終點事件發生、或是 2001 年至 2007 年間該病人的最後一筆申報資料為止。而收集到的病人依照其在研究期間內是否使用過 sulfonylureas 分組，記錄其每次門診或住院之就醫日期、入院日期、出院日期、開方藥物、開方天數、藥量、藥物使用頻次、ICD-9-CM 診斷碼等資訊，進行後續的各項統計分析，其詳細流程將於以下各節討論。

4.2.2 研究族群的納入條件與排除條件

本研究之目標族群為 2001 年至 2007 年期間新使用糖尿病藥物之成年人，因此本研究使用的材料為 LHID2005 承保歸人檔之 2000 年至 2007 年的資料。因此為確保所有納入本研究之病患確實為 2001 年至 2007 年期間新使用糖尿病藥物的病患，我們以 2000 年的資料作為檢視比對之用，以排除 2001 年之前即開方糖尿病藥物之病人。研究目標族群的建立流程詳述如下，並參考 Figure 4-1。首先，將 2000 年至 2007 年各年的「門診處方及治療明細檔(CD 檔)」及「門診處方醫令明細檔(OO 檔)」依「身分加門診就醫代號(a1)」串聯，並利用「門診處方醫令明細檔(OO 檔)」的開立藥品資料，篩選出 2000 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日間有開方過任何糖尿病藥物的病患，並記錄其這段時間內第一筆開立糖尿病藥物的日期，是為門診初次開方糖尿病藥物的日期，然後將這個日期位於 2000 年的病人刪除，即得到 2001 年至 2007 年門診初次開方糖尿病藥物的病患。

由於病人之初次開方糖尿病藥物可能發生在住院過程中，因此還必須進一步追溯上述病患在門診初次使用日期之前的住院資料，方法如 Figure 4-2 所示。先將

「住院醫療費用清單明細檔(DD 檔)」與「住院醫療費用醫令明細檔(DO 檔)」依「身分加住院就醫代號(b1)」串聯，接著收集上述門診新開方糖尿病藥物病患之住院記錄，檢視在住院期間中有開方糖尿病藥物的住院記錄，若其出院日期落在門診新開方的前 30 天內，則將新開方日期修正為該次住院的入院日期。若有兩筆以上符合此條件的住院記錄，則選擇時間較早者，然後再針對此修正過新開方日期的病患，繼續篩選此新開方藥物住院日期之前，有開方糖尿病藥物的住院記錄。若其出院日期位於此初步修正過的新開方日期之前七天內，則將新開方日期修正為該筆住院記錄的入院日期，若有兩筆以上住院記錄符合此條件，則選擇入院日期較早者。利用此方式連續修正到沒有任何糖尿病藥物開方住院記錄符合設定之條件為止。最後，將修正過的新開方糖尿病藥物日期位於 2000 年者刪除。到此為止，已篩選出 2001 年至 2007 年內，門診或住院新開方糖尿病藥物的病患，而此新開方日期稱為 index date。

得到上述族群後，因為第一型糖尿病大部分在兒童或青少年時期發病 [107]，為了排除第一型糖尿病的患者，因此刪除年齡小於 18 歲的病患，此外也刪除納入時健保資料顯示性別不清的病患。而為了確保研究族群為真正的新使用者，故回溯每位病患新開方日期之前 365 天的門診或住院資料，刪除這段期間內有使用過糖尿病藥品記錄者。另外，由於本研究觀察的研究終點事件為心肌梗塞、心臟衰竭、缺血性中風(詳述於 4.2.3)，若之前已發生過這些心血管事件將可能影響病患未來的預後情形，且這些心血管事件間可能存在相關性，因此刪除在新開方日期前 365 天有發生過因心肌梗塞、心臟衰竭、缺血性中風任一病因之住院事件者。

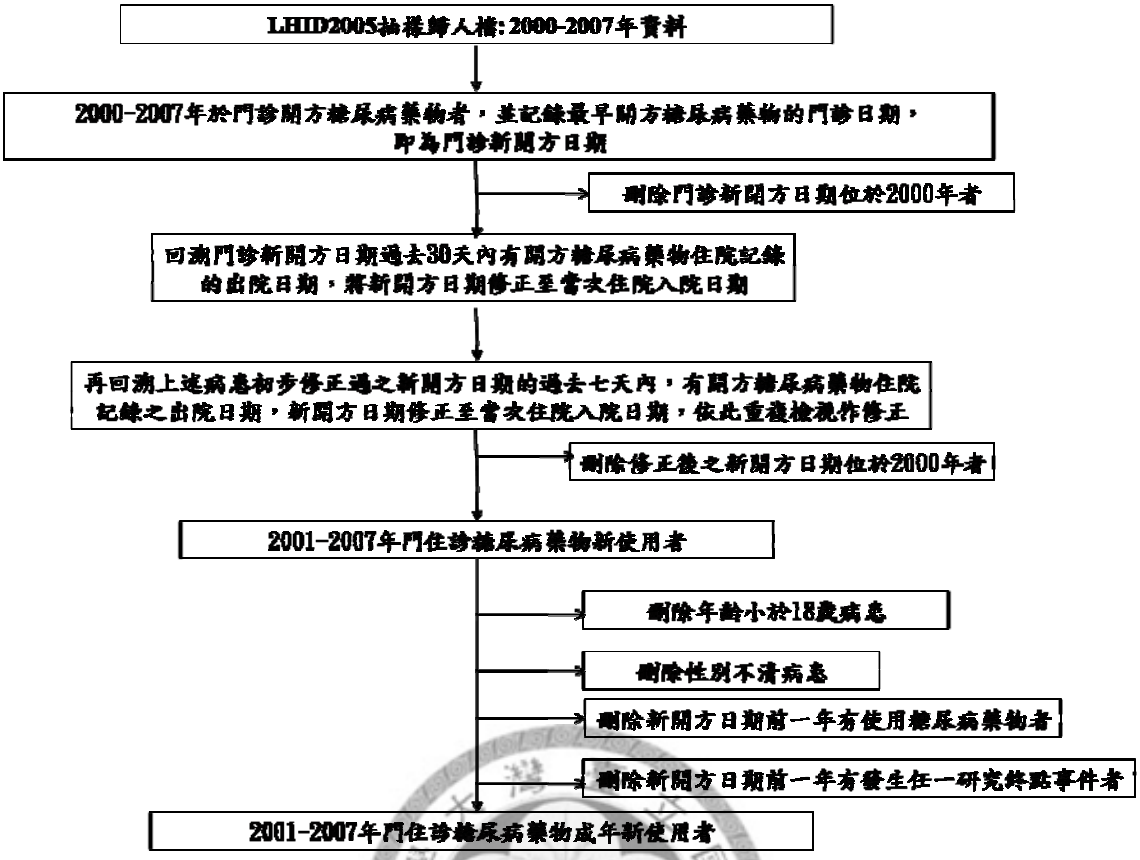


Figure 4-1 研究族群建立流程圖

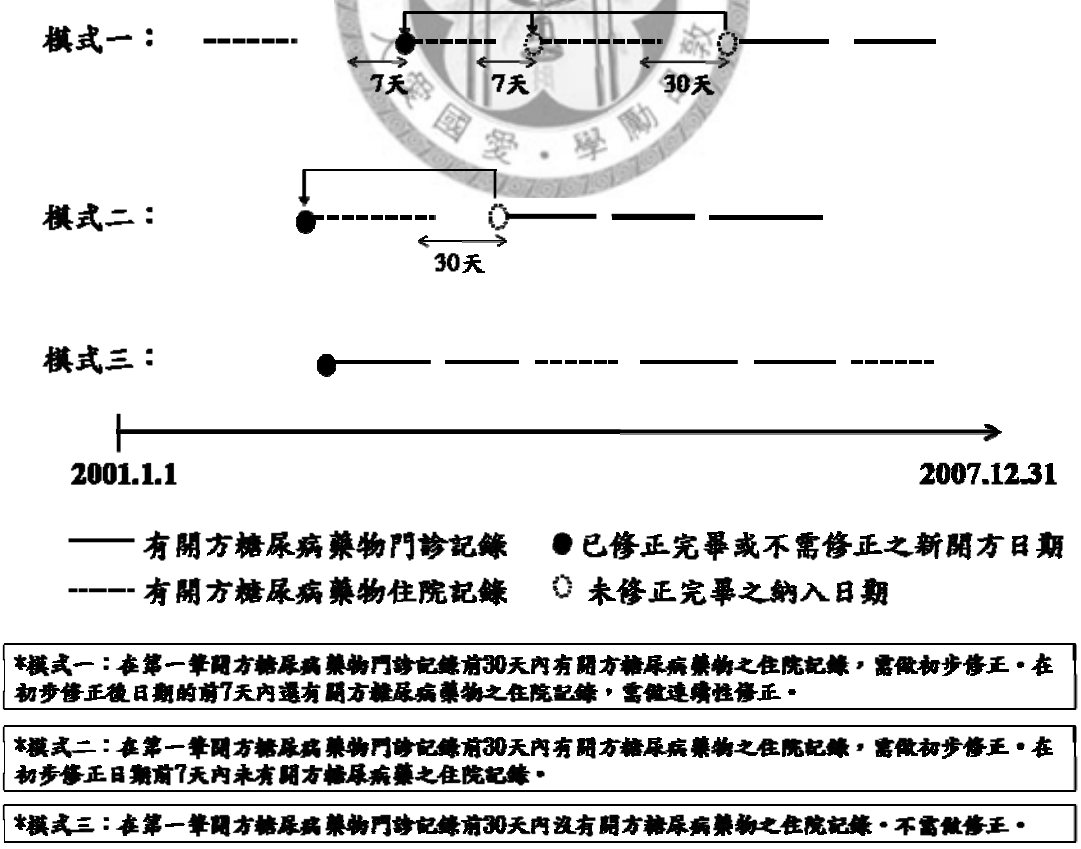


Figure 4-2 訂定新開方日期模式圖

4.2.3 研究終點(endpoint)定義

本研究共觀察三個研究終點。根據之前的文獻回顧，目前關於 sulfonylureas 藥物對於心血管系統是否有影響的議題，被討論最多的是對於心肌梗塞等缺血性心臟疾病的影響。因此，本研究觀察的第一個研究終點(primary endpoint)是因急性心肌梗塞或接受心臟血管手術的住院事件(簡稱 MI 事件)。MI 事件的定義是「住院醫療費用清單明細檔(DD 檔)」中的「主診斷代碼」與「次診斷代碼」欄位記錄的 ICD-9-CM code 出現[410.xx]或[411.xx]，或是「主手術代碼(處置) 」欄位記錄之 ICD-9-CM code 出現[36.xx]。另外，在之前的文獻回顧中，關於 sulfonylureas 藥物與血管平滑肌功能、血管壁硬化等其他心血管系統之影響亦有被討論過，因此本研究另外選定兩個終點進行探討，分別為因心臟衰竭(heart failure)之住院事件(簡稱 HF 事件)及因缺血性中風(ischemic stroke)之住院事件(簡稱 IS 住院事件)。心衰竭事件的定義是「住院醫療費用清單明細檔(DD 檔)」中的「主診斷代碼」與「次診斷代碼」欄位記錄的 ICD-9-CM code 出現[428.xx]。而中風事件的定義是「住院醫療費用清單明細檔(DD 檔)」中的「主診斷代碼」與「次診斷代碼」欄位記錄的 ICD-9-CM code 出現[433.xx]或[434.xx]。以上 ICD-9-CM code 所代表的診斷如 Table 4-1。

Table 4-1 本研究之研究終點事件之 ICD-9-CM code 與病症

研究終點	ICD-9-CM code 與對應病症
心肌梗塞或 心臟血管手術 住院事件 (MI 事件)	**410 Acute myocardial infarction** 410.0 Acute myocardial infarction of anterolateral wall 410.1 Acute myocardial infarction of other anterior wall 410.2 Acute myocardial infarction of inferolateral wall 410.3 Acute myocardial infarction of inferoposterior wall 410.4 Acute myocardial infarction of other inferior wall 410.5 Acute myocardial infarction of other lateral wall 410.6 True posterior wall infarction 410.7 Subendocardial infarction 410.8 Acute myocardial infarction of other specified sites 410.9 Acute myocardial infarction of unspecified site **411 Other acute & subacute forms of ischemic heart disease** 411.0 Postmyocardial infarction syndrome 411.1 Intermediate coronary syndrome 411.8 Other acute & subacute forms of ischemic heart disease

續 Table 4-1

研究終點	ICD-9-CM code 與對應病症
心衰竭 住院事件 (HF 事件)	**428 Heart failure** 428.0 Congestive heart failure 428.1 Left heart failure 428.9 Heart failure, unspecified
缺血性中風 住院事件 (IS 事件)	**433 Occlusion & stenosis of precerebral arteries** 433.0 Occlusion & stenosis of basilar artery 433.1 Occlusion & stenosis of carotid artery 433.2 Occlusion & stenosis of vertebral artery 433.3 Occlusion & stenosis of multiple & bilateral precerebral arteries 433.8 Occlusion & stenosis of other specified precerebral artery 433.9 Occlusion & stenosis of unspecified precerebral artery **434 Occlusion of cerebral arteries** 434.0 Cerebral thrombosis 434.1 Cerebral embolism 434.9 Cerebral artery occlusion, unspecified

4.2.4 研究期間定義

根據 4.2.2 所描述的研究族群建立流程，本研究收納 2001 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日期間內門診或住院新開方任一糖尿病藥物之患者，並記錄其新開方日期(index date)。而對所有進入研究的病患均擷取其新開方日期前 365 天的所有醫療申報記錄，以做研究族群的背景分析。因此本研究的最大資料涵蓋範圍為：2000 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日期間研究族群所有的門診、住院醫療申報記錄。而每位病患自其「新開方日期(index date)」至「2007 年 12 月 31 日前的最後一筆申報記錄」日期，稱為該病患的總研究期間(total observation period)。

另外，針對每個研究終點事件進行的存活分析所使用的研究期間，其定義如下：以 MI 事件為例，若病患有發生 MI 事件，則自新開方日期(index date)至發生 MI 事件日期為止，稱為該病患的「MI 事件研究期間」(observation period of MI)。若病患未發生 MI 事件，則該病患的 MI 事件研究期間即等同總研究期間。其他事件的研究期間以此類推。關於研究期間定義可參考 Figure 4-3。

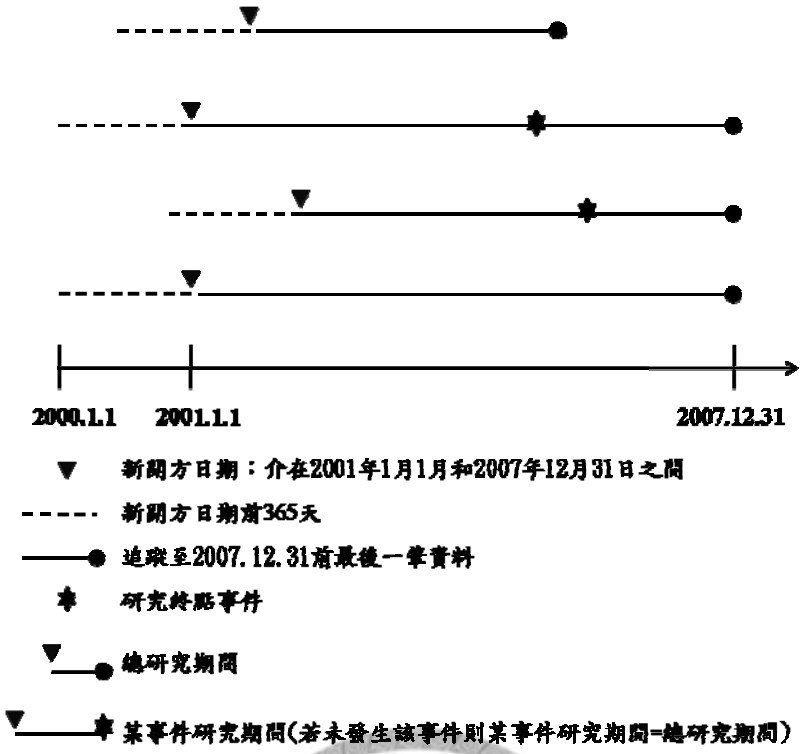


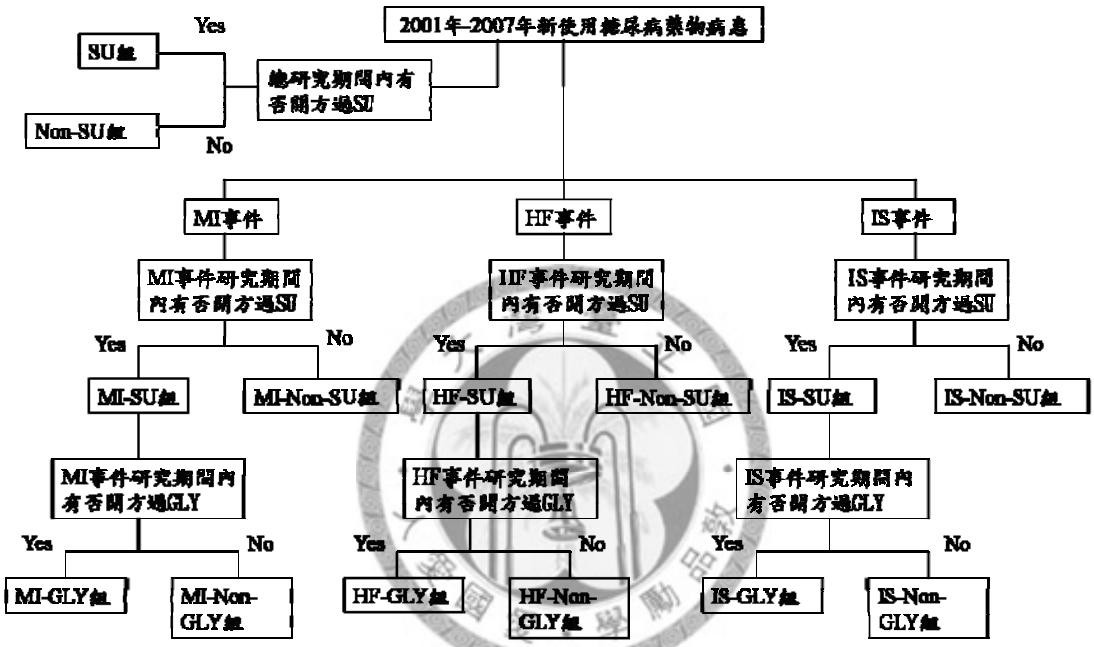
Figure 4-3 研究期間定義示意圖

4.2.5 研究分組定義

本研究將收集到的新使用糖尿病藥物病患族群進行適當分組，並針對各組別進行描述性統計分析，以了解研究族群在基本特性上的異同點。分組的方式是依據各研究期間內是否有暴露到 sulfonylureas 藥物，其定義敘述如下並參考 Figure 4-4：

(一) <u>總研究期間分組</u>：在總研究期間內曾開方過 sulfonylureas 者為 SU 組，從未開方過 sulfonylureas 者，則歸類到 Non-SU 組。另外，根據之前的文獻回顧，在許多動物實驗、小型臨床研究和部分資料庫觀察性研究中，被研究最多的 sulfonylureas 藥物是 glyburide，因此本研究的 SU 組又依照研究期間內是否使用過 glyburide，分為曾經開方過 glyburide 的 GLY 組與未曾開方過 glyburide 的 Non-GLY 組。

(二) 研究終點事件分組：根據病患在研究終點事件發生前的使用 sulfonylureas 藥物的狀況，依三個研究終點事件獨立細分。以 MI 事件為例，在病患的 MI 事件研究期間(若未發生 MI，則為總研究期間)內，有開方過 sulfonylureas 的病患為 MI-SU 組，從未開方過 sulfonylureas 者為 MI-Non-SU 組。而 MI-SU 組又可根據其在 MI 事件研究期間內是否開方過 glyburide 分為 MI-GLY 組與 MI-Non-GLY 組。其他事件的分組模式以此類推。



SU: sulfonylureas. GLY: glyburide. MI: myocardial infarction. HF: heart failure. IS: ischemic sroke

Figure 4-4 研究族群分組示意圖

4.2.6 研究資料收集

研究族群確定後，收集這些病患在總研究期間內的以下三種記錄：

(一) 門診、住院糖尿病藥物開方記錄

本研究納入的糖尿病藥物包括五大類口服降血糖藥物及胰島素如 Table 4-2。每位病患的新開方日期(index date)為該病患進入研究的第一天，其所有門診、住院的起迄日期均換算成相對於新開方日期的天數。利用門診處方醫令明細檔(OO 檔)收集門診記錄，以門診「就醫日期」為該筆處方的起始時間，而「就醫日期」加上「給

藥日份」為該筆處方結束時間。住院記錄則是利用住院醫療費用醫令明細檔(DO 檔)，以「入院日期」作為該筆處方的起始時間，「出院日期」為該筆處方的結束時間。針對口服降血糖藥，利用開方藥物的總量(數量)、藥物單位含量、藥物開方天數，以世界衛生組織藥物統計方法學合作中心公布的 DDD (defined daily dose)，換算出每一筆處方的平均單日劑量。而在胰島素方面，因為必須根據血糖控制情形隨時調整劑量，所以並不記錄其劑量。而心血管藥物由於品項過多，且許多品項目前並沒有 DDD 的資料，因此亦不記錄其劑量。在門診記錄中，開方天數即為給藥日份。而住院記錄的開方天數由於無法得知每一筆開方確切起迄日期，因此以住院天數代替。單日平均劑量計算方式如下：

$$\text{平均單日劑量(DDD/day)} = \frac{\text{藥品總量(pill)} \times \text{單位含量(mg/pill)}}{\text{開方天數(day)} \times \text{該藥品之 DDD(mg)}}$$

(二) 門診、住院心血管藥品開方記錄

為了校正其他心血管疾病的影響，因此本研究也同時收集了研究族群在總研究期間內所有心血管相關用藥開方記錄。因為健保資料庫在診斷碼的欄位數量有限，門診資料只有三欄、住院資料只有五欄，慢性病的診斷不一定在每次就醫時均登錄。若單用診斷碼作為病患心血管疾病的依據並不準確，因此本研究採用記錄病患心血管藥物開方情形作為存活分析的校正變項，且將此變項記錄為時間相關的變項。納入研究的藥品如 Table 4-3，包括甲型交感神經阻斷劑(α1-blocker)、利尿劑(diuretics)、乙型交感神經阻斷劑(β-blockers)、鈣離子通道阻斷劑(CCB)、血管張力素轉化酵素抑制劑(ACEIs)及血管張力素 II 受器阻斷劑(ARBs)、其他降血壓藥物(hypotensive agents)、硝酸鹽類(nitrates)、史達汀類降血脂藥(statins)、fibrate 類降血脂藥。另外，因為本研究的兩個研究終點事件為心衰竭及缺血性中風，因此將促進血液循環藥物(pro-circulatives)、抗血小板藥物(anti-platelets)、毛地黃強心劑(digitalis)列入追蹤的藥品項目之一。心血管藥物記錄方式和糖尿病藥物相同，利

用門診處方醫令明細檔(OO 檔)及住院醫療費用醫令明細檔(DO 檔)，記錄藥品開方起迄時間換算為相對於新開方日期的天數。

(三) 研究終點事件住院記錄

利用住院醫療費用清單明細檔(DD 檔)收集病患在總研究期間內的住院資料，每個研究終點以第一次出現相關診斷碼之住院記錄的入院日期作為事件發生時間。研究終點的記錄欄位與相關診斷碼已經在 3-2-3 描述過。由於在新開方日期之前已出現過研究終點事件診斷碼者，在族群建立時已被排除，因此本部分只用來確認研究終點。

4.2.7 統計分析

(一) 研究族群特性之描述性統計分析

描述性統計分析的目的乃在於了解 SU 與 Non-SU 組、GLY 組與 Non-GLY 組病人群，在年齡、性別等族群基本特性上的差異，以及在新開方糖尿病藥物前與新開方糖尿病藥物後，在各糖尿病藥物與心血管藥物的使用人數比例上的差異，以了解族群的特性。本研究針對各組別將進行以下描述性統計分析：

1. 新開方日期前 365 天： 分析 SU 組與 Non-SU 組、GLY 組與 Non-GLY 組，在新開方日期前 365 天，使用各種心血管藥物的人數比例之差異性。
2. 新開方日期之後至追蹤結束：分析 SU 組與 Non-SU 組、GLY 組與 Non-GLY 組在新開方日期之後，使用各種心血管藥物人數比例、使用各種糖尿病藥物人數比例、發生三種研究終點事件人數比例、以及納入時的年齡、性別分布等特性是否有差異。針對 GLY 組與 Non-GLY 組病人群，分析總研究期間內，使用各種 sulfonylureas 藥物的狀況。
3. 初次開方 SU 時：針對 GLY 組與 Non-GLY 組，在其初次開方 sulfonylureas 時，進行就醫科別、初次使用各個 sulfonylureas 的劑量等處方型態的描述

性統計分析。

4. 針對三個研究終點事件，計算事件-SU 組與事件-Non-SU 組之平均追蹤總時間、追蹤總人時、該事件於兩組中的粗發生率、每 1000 人年的事件發生率。

以上分析中，針對連續變數(年齡)以 t-test 或 Mann-Whiteney U test 檢定。針對類別變項計算出占該組人數之百分比並以卡方檢定(Chi-square test)或費雪檢定(Fisher exact test)進行組別間的差異比較。有關描述性統計分析可參考 Figure 4-5。

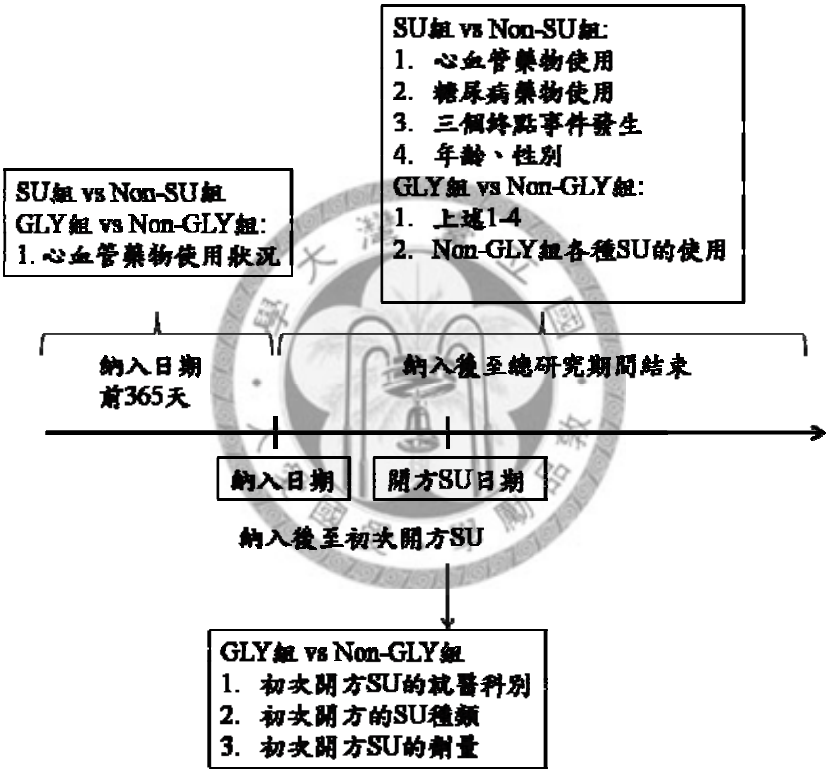


Figure 4-5 描述性統計分析示意圖

(二) 研究終點事件存活分析

本研究針對三個研究終點事件均進行以下分析：

1. 利用 time dependent Cox's proportional hazard model 針對各個研究終點事件進行存活分析。對於每個研究終點，先單獨放入 sulfonylureas 藥物變項進行單變項迴歸分析，計算 SU 藥物的粗危害比(crude hazard ratio, crude HR)。另外，放入年齡、性別、其他糖尿病與心血管藥物等干擾因子，進

行多變項迴歸分析，檢定包括 sulfonylureas 藥物等所有變項對於研究終點事件是否顯著，並且計算出各變項對於研究終點的校正後危害比(adjusted hazard ratio, adjusted HR)。此檢定進行方式如下：

(1) 是否發生事件為應變項。自變項部分，納入時的年齡、性別為非時間相關的變項；而其他糖尿病藥物與各種心血管藥物的使用則記錄為時間相關變項。

(2) 針對每個研究終點事件，進行兩種迴歸模式(regression model)的分析，第一種模式為「研究終點事件前 30 天用藥模式(30 days before endpoint event model)」，簡稱「事件-30 天模式(event-30-day model)」，第二種模式為「研究終點事件前 365 天用藥模式(365 days before endpoint event model)」，簡稱「事件-365 天模式(event-365-day model)」。而兩種模式又根據用藥紀錄方式不同分成只記錄「是否暴露藥品」的「模式 A (model A)」，以及記錄「累積暴露劑量」的「模式 B (model B)」兩種形式，其定義詳述如下，並參考 Figure 4-6 及 Figure 4-7：

a. 第一種模式—「研究終點事件前 30 天用藥模式(30 days before endpoint event model)」，簡稱「事件-30 天模式(event-30-day model)」。對研究族群每位糖尿病患者，若有研究終點事件發生時，均回溯每位病患在事件發生日期前 30 天暴露藥品的狀況，目的在於評估短期內藥物使用對於研究終點事件的影響。而藥品暴露的記錄方式又可分為「模式 A (model A)」和「模式 B (model B)」。模式 A 只記錄在研究終點事件前 30 天是否有暴露到各類藥品，有則記錄為 1，沒有則記錄為 0；模式 B 則針對每種口服降血糖藥物，記錄研究終點事件前 30 天暴露到的總劑量(以 DDD 為單位)，其計算方式為：「平均單日劑量(DDD/day)」乘以「實

際暴露天數(day)」，以評估藥品暴露程度的可能影響。

b. 第二種模式—「研究終點事件前 365 天用藥模式(365 days before endpoint event model)」，簡稱「事件-365 天模式(event-365-day model)」，目的在於評估長遠前之藥物使用可能的影響。其作法與前述第一種模式相似，只是病人發生研究終點事件時，均回溯全體病患前 365 天的用藥狀況。如同前 30 天模式，本類模式也分為「模式 A (model A)」及「模式 B (model B)」兩種藥物暴露之記錄方式。

(3) 在迴歸分析時，使用 stepwise 方法進行變項篩選，p 值小於 0.15 的變項才能進入初步的迴歸模式中，然後逐次剔除 p 值大於 0.05 的變項，直到所有變項的 p 值均小於 0.05 為止。

2. 將上述迴歸模式中的 Sulfonylureas 藥物的變項，進一步細分為第一代 sulfonylureas、glyburide、gliclazide、glipizide、glimepiride、gliquidone，同樣加入其他糖尿病藥物、心血管相關藥物、年齡、性別等相關因子，進行上述模式的多變項 Cox 迴歸分析，以觀察 glyburide 與其他 sulfonylureas 類藥品，對於研究終點事件的發生是否達到顯著意義，並計算其 HR。

3. 上述之迴歸分析並非依照描述性統計時的 SU 組與 Non-SU 組兩組直接進行比較，而是針對整個研究族群一起進行分析。因此是否暴露 sulfonylureas 藥物，是依照各病患在整個研究族群中有人發生研究終點事件的前 30 天與前 365 天的暴露狀況而定，而非該病患在分組時的組別。利用此方式計算出包括 sulfonylureas 等所有相關藥物變項與年齡、性別，對於研究終點事件的顯著程度與風險(HR)。

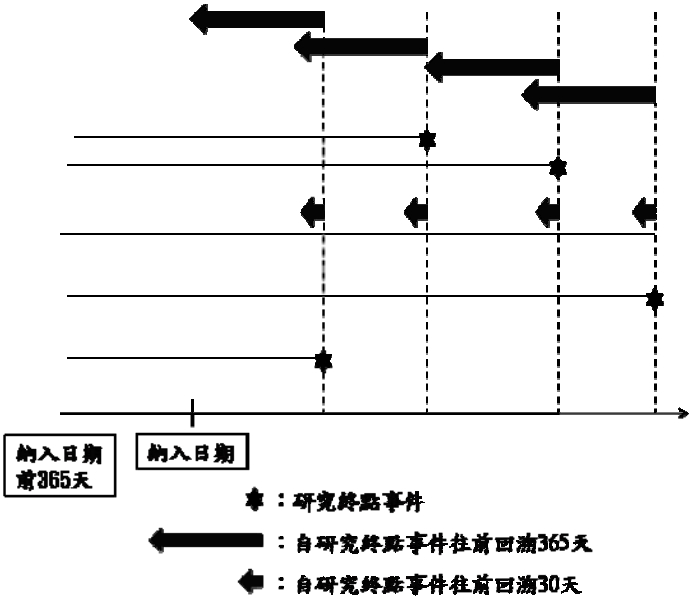


Figure 4-6 迴歸模式示意圖

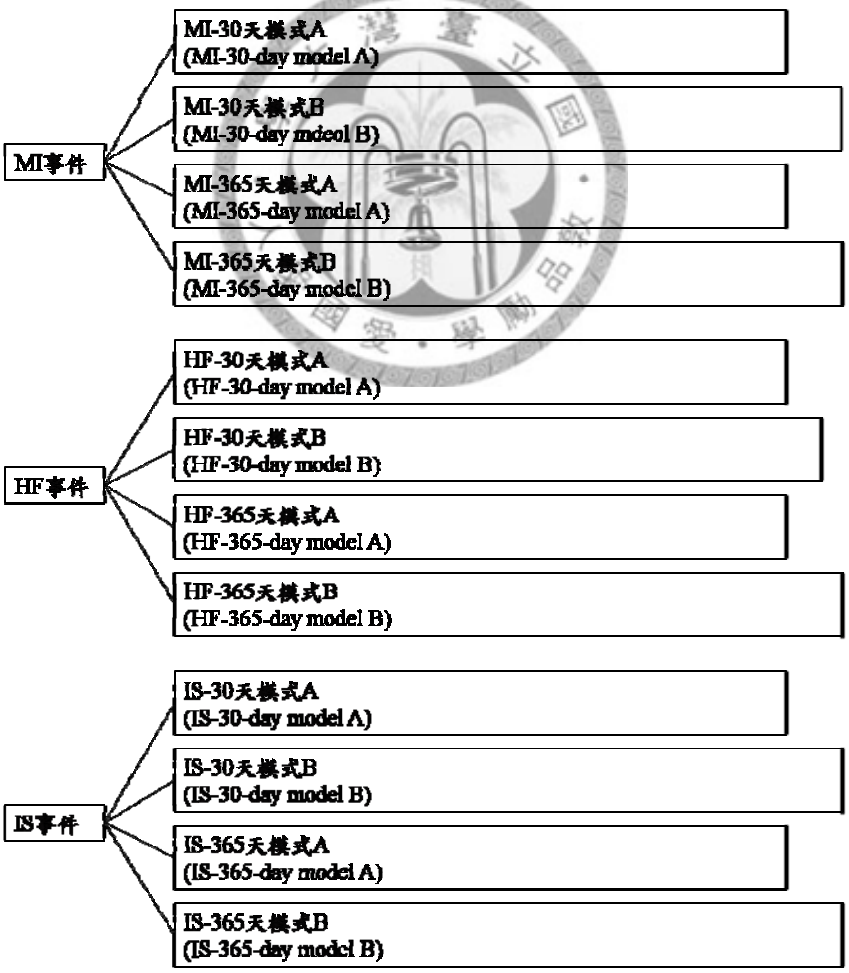


Figure 4-7 本研究進行之迴歸模式列表

(三) 統計軟體

本研究是利用 SAS® 統計軟體 9.1 版與 Microsoft® Office Excel 2007 進行資料整理與統計分析。

Table 4-2. 納入研究的糖尿病藥物列表(DDD[a], mg)

Sulfonylureas	**Meglitinides**	**Insulins**
Acetohexamide (500)	Nateglinide (360)	Insulin aspart
Chlorpropamide (375)	Repaglinide (4)	Insulin glargine
Tolazamide (500)		Insulin lispro
Tolbutamide (1500)	**Thiazolidinediones**	Insulin zinc suspension
Glyburide (10)	Rosiglitazone (6)	Insulin isophane
Gliclazide (160)	Pioglitazone (30)	Insulin human
Glimepiride (2)		Insulin chromatographed
Glipizide (10)	**Alpha-glucosidase inhibitors**	Insulin monocomponen
Gliquidone (60)	Acarbose (300)	Insulin detemir
		Insulin protamine
Biguanides		
Metformin (2000)		
Buformin (200)		

a. DDD: defined daily dose

Table 4-3 納入分析的心血管藥物列表

ACEIs	ARBs	CCBs	Diuretics	β-Blockers
Benazepril	Candesartan	Amlodipine	Amiloride	Acebutolol
Captopril	Eprosartan	Barnidipine	Bendroflumethiazide	Alprenolol
Cilazapril	Irbesartan	Diltiazem	Benzylhydrochlorothiazide	Atenolol
Enalapril	Losartan	Felodipine	Bumetanide	Betaxolol
Fosinopril	Olmesartan	Isradipine	Buthiazide	Bisoprolol
Imidapril	Telmisartan	Lacidipine	Chlorthalidone	Bupranolol
Lisinopril	Valsartan	Lercanidipine	Cyclopenthiazide	Carteolol
Perindopril		Nicardipine	Ethacrynic acid	Carvedilol
Quinapril		Nifedipine	Furosemide	Labetalol
Ramipril		Nisoldipine	Hydrochlorothiazide	Metipranolol
		Nitrendipine	Indapamide	Metoprolol
		Verapamil (PO)	Metolazone	Nadolol
			Spironolactone	Oxprenolol
			Triamterene	Pindolol
			Trichlormethiazide	Propranolol
				Sotalol
				Timolol
α1-Blockers	**Other hypotensives**	**Antiplatelets**	**Nitrates**	**Digitalis**
Bunazosin	Clonidine	Aspirin	Isosorbide-5-mononitrate	Digoxin
Doxazosin	Dihydroergocristine	Clopidogrel	Isosorbide dinitrate	Digitoxin
Prazosin	Guanethidine sulfate	Dipyridamole	Nitroglycerin	
Terazosin	Hydralazine	Ticlopidine		
	Methyldopa			
	Minoxidil			
	Rescinnamine			
	Reserpine			
Fibrates	**Pro-circulatives**	**Statins**		
Bezafibrate	Nicametate	Atorvastatin		
Clofibrate	Nicergoline	Fluvastatin		
Etofibrate	Pentoxifylline	Lovastatin		
Fenofibrate	Piracetam	Pravastatin		
Gemfibrozil		Rosuvastatin		
Simfibrate		Simvastatin		

第 5 章 研究結果

第 1 節 研究族群與背景資料分析

5.1.1 研究族群建立過程與背景分析

依研究方法所定義的研究族群建立流程，結果如 Figure 5-1。在 2000 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日期間，於門診開方糖尿病藥物之病患共 63061 位，然後刪除資料期間第一次開方糖尿病藥物之新開方日期落於 2000 年的 23437 人。剩下的族群(39624 人)中，有 3657 人在門診新開方的 30 天前有開方糖尿病藥物的住院紀錄，將其新開方日期修正至當次住院的入院日期。然後針對這些病患，前 7 天仍有開方糖尿病藥物之住院紀錄者，繼續將新開方日期修正至當次住院之入院日期，連續修正直到沒有任何符合本條件的紀錄。然後刪除修正後的新開方日期落於在 2000 年的 30 人後，剩下 39594 人，並記錄其修正後之新開方日期(index date)。接著刪除年齡小於 18 歲 905 人、納入時性別資料不清 38 人、納入前一年仍有糖尿病藥物開方紀錄 687 人、納入前一年有發生任一研究終點事件 674 人，得到本研究 2001 年至 2007 年糖尿病藥物新使用者之研究族群 37290 人，其中 3216 人是在住院期間新開方糖尿病藥物。

Table 5-1 為研究族群的性別與新開方糖尿病藥物時(index date)的年齡層分布。其中，男性占 51.17%，平均年齡為 55.88±14.35 歲，在年齡層分布上以 46 至 55 歲為最多，佔 27.35%。另外，35 歲以下的年輕型病患在本研究族群中合佔約 8.36% 左右。而 Table 5-2 整理了各年度納入研究的人數，其分佈相當平均，各年度納入人數的範圍介於 5064 人(2002 年)與 5636 人(2004 年)之間。另外，本研究的研究材料為 2005 年 100 萬人抽樣歸人檔(LHID2005)，利用本研究篩選到的研究族群(37290 人)中，新開方糖尿病藥物日期位於 2005 年的病人(5329 人)，可計算出 2005 年本國健保承保人口的糖尿病粗發生率，約為 0.53% (5329/100,0000)。

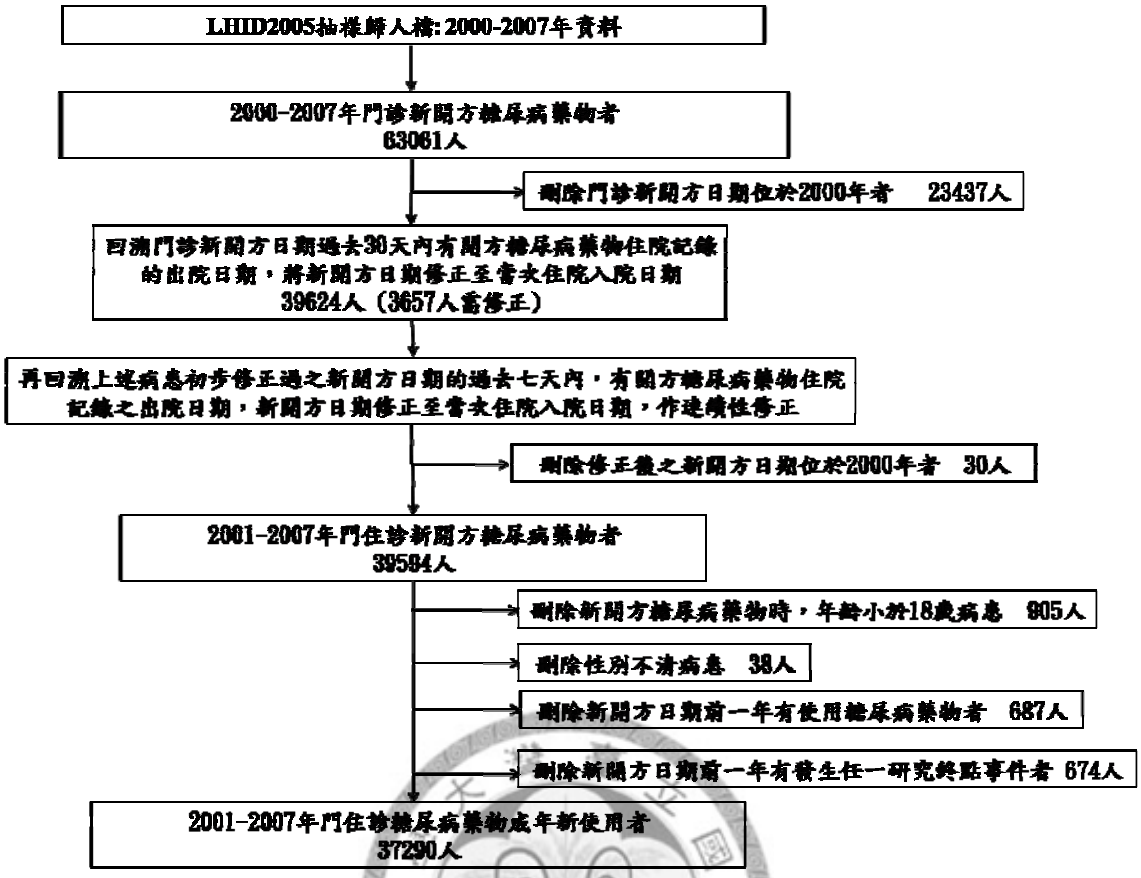


Figure 5-1 研究族群建立過程

Table 5-1 Age on index date and sex of new users of DM medications during 2001-2007

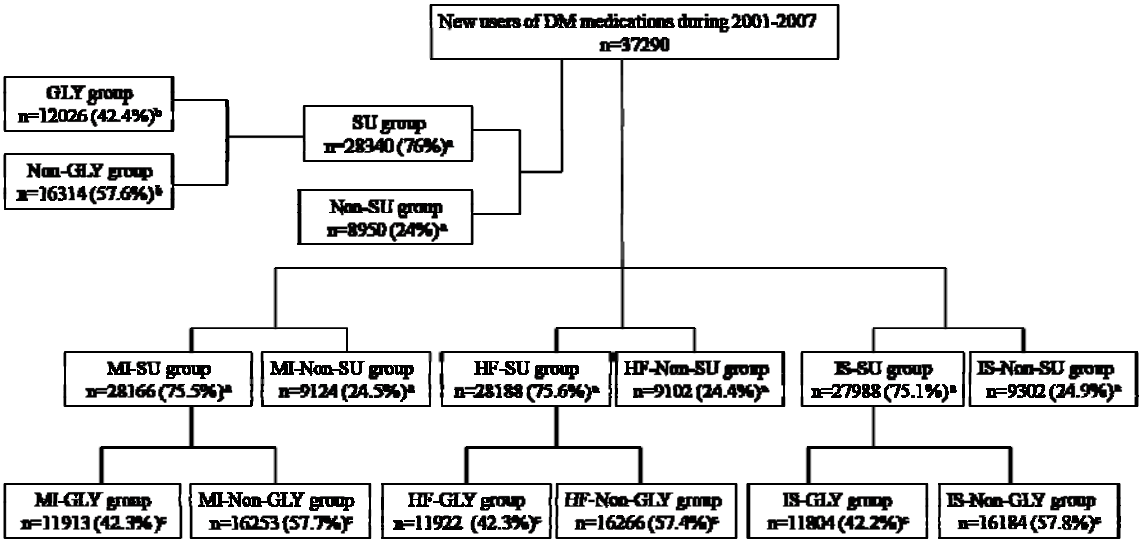
Study population, n=37290		
Sex, male, n (%)	19082	(51.17)
Age, n (%)		
≤ 25 years	775	(2.08)
26-35 years	2341	(6.28)
36-45 years	5639	(15.12)
46-55 years	10198	(27.35)
56-65 years	8504	(22.81)
66-75 years	6587	(17.66)
≥ 76 years	3102	(8.32)
Age mean±SD, years	55.88 ± 14.35 years	

Table 5-2 Distribution of enrolled patient number according to the year of index date

Year of index date	n	Percentage (%)
2001	5390	14.45
2002	5064	13.58
2003	5176	13.88
2004	5636	15.11
2005	5329	14.29
2006	5243	14.06
2007	5452	14.62
Total	37290	100

5.1.2 研究族群分組結果

根據研究方法所列之分組方式，對研究族群進行分組，分組結果如 Figure 5-2。在總研究期間內有開方過 sulfonylureas 的 SU 組有 28340 人，佔研究族群之 76%；未開方過 sulfonylureas 的 Non-SU 組有 8950 人，佔研究族群之 24%。在 SU 組中，開方過 glyburide 的 GLY 組有 12026 人，佔 SU 組之 42.4%；從未開方過 glyburide 的 Non-GLY 組有 16314 人，佔 SU 組之 57.6%。而若依各終點事件的研究期間來看，在 MI 事件研究期間內有開方過 sulfonylureas 的 MI-SU 組有 28166 人，佔研究族群之 75.5%；未開方過 sulfonylureas 的 MI-Non-SU 組則為 9124 人，佔研究族群之 24.5%。而 MI-SU 組中，有開方過 glyburide 的 MI-GLY 組為 11839 人，未開方過 glyburide 的 MI-Non-GLY 組為 16116 人。其他研究事件的分組結果詳列於 Figure 5-2。



(a) The population in SU group, Non-SU group , event-SU group, and event-Non-SU group is divided by study total population (37290). (b) The population in GLY group and Non-GLY group is divided by SU group (28340). (c) The population in event-GLY group and event-Non-GLY group is divided by event-SU group (28166 for MI, 28188 for HF, and 27988 for IS)

Figure 5-2 The results of grouping by DM medications used during the total observation period and observation period of individual events

5.1.3 SU 組與 Non-SU 組的年齡、性別資料分析

如 Table 5-3 所示，研究族群依總研究期間內有否使用過 sulfonylureas 分為 SU 組與 Non-SU 組，分組結果有超過四分之三的病患為 SU 組，共 28340 人，佔 76%；Non-SU 組有 8950 人，只佔 24%。在性別方面，男性佔 SU 組中的 54%左右，在 Non-SU 組中只佔大約 42%，兩組的差異達到統計顯著意義(p 值<0.0001)。而在年齡方面，SU 組的平均年齡(56.57±13.17 歲)比 Non-SU 組(53.69±17.38 歲)高了三歲左右，達到統計顯著意義(p 值<0.0001)。而由年齡層分布來看，SU 組中 46 歲至 65 歲的族群約佔 54%，65 歲以上約佔 25%，可見其分布較集中於 65 歲以下的非老年人口；Non-SU 組中 46 歲至 65 歲族群佔 39%左右，65 歲以上老年人口約為 27%。較值得注意的是 45 歲以下的人口在 Non-SU 組佔較高比例，為 33%左右；在 SU 組中，45 歲以下的人口只佔約 20.8%。這些年齡層分布的差異均達到統計顯著意義(p 值<0.0001)。有關兩組年齡層的分布趨勢，可參考 Figure 5-3。

Table 5-3 Age and sex of SU group and Non-SU group

	SU group n=28340 (76%)	Non-SU group n=8950 (24%)	p-value
Male, n (%)	15351 (54.17%)	3731 (41.69%)	<0.0001
Age, mean±SD, years	56.57±13.17	53.69±17.38	<0.0001
Age group, n (%)			
≤ 25 years	254 (0.90%)	521 (5.82%)	
26-35 years	1252 (4.42%)	1089 (12.17%)	
36-45 years	4391 (15.49%)	1248 (13.94%)	
46-55 years	8315 (29.34%)	1883 (21.04%)	<0.0001
56-65 years	6856 (24.19%)	1648 (18.41%)	
66-75 years	5096 (17.98%)	1491 (16.66%)	
≥ 76 years	2126 (7.50%)	976 (10.91%)	

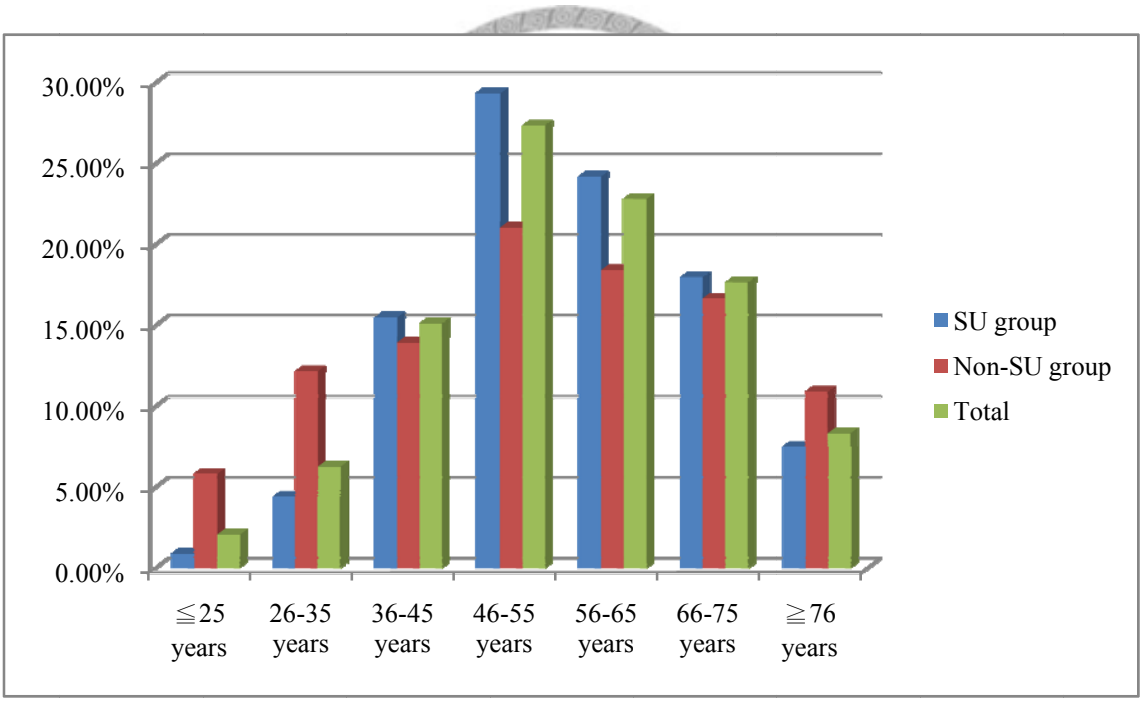


Figure 5-3 Distribution of age in SU group, Non-SU group, and total population

5.1.4 SU 組與 Non-SU 組之糖尿病、心血管用藥、住院事件背景資料分析

針對 SU 組與 Non-SU 組在納入研究日期前一年(1 year before index date)與納入後(observation period after index date)，在糖尿病藥物、心血管藥物使用與三個研

究終點事件的分析，其結果詳列於 Table 5-4。在納入研究前一年，SU 組使用 ACEI 和 ARB、利尿劑、beta-blocker、alpha1-blocker、nitrate、抗血小板藥物、促進循環藥物(pro-circulatives)、statins 的人數比例均顯著較 Non-SU 組少(p 值<0.05)，CCB 藥物的使用上，SU 組也有較少的趨勢但未達顯著(p 值=0.0768)。但在其他降血壓藥物方面，SU 組使用人數比例顯著較高(p 值<0.0001)。而在 digitalis 和 fibrate 兩類藥物使用上，兩組沒有顯著差異。

納入研究後，在糖尿病藥物使用方面，使用過 biguanides 的人數比例在兩組都非常高，在 SU 組中有約 75.4%使用過雙胍類(biguanides)藥物，在 Non-SU 組則有約 80.4%，兩組差別達到統計顯著差異。而對於非磺醯尿素類(glinides)、葡萄糖苷酵素抑制劑、胰島素增敏劑(TZD)、胰島素(insulin)四類藥物，SU 組使用人數比例均較 Non-SU 組高出許多，其中在 TZD 使用方面，SU 組的使用人數比例為 Non-SU 組的四倍左右。另外，值得注意的是胰島素的使用人數，SU 組約為 Non-SU 組的兩倍。而心血管藥物方面，SU 組在所有藥物種類的使用比例上均顯著較 Non-SU 組高，和納入前的趨勢明顯不同。最後，在研究終點事件上，SU 組發生 MI、HF、IS 等住院事件的百分比大約都在 3.16%至 4.26%間，Non-SU 組則較低約在 1.63%至 2.34%間。兩組在納入研究後發生以上研究終點事件的差異均達到統計顯著意義(p<0.0001)。

Table 5-4 The comparisons of DM and CV medications of SU group and Non-SU group in the duration of 1 year before index date and observation period after index date

		1 year before index date							Observation period after index date						
		SU group n=28340		Non-SU group n=8950		2 groups comparison	Total n=37290		SU group n=28340		Non-SU group n=8950		2 groups comparison	Total n=37290	
		n	%	n	%	p-value	n	%	n	%	n	%	p-value	n	%
DM medcations	Biguanide	--	--	--	--	--	--		21365	75.39	7193	80.37	<0.0001	28558	76.58
	Glinides	--	--	--	--	--	--		3849	13.58	841	9.40	<0.0001	4690	12.58
	Acarbose	--	--	--	--	--	--		4820	17.01	969	10.83	<0.0001	5789	15.52
	TZD	--	--	--	--	--	--		4545	16.04	406	4.54	<0.0001	4951	13.28
	Insulin	--	--	--	--	--	--		7515	26.52	1301	14.54	<0.0001	8816	23.64
CV medications	ACE&ARB	5730	20.22	1968	21.99	0.0003	7698	20.64	14750	52.05	3155	35.25	<0.0001	17905	48.02
	Diuretics	5256	18.55	1877	20.97	<0.0001	7133	19.13	11275	39.78	2824	31.55	<0.0001	14099	37.81
	CCB	8249	29.11	2692	30.08	0.0786	10941	29.34	14915	52.63	3562	39.80	<0.0001	18477	49.55
	Beta-blocker	7445	26.27	2472	27.62	0.0117	9917	26.59	12830	45.27	3227	36.06	<0.0001	16057	43.06
	Alpha1-blocker	1592	5.62	577	6.45	0.0035	2169	5.82	4163	14.69	900	10.06	<0.0001	5063	13.58
	Hypotensives	1265	4.46	286	3.20	<0.0001	1551	4.16	2395	8.45	419	4.68	<0.0001	2814	7.55
	Nitrate	1538	5.43	587	6.56	<0.0001	2125	5.70	4834	17.06	1075	12.01	<0.0001	5909	15.85
	Digitalis	666	2.35	215	2.40	0.7768	881	2.36	1586	5.60	375	4.19	<0.0001	1961	5.26
	Antiplatelet	5590	19.72	2002	22.37	<0.0001	7592	20.36	13000	45.87	2985	33.35	<0.0001	15985	42.87
	Pro-circulative	4066	14.35	1360	15.20	0.0472	5426	14.55	10403	36.71	2266	25.32	<0.0001	12669	33.97
	Statin	1896	6.69	928	10.37	<0.0001	2824	7.57	11259	39.73	2296	25.65	<0.0001	13555	36.35
	Fibrate	1343	4.74	454	5.07	0.1987	1797	4.82	6576	23.20	1368	15.28	<0.0001	7944	21.30
Endpoint hospitalized events	MI	--	--	--	--	--	--	--	895	3.16	146	1.63	<0.0001	1041	2.79
	HF	--	--	--	--	--	--	--	894	3.15	190	2.12	<0.0001	1084	2.91
	IS	--	--	--	--	--	--	--	1207	4.26	209	2.34	<0.0001	1416	3.80

5.1.5 GLY 組與 Non-GLY 組年齡、性別背景資料分析

將 SU 組進一步細分為 GLY 組與 Non-GLY 組後，進行年齡與性別背景資料分析的結果如 Table 5-5 所示。男性在 GLY 組與 Non-GLY 組分別佔 54.69%與 53.78%，兩組沒有顯著差異。而兩組的平均年齡均約為 54 歲，也沒有統計顯著差異。在年齡層的分析結果中，46 歲至 55 歲族群在兩組中均佔最高比例，約 30%。若進一步看 46 歲至 65 歲族群在兩組的分布，GLY 組中約為 54%，Non-GLY 組中約為 53%。而 65 歲以上的老年族群在 GLY 組與 Non-GLY 組分別佔約 25%與 26%。兩組在年齡層分布上的差異存有統計上顯著差異(p 值=0.0175)。有關兩組與整個 SU group 在年齡層的分布上可參考 Figure 5-4。

Table 5-5 Age and sex of GLY group and Non-GLY group

	GLY group N=12061	Non-GLY group N=16314	p-value
Male, n (%)	6577 (54.69%)	8774 (53.78%)	0.1295
Age, mean ± SD, years	56.54±12.83	56.59±13.41	0.7218
Age group, n (%)			
≤ 25 years	74 (0.61%)	180 (1.10%)	
26-35 years	519 (41.45%)	733 (58.55%)	
36-45 years	1890 (43.04%)	2501 (56.96%)	0.0175
46-55 years	3569 (29.68%)	4746 (29.09%)	
56-65 years	2977 (24.75%)	3879 (23.78%)	
66-75 years	2140 (17.79%)	2956 (18.12%)	
≥ 76 years	839 (6.98%)	1287 (7.89%)	

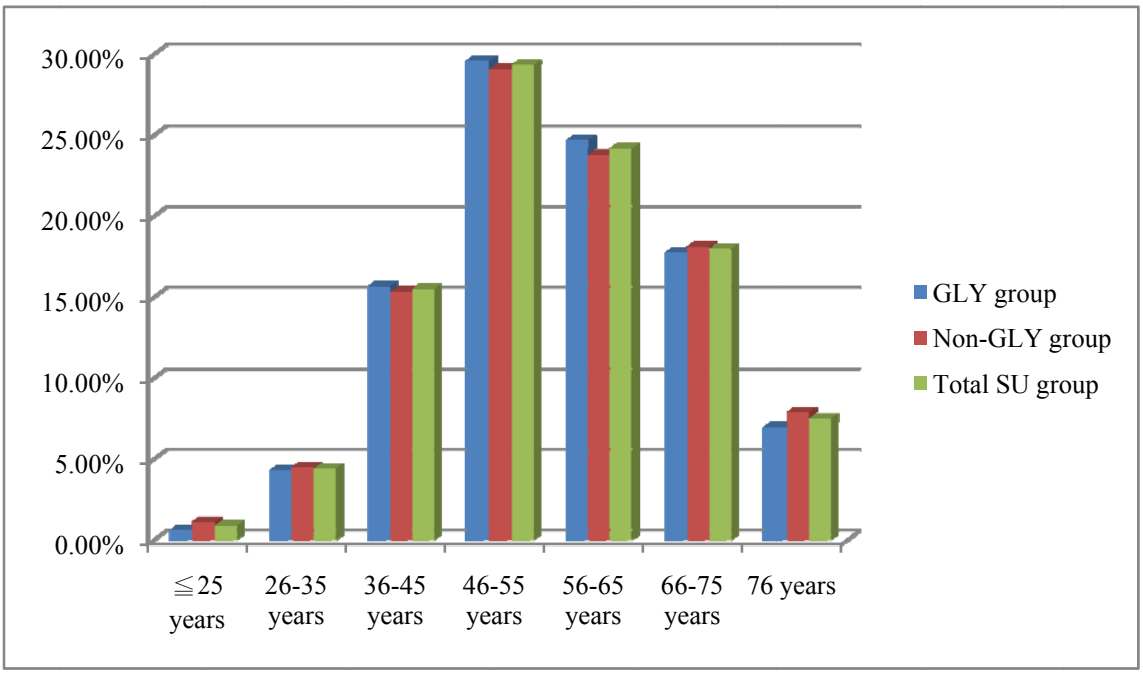


Figure 5-4 Distribution of patients' age in GLY group, Non-GLY group, and SU group

5.1.6 GLY 組與 Non-GLY 組之糖尿病、心血管用藥、住院事件背景資料分析

針對 GLY 組與 Non-GLY 組在納入前一年與納入研究後使用糖尿病藥物、心血管藥物與研究終點事件發生上的背景資料分析詳列於 Table 5-6。在納入研究前一年心血管藥物使用上，結果顯示 GLY 組中使用 ACEI 和 ARB、利尿劑、CCB、抗血小板藥物、statins、fibrates 的人數比例均顯著較 Non-GLY 組高(p 值<0.05)，而 beta-blockers 的使用亦有此趨勢但未達顯著(p 值=0.0943)。而在其他類降血壓藥物方面，則是 Non-GLY 組使用人數顯著較 GLY 組多(p 值<0.0001)。至於 nitrate、digitalis、促進循環藥物、alpha1-blockers 的使用上，兩組並沒有顯著差異。

納入研究後，在糖尿病藥物使用方面，仍是以 biguanides 使用人數最多，在 GLY 組與 Non-GLY 組各佔 81.9%與 71.6 %。而其他糖尿病藥物的使用人數上，GLY 組均顯著高於 Non-GLY 組，尤其是使用胰島素的病患在 GLY 組高達 35%左右，在 Non-GLY 組只佔約 20.5%。這些糖尿病藥物使用上的差異均達到統計顯著意義(p 值<0.0001)。至於心血管藥物方面，GLY 組中各類心血管藥物的使用人數

均顯著高於 Non-GLY 組(p 值<0.0001)。而關於研究終點事件的發生，GLY 組發生三個研究終點事件的人數比例均顯著高於 Non-GLY 組(p 值<0.0001)。其中，中風事件的發生率在這兩組均是三個事件中最高的，在 GLY 組與 Non-GLY 組各佔 5.35%與 3.46%。

另外，針對 GLY 組與 Non-GLY 組在納入後使用 sulfonylureas 藥物的情形進行分析，結果顯示，除了 glyburide 之外，兩組使用之 sulfonylureas 均以 gliclazide 與 glimepiride 為多。在兩組使用人數比例比較上，GLY 組使用過第一代 sulfonylureas、gliclazide、glimepiride 的人數比例均顯著比 Non-GLY 組低(p 值 <0.0001)。而在 glipizide 與 gliquidone 兩個藥物的使用方面，兩組沒有顯著差異。有關兩組使用各種 sulfonylureas 的結果詳列於 Table 5-7 與 Figure 5-5。

Table 5-6 The comparisons of DM and CV medications of GLY group and Non-GLY group in the duration of 1 year before index date and observation period after index date

		1 year before index date						Observation period after index date					
		GLY group n=12026		Non-GLY group n=16314		2 groups comparison	Total n=28340	GLY group n=12026		Non-GLY group n=16314		2 groups comparison	Total n=28340
		n	%	n	%	p-value	n	n	%	n	%	p-value	n
DM medcations	Biguanide	--	--	--	--	--	--	9848	81.89	11517	70.60	<0.0001	21365
	Glinides	--	--	--	--	--	--	2047	17.02	1802	11.05	<0.0001	3849
	Acarbose	--	--	--	--	--	--	2519	20.95	2301	14.10	<0.0001	4820
	TZD	--	--	--	--	--	--	2532	21.05	2013	12.34	<0.0001	4545
	Insulin	--	--	--	--	--	--	4172	34.69	3343	20.49	<0.0001	7515
CV medications	ACE&ARB	2108	17.53	3622	22.20	<0.0001	5730	6575	54.67	8175	50.11	<0.0001	14750
	Diuretics	2139	17.79	3117	19.11	0.0047	5256	5374	44.69	5901	36.17	<0.0001	11275
	CCB	3277	27.25	4972	30.48	<0.0001	8249	6793	56.49	8122	49.79	<0.0001	14915
	Beta-blocker	3098	25.76	4347	26.65	0.0943	7445	5979	49.72	6851	41.99	<0.0001	12830
	Alpha1-blocker	681	5.66	911	5.58	0.7765	1592	2092	17.40	2071	12.69	<0.0001	4163
	Hypotensives	645	5.36	620	3.80	<0.0001	1265	1324	11.01	1071	6.56	<0.0001	2395
	Nitrate	648	5.39	890	5.46	0.8053	1538	2385	19.83	2449	15.01	<0.0001	4834
	Digitalis	290	2.41	376	2.30	0.5579	666	806	6.70	780	4.78	<0.0001	1586
	Antiplatelet	2277	18.93	3313	20.31	0.0041	5590	6180	51.39	6820	41.80	<0.0001	13000
	Pro-circulative	1769	14.71	2297	14.08	0.1349	4066	5224	43.44	5180	31.75	<0.0001	10404
	Statin	570	4.74	1326	8.13	<0.0001	1896	4897	40.72	6362	39.00	0.0034	11259
	Fibrate	527	4.38	816	5.00	0.0152	1343	3219	26.77	3357	20.58	<0.0001	6576
Endpoint hospitalized events	MI	--	--	--	--	--	--	449	3.73	446	2.73	<0.0001	895
	HF	--	--	--	--	--	--	465	3.87	429	2.63	<0.0001	894
	IS	--	--	--	--	--	--	643	5.35	564	3.46	<0.0001	1207

Table 5-7 Usage of sulfonylureas other than glyburide in GLY group and Non-GLY group during observation period

sulfonylureas	GLY group n=12061		Non-GLY group n=16314		Total n=28340	2 groups comparison
	n	%	n	%	n	p-value
1st SU	192	1.60	369	2.26	561	<0.0001
gliclazide	5566	46.28	9300	57.01	14886	<0.0001
glipizide	2973	24.72	3964	24.30	6937	0.4127
glimepiride	5059	42.07	8281	50.76	13340	<0.0001
gliquidone	117	0.97	152	0.93	269	0.7238

1st SU: the first generation sulfonylureas

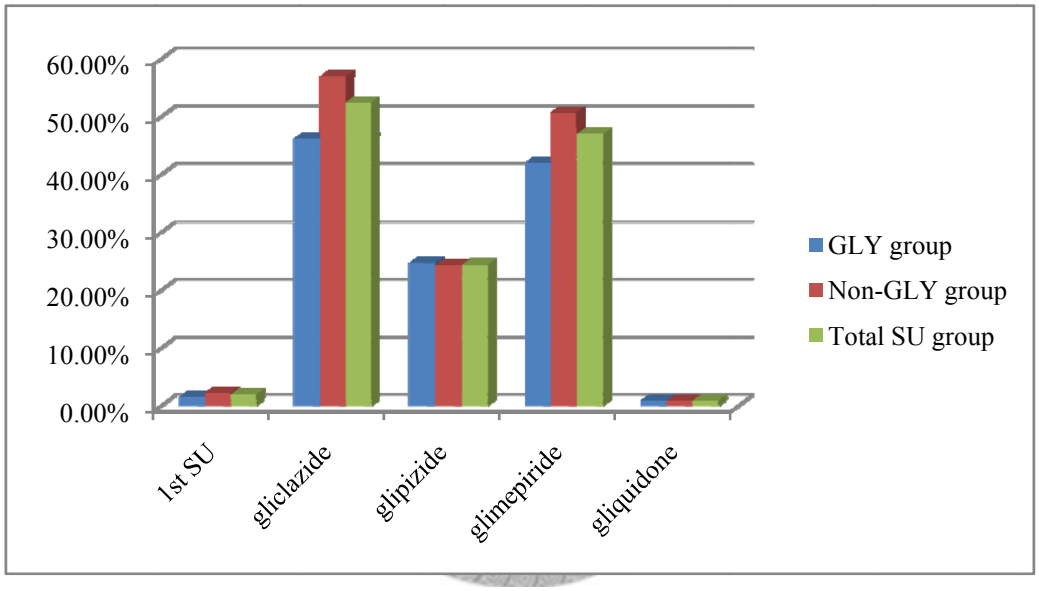


Figure 5-5 Usage of sulfonylureas other than glyburide in GLY group, Non-GLY group, and SU group

5.1.7 GLY 組與 Non-GLY 組初次開方 sulfonylureas 的開方型態分析

針對 GLY 組與 Non-GLY 組的病患，對其初次開方 sulfonylureas 時的就醫科別以及所選擇的 sulfonylureas 藥品之分析結果詳細列於 Table 5-8。SU 組的 28340 人之中，有 7 位患者初次開方 sulfonylureas 時的給藥頻次為「需要時服用」(PRN)，不列入分析，因此本項分析的有效人數為 28333 人，GLY 組有 12020 人，Non-GLY 組有 16313 人。年齡性別方面均和 5.5.6 中，GLY 組與 Non-GLY 組的分析結果相似，兩組沒有顯著差異。而在兩組中，大部分病患在納入研究時(初次開立糖尿病藥物)即開方 sulfonylureas 藥物，這類族群在 GLY 組佔 82.7%，在 Non-GLY 組佔 77.7%。而兩組的病患初次開方 sulfonylureas 可能在住院或是門診，因此針對這類族群獨立分析。

初次開方 sulfonylureas 是在住院期間的病患，在 GLY 組與 Non-GLY 組各佔 11.92%與 9.26%。在年齡部分，這類病患的年齡略高於兩組的平均年齡(約 57 歲)，而男性佔超過一半，詳見 Table 5-8。住院科別均以一般內科和內分泌科為最多，在 GLY 組與 Non-GLY 組均佔約 29%。不過，GLY 組中，初次開方在外科病房的人數比例明顯高於 Non-GLY 組。而在不同 sulfonylureas 藥物的選擇上，glyburide 為 GLY 組初次開方時最常被使用的藥物，約佔 71%；至於 Non-GLY 組則以 glimepiride 為最多，約佔 35%，但使用 glipizide 與 gliclazide 也不少，各佔 31%左右。而在兩組中，初次開方 sulfonylureas 時使用第一代 sulfonylureas 與 gliquidone 的比例最少。

而初次開方 sulfonylureas 是在門診的病患，在兩組都佔約 90%，可見大部分病患初次使用 sulfonylureas 仍是在門診中。其門診就醫科別在兩組均集中分布於一般內科、家醫科、內分泌科，在 GLY 組合佔約 64%，在 Non-GLY 組合佔約 67%。而在初次開方選擇的 sulfonylureas 種類方面，glyburide 仍為 GLY 組使用最多的藥物，約佔 67%，gliclazide 次之，約佔 17%；至於 Non-GLY 組，gliclazide 是最常

被使用的，約佔 48%，glimepiride 次之，約佔 33%。另外，關於門診初次開方 sulfonylureas 的單日起始劑量，在 GLY 組與 Non-GLY 組平均約為 0.7 個 DDD 與 0.8 個 DDD。其中，使用劑量小於 1.5 個 DDD 的病患，在 GLY 組與 Non-GLY 組均超過 90%，而且使用劑量小於 1 個 DDD 的病患人數在兩組均超過一半，可見大部分病患在初次開方 sulfonylureas 是由較低的起始劑量開始使用。

Table 5-8 Analysis of the medical settings and prescription patterns of patients in GLY group and Non-GLY group when the first sulfonylurea was prescribed

	GLY group, n=12020		Non-GLY group, n=16313	
Age, mean±SD (year)	56.53±16.82		56.59±13.41	
Male, n (%)	6575	(54.70%)	8773	(53.78%)
Prescription of SU on index date	9943	(82.72%)	12675	(77.70%)
the first sulfonylurea prescription prescribed during hospitalization			n (%)	
N	1435	(11.94%)	1511	(9.26%)
Age, mean±SD (year)	57.56±14.35		60.06±14.66	
Male, n (%)	863	(60.14%)	840	(55.59%)
Wards				
Family medicine	15	(1.05%)	14	(0.93%)
Internal medicine	302	(21.05%)	246	(16.28%)
Cardiology	88	(6.13%)	127	(8.41%)
Endocrinology	112	(7.80%)	124	(12.18%)
Nephrology	32	(2.23%)	68	(4.50%)
Infectious disease	35	(2.44%)	39	(2.58%)
Neurology	124	(8.64%)	188	(12.44%)
Surgery	166	(11.57%)	69	(4.57%)
Cardiovascular Surgery	10	(0.70%)	19	(1.26%)
Others	551	(38.40%)	557	(36.86%)
Sulfonylureas				
1st generation sulfonylureas	1	(0.07%)	12	(0.79%)
gliclazide	159	(11.08%)	474	(31.37%)
glipizide	154	(10.73%)	478	(31.63%)
glyburide	1021	(71.15%)	0	(0%)
glimepride	97	(6.76%)	535	(35.41%)
gliquidone	3	(0.21%)	12	(0.79%)
the first sulfonylurea prescription prescribed at out-patient settings			n (%)	
N	10585	(88.06%)	14802	(90.74%)
Age, mean±SD (year)	56.40±12.60		56.24±13.23	
Male, n (%)	5712	(53.96%)	7933	(53.59%)
Department				
General medicine	2741	(18.52%)	2030	(19.18%)
Family medicine	3621	(24.46%)	2172	(20.52%)
Internal medicine	3147	(21.26%)	2958	(27.95%)
Cardiology	1114	(7.53%)	579	(5.47%)
Endocrinology	2096	(14.16%)	891	(8.42%)
Nephrology	312	(2.11%)	164	(1.55%)
Surgery	172	(1.16%)	214	(2.02%)
Cardiovascular Surgery	26	(0.18%)	14	(0.13%)
Pediatrics	115	(0.78%)	114	(1.08%)
Obstetrics & Gynecology	78	(0.53%)	99	(0.94%)
Neurology	384	(2.25%)	238	(2.59%)
Urology	66	(0.45%)	204	(1.93%)
Others	1126	(10.63%)	1022	(6.90%)

Table 5-8 (Continued)

	GLY group n=10585		Non-GLY group n=14802	
Sulfonylureas				
1st generation sulfonylureas	48	(0.45%)	258	(1.74%)
gliclazide	1816	(17.16%)	7113	(48.05%)
glipizide	785	(7.42%)	2422	(16.36%)
glyburide	7057	(66.67%)	0	(0%)
glimepride	855	(8.08%)	4942	(33.39%)
gliquidone	24	(0.23%)	67	(0.45%)
Initial daily dose (DDD)				
daily dose < 1	6578	(62.14%)	7976	(53.88%)
1 ≤ daily dose < 1.5	3187	(30.11%)	5364	(36.24%)
1.5 ≤ daily dose < 2	520	(4.91%)	705	(4.76%)
2 ≤ daily dose < 2.5	254	(2.40%)	657	(4.44%)
2.5 ≤ daily dose < 3	2	(0.02%)	6	(0.04%)
daily dose ≥ 3	44	(0.42%)	94	(0.64%)
mean±SD (DDD)	0.71±0.49		0.78±0.61	

DDD: defined daily dose.

第 2 節 研究終點—心肌梗塞與心血管手術住院事件

5.2.1 心肌梗塞與心血管手術住院事件(MI 事件)之研究族群與粗發生率

依照 4.2.4 中對於研究期間的定義，若某病患在追蹤過程中有發生 MI 事件，則該病患的 MI 事件研究期間為「新開方日期」至「發生 MI 事件的日期」；而對於未發生 MI 事件的病患，則 MI 事件研究期間即等於總研究期間(「新開方日期」至「2007 年 12 月 31 日前的最後一筆資料」)。而根據 4.2.5 中 MI 事件的研究分組定義，在 MI 事件研究期間有使用過 sulfonylureas 為 MI-SU 組，未使用過 sulfonylureas 為 MI-Non-SU 組。因此若初次開方 sulfonylureas 的時間位於 MI 事件發生之後，這類病患在 MI 事件研究期間中的分組有別於總研究期間的分組，應被歸納為 MI-Non-SU 組。經過檢查之後，發現有 174 位在總研究期間為 SU 組病人，其開方 sulfonylureas 的時間在 MI 事件研究期間結束之後，因此 MI-SU 組為 28166 人，MI-Non-SU 組有 9124 人。但是，在進行 MI 住院事件存活分析時，有 507 位病患的 MI 事件研究日期為第零天，因此將這類病人排除。所以實際納入 MI 住院事件存活分析的有效人數為 36783 人，MI-SU 組為 28036 人，MI-Non-SU 組為 8747 人。

有關 MI-SU 組及 MI-Non-SU 組的追蹤時間與 MI 事件粗發生率的分析結果列於 Table 5-9。在追蹤總人時方面，MI-SU 組為 98589.1 人年，MI-Non-SU 組為 21582.8 人年。MI-SU 組每人平均追蹤期為 42.8 個月，MI-Non-SU 組的平均追蹤期則為 30 個月，兩組差異達到統計顯著意義(p 值<0.0001)。而在 MI 住院事件的粗發生率上，MI-SU 組為 2.57%，MI-Non-SU 組為 2.06%，兩組差異亦達到統計顯著意義(p 值 =0.0066)。

Table 5-9 The follow-up and crude event rate of MI-SU and MI-Non-SU group

	MI-SU group (N=28036)	MI-Non-SU group (N=8747)
Total follow-up (person-years)	98589.1	21582.8
Duration of follow-up (months)		
mean±SD [a]	42.8±24.1	30.0±22.9
Median	43.1	25.4
MI event	721	180
Crude MI event rate [b]	2.57%	2.06%
MI event rate (per 1000 person-years)	7.31	8.34

a: Mann-Whitney U-test: p<0.0001. b: Chi-square test: p=0.0066

5.2.2 MI-SU 組與 MI-Non-SU 組進行 MI 事件的存活分析

依照 4.2.7 中對於分析研究終點事件所使用的迴歸模式之定義，針對 MI 事件進行兩種迴歸模式的分析。第一種是「MI-30 天模式 (MI-30-day model)」，其作法是當有病患發生 MI 事件時即回溯發生日期前 30 天內，MI 事件研究族群的藥物暴露情形。另外，MI-30 天模式又分為模式 A 及模式 B。在模式 A 中所有藥物都是以是否暴露(1：是，0：否)的形式記錄；模式 B 則是針對口服降血糖藥記錄其實際暴露的累積劑量。第二種模式為「MI-365 天模式 (MI-365-day model)」，其類似前 30 天模式，是回溯 MI 事件前 365 天的藥物暴露狀況，並同樣分為模式 A 與模式 B 兩種記錄形式。根據 MI 事件的分析結果，在有效分析族群 36783 人中，共有 689 個發生 MI 事件的時間點，上述迴歸模式即在這 689 個時間點回溯之前 30 天或 365 天的用藥狀況進行分析，其結果詳述如下：

(一) <u>MI-30 天模式 A (MI-30-day model A)</u>：

MI-30 天模式 A 的結果，列表於 Table 5-10。以是否發生 MI 住院事件為應變項，僅放入 sulfonylureas 為自變項時，並未達到顯著意義(p 值=0.199)，MI-SU 組相對於 MI-Non-SU 組的 HR 為 1.09 (95%CI：0.96-1.25)。將年齡、性別、其他糖尿病藥物、心血管相關用藥等相關因子均一起放入迴歸模式，使用 stepwise 方法逐

步篩選出 p 值小於 0.15 的變項，可見 sulfonylureas 並未被篩選到迴歸模式中，而有被篩選進去的變項中，再逐項剔除 p 值大於 0.05 的變項後之結果如 Table 5-10 所示。最後被納入 MI-30 天模式 A 的變項，包括年齡、男性，心血管藥物中的抗血小板藥物、ACEI、ARB、利尿劑、β-blokcers、nitrate、digitalis、statins，和 biguanides、glinides、insulin 等糖尿病藥物。其中，除了 biguanides 的 HR 小於 1 外，其他變項的 HR 均大於 1。這個模式的適合度檢定(goodness-of-fit test)計算出的判定係數(R-square, R^2)為 0.1311，屬於適合度尚可的模式。

Table 5-10 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using MI-30-day model A in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
sulfonylurea	0.087	0.068	1.653	0.199	1.09	0.96-1.25
Results of stepwise variable selection						
age	0.012	0.003	18.469	<0.0001	1.01	1.01-1.02
male	0.541	0.070	60.374	<0.0001	1.72	1.50-1.97
Anti-platelet	1.055	0.081	168.001	<0.0001	2.87	2.45-3.37
ACEI/ARB	0.169	0.072	5.495	0.019	1.18	1.03-1.36
Diuretic	0.349	0.080	19.188	<0.0001	1.42	1.21-1.66
β-blocker	0.379	0.073	27.177	<0.0001	1.46	1.27-1.69
Nitrate	2.095	0.080	694.669	<0.0001	8.13	6.96-9.50
Digitalis	0.272	0.133	4.195	0.041	1.31	1.01-1.70
Statin	0.251	0.082	9.234	0.002	1.29	1.09-1.51
Biguanide	-0.168	0.070	5.665	0.017	0.85	0.74-0.97
Glinide	0.302	0.133	5.175	0.023	1.35	1.04-1.76
Insulin	0.521	0.127	16.817	<0.0001	1.68	1.31-2.16

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1311, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low

(二) MI-30 天模式 B (MI-30-day model B)：

在 MI-30 天模式 B 中，針對口服降血糖藥包括 sulfonylureas、biguanide、glinide、α-glucosidase inhibitors、thiozolidinedione (TZD)，記錄在有研究終點事件發生的

日期之前 30 天內，實際暴露到這些藥物的個別總累積劑量(以 DDD 為單位)。其他藥物仍是以是否暴露方式記錄。結果如 Table 5-11 所列，若僅放入 sulfonylurea 為自變項，sulfonylureas 對於 MI 事件並未達到顯著差異(p 值=0.199)，其 HR 為 1.09 (95% CI：0.96-1.25)。之後將年齡、性別、其他糖尿病藥物、心血管相關藥物均放入迴歸模式進行校正，sulfonylureas 仍未被篩選進入迴歸模式中。而進一步剔除掉 p 值大於 0.05 的變項後，最後進入迴歸模式的變項有年齡、男性、抗血小板藥物、ACEI 或 ARB、利尿劑、β-blocker、nitrate、digitalis、statins 等心血管藥物、和 biguanides、glinides、insulins 等糖尿病藥物，其結果和 MI-30 天模式 A 相當類似。若對照 Table 5-10 中的結果，可以發現口服降血糖藥以累積劑量方式記錄後，其顯著程度略為下降(p 值輕微上升)。

Table 5-11 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using MI-30-day model B in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
sulfonylurea	0.087	0.068	1.653	0.199	1.09	0.96-1.25
Results of stepwise variable selection						
age	0.012	0.003	17.540	<0.0001	1.01	1.01-1.02
male	0.545	0.070	61.202	<0.0001	1.72	1.50-1.98
Anti-pltelets	1.057	0.081	168.533	<0.0001	2.88	2.45-3.38
ACEI/ARB	0.176	0.072	5.974	0.015	1.19	1.04-1.37
Diuretics	0.353	0.080	19.695	<0.0001	1.42	1.22-1.66
β-blockers	0.381	0.073	27.407	<0.0001	1.46	1.27-1.69
Nitrate	2.095	0.080	693.686	<0.0001	8.12	6.95-9.49
Digitalis	0.275	0.133	4.278	0.039	1.32	1.01-1.71
Statins	0.256	0.082	9.678	0.002	1.29	1.10-1.52
Biguanides	-0.001	0.000	9.541	0.002	1.00	1.00-1.00
Glinides	0.010	0.005	3.928	0.048	1.01	1.00-1.02
Insulin	0.529	0.127	17.404	<0.0001	1.70	1.32-2.18

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1313, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low

(三) MI-365 天模式 A (MI-365-day model A)：

MI-365 天模式 A 的分析結果如 Table 5-12 所示，在模式中若僅放入 sulfonylureas 為自變項時，對於 MI 事件達到統計顯著意義(p 值<0.0001)，HR 為 1.32 (95% CI：1.15-1.52)。但是當放入年齡、性別、和其他糖尿病藥物、心血管相關藥物等時間相關變項一同校正後，sulfonylureas 雖然在初步的篩選中(p 值<0.15)有進入迴歸模式，但 p 值為 0.0598，仍必須被剔除。最後進入迴歸模式的變項包括年齡、男性、抗血小板藥物、ACEI 或 ARB、利尿劑、β-blocker、nitrate、digitalis、statins 等心血管藥物、和 glinides、insulins 等糖尿病藥物。相較於 MI-30 天模式 A 的結果，MI-365 天模式 A 中少了 biguanides 這個變項，其他變項則和 MI-30 天模式 A 相同，而且其係數均為正值。

Table 5-12 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using MI-365-day model A in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
sulfonylurea	0.278	0.071	15.167	<0.0001	1.32	1.15-1.52
Results of stepwise variable selection						
age	0.010	0.003	11.557	0.0007	1.01	1.00-1.02
male	0.610	0.070	76.597	<0.0001	1.84	1.61-2.11
Anti-platelets	0.953	0.087	118.925	<0.0001	2.59	2.19-3.08
ACEI/ARB	0.208	0.075	7.762	0.0053	1.23	1.06-1.43
Diuretics	0.226	0.076	8.930	0.0028	1.25	1.08-1.45
β-blockers	0.317	0.073	19.059	<0.0001	1.37	1.19-1.58
Nitrates	1.877	0.078	574.688	<0.0001	6.53	5.60-7.61
Digitalis	0.367	0.106	12.078	0.0005	1.44	1.17-1.78
Statins	0.298	0.072	17.069	<0.0001	1.35	1.17-1.55
Glinides	0.274	0.107	6.532	0.0106	1.32	1.07-1.62
Insulins	0.367	0.086	18.033	<0.0001	1.44	1.22-1.71

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1262, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

(四) MI-365 天模式 B (MI-365-day model B)：

MI-365 天模式 B 中的口服降血糖藥改為以研究終點事件 365 天內的累積劑量記錄，其分析結果詳列於 Table 5-13。若在迴歸模式中，僅放入 sulfonylurea 為自變項時，並未達到統計顯著意義(p 值=0.186)，HR 為 1.00 (95% CI：1-1.001)。而進一步放入年齡、性別、其他糖尿病藥物、心血管相關藥物後，sulfonylurea 並未被篩選進入迴歸模式當中，而最後有進入模式的變項包括年齡、男性、抗血小板藥物、ACEI 或 ARB、利尿劑、β-blocker、nitrate、digitalis、statins 等心血管藥物、以及 insulin。其結果大致上和 MI-365 天模式 A 相同，唯獨少了變項 glinides。這個迴歸模式的 R2 為 0.1258，亦為適合度尚可接受的模式。

Table 5-13 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using MI-365-day model B in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
sulfonylurea	0.000238	0.000180	1.7482	0.186	1	1.00-1.001
Results of stepwise variable selection						
age	0.010	0.003	11.7377	0.0006	1.01	1.00-1.02
male	0.614	0.070	77.6127	<0.0001	1.85	1.61-2.12
Anti-platelets	0.957	0.087	119.877	<0.0001	2.60	2.19-3.09
ACEI/ARB	0.209	0.075	7.8258	0.0052	1.23	1.07-1.43
Diuretics	0.230	0.076	9.2519	0.0024	1.26	1.09-1.46
β-blockers	0.320	0.073	19.3688	<0.0001	1.38	1.19-1.59
Nitrates	1.879	0.078	576.2624	<0.0001	6.54	5.61-7.63
Digitalis	0.368	0.106	12.1376	0.0005	1.44	1.17-1.78
Statins	0.305	0.072	17.8596	<0.0001	1.36	1.18-1.56
Insulin	0.399	0.085	21.9483	<0.0001	1.49	1.26-1.76

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R2=0.1258, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

5.2.3 MI-GLY 組、MI-Non-GLY 組與 MI-Non-SU 組進行 MI 事件的存活分析

在 5.1.6 的描述性統計中，GLY 組與 Non-GLY 組在各個 sulfonylureas 類藥物

的使用人數比例上並不盡相同(Table 5-7 和 Figure 5-5)，因此為評估 glyburide 等個別 sulfonylureas 藥物對研究終點事件的影響，進一步將 sulfonylurea 變項分為第一代 sulfonylureas、gliclazide、glipizide、glyburide、glimepiride、gliquidone 六個變項，一同加入上述 30 天和 365 天迴歸模式 A、B 中進行分析，經由 stepwise 篩選方式，檢定這些變項相較於未使用 sulfonylurea 對研究終點事件是否有顯著差異。

(一) 個別 sulfonylureas 之 MI-30 天模式 A (MI-30-day model A)：

個別 sulfonylureas 類藥物在 MI-30 天模式 A 中的單變項與多變項 Cox 迴歸分析結果如 Table 5-14 所列。在個別 sulfonylureas 藥物的單變項分析中，在迴歸模式中一次只放入一種 sulfonylurea，結果顯示有 glipizide (p 值=0.078)、glimepiride (p 值=0.050)、gliquidone (p 值=0.061)達到邊際顯著意義(borderline significance, 0.05 ≦p 值<0.1)，其他 sulfonylureas 均未達到統計顯著意義。之後將六種 sulfonylureas 藥物、年齡、性別、其他糖尿病藥物、以及心血管相關藥物一起放入迴歸模式中分析，結果顯示六種 sulfonylureas 藥物均未被篩選進入迴歸模式中。被篩選進入模式中的變項包括：年齡、男性、抗血小板藥物、ACEI 或 ARB、利尿劑、β-blocker、nitrate、digitalis、statins 等心血管藥物、以及 biguanides、glinides、insulin。其中，除了 biguanides 的係數為負值外，其他變項的係數均為正值。本迴歸模式的結果與 5.2.2 中，將 sulfonylurea 當作一個變項進行的 MI-30 天模式 A 分析篩選到的變項均相同，且回迴歸係數的趨勢也是類似的。

(二) 個別 sulfonylureas 之 MI-30 天模式 B (MI-30-day model B)：

Table 5-15 列出了個別 sulfonylureas 藥物以 MI-30 天模式 B 進行分析的結果，其中六種 sulfonylureas 藥物個別放入模式中進行單變項分析，均未達到統計顯著意義。而將六種 sulfonylureas 藥物、年齡、性別、其他糖尿病藥物、以及心血管相關

藥物一起放入迴歸模式中進行變項篩選，結果顯示六種 sulfonylureas 藥物仍均未被篩選進入迴歸模式中。最後進入模式中的變項包括：年齡、男性、抗血小板藥物、ACEI 或 ARB、利尿劑、β-blocker、nitrate、digitalis、statins 等心血管藥物、以及 biguanides、glinides、insulin，和上述個別 sulfonylureas 以 MI-30 天模式 A 分析的結果完全相同，且回迴歸係數的趨勢也相當類似。

Table 5-14 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using MI-30-day model A in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
1st sulfonylurea	-1.059	0.999	1.123	0.289	0.35	0.05
Gliclazide	0.082	0.091	0.824	0.364	1.09	0.91
Glipizide	0.229	0.130	3.111	0.078	1.26	0.98
Glyburide	-0.008	0.104	0.006	0.940	0.99	0.81
Glimepiride	0.183	0.093	3.854	0.050	1.20	1.00
Glquidone	0.939	0.501	3.509	0.061	2.56	0.96
Results of stepwise variable selection						
Age	0.012	0.003	18.469	<0.0001	1.01	1.01-1.02
Male	0.541	0.070	60.374	<0.0001	1.72	1.50-1.97
Anti-platelet	1.055	0.081	168.001	<0.0001	2.87	2.45-3.37
ACEI/ARB	0.169	0.072	5.495	0.0191	1.18	1.03-1.36
Diuretics	0.349	0.080	19.188	<0.0001	1.42	1.21-1.66
β-blockers	0.379	0.073	27.177	<0.0001	1.46	1.27-1.69
Nitrate	2.095	0.080	694.669	<0.0001	8.13	6.96-9.50
Digitalis	0.272	0.133	4.195	0.041	1.31	1.01-1.70
Statins	0.251	0.082	9.234	0.002	1.29	1.09-1.51
Biguanides	-0.168	0.070	5.665	0.017	0.85	0.74-0.97
Glinides	0.302	0.133	5.175	0.023	1.35	1.04-1.76
Insulins	0.521	0.127	16.817	<0.0001	1.68	1.31-2.16

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1311, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

Table 5-15 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using MI-30-day model B in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
1st sulfonylurea	-0.123	0.131	0.875	0.350	0.88	0.68-1.14
Gliclazide	0.000	0.004	0.005	0.946	1.00	0.99-1.01
Glipizide	0.005	0.005	1.048	0.306	1.01	1.00-1.01
Glyburide	-0.003	0.004	0.542	0.462	1.00	0.99-1.01
Glimepiride	0.003	0.002	2.370	0.124	1.00	1.00-1.01
Glquidone	0.023	0.015	2.196	0.138	1.02	0.99-1.05
Results of stepwise variable selection						
Age	0.012	0.003	17.540	<0.0001	1.01	1.01-1.02
Male	0.545	0.070	61.202	<0.0001	1.72	1.50-1.98
Anti-platelet	1.057	0.081	168.533	<0.0001	2.88	2.45-3.38
ACEI/ARB	0.176	0.072	5.974	0.015	1.19	1.04-1.37
Diuretics	0.353	0.080	19.695	<0.0001	1.42	1.22-1.66
β-blockers	0.381	0.073	27.407	<0.0001	1.46	1.27-1.69
Nitrate	2.095	0.080	693.686	<0.0001	8.12	6.95-9.49
Digitalis	0.275	0.133	4.278	0.039	1.32	1.01-1.71
Statins	0.256	0.082	9.678	0.002	1.29	1.10-1.52
Biguanides	-0.001	0.000	9.541	0.002	1.00	1.00-1.00
Glinides	0.010	0.005	3.928	0.048	1.01	1.00-1.02
Insulins	0.529	0.127	17.404	<0.0001	1.70	1.32-2.18

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R2=0.1313, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

(三) 個別 sulfonylureas 之 MI-365 天模式 A (MI-365-day model A)：

個別 sulfonylureas 藥物以 MI-365 天模式 A 進行分析的結果如 Table 5-16 所示，其中六種 sulfonylureas 藥物個別放入模式中進行單變項分析，結果顯示只有第一代 sulfonylureas (p 值=0.196)與 gliquidone (p 值=0.057)未達到統計顯著意義。而將六種 sulfonylureas 藥物、年齡、性別、其他糖尿病藥物、以及心血管相關藥物一起放入迴歸模式中分析，在六種 sulfonylureas 藥物中只有 gliclazide 達到統計顯著意義(p 值=0.012)，其 HR 為 1.2 (95% CI：1.04-1.39)。此結果說明了在 MI 事件過去一年

內曾使用過 gliclazide，在校正了其他變項後，其發生 MI 事件的風險為未使用 gliclazide 的 1.2 倍。而其他被篩選入模式中的變項包括：年齡、男性、抗血小板藥物、ACEI 或 ARB、利尿劑、β-blocker、nitrate、digitalis、statins 等心血管藥物、以及 glinides、insulin，這些變項的係數均為正值。

Table 5-16 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using MI-365-day model A in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
1st sulfonylurea	-0.748	0.578	1.671	0.196	0.47	0.15-1.47
Gliclazide	0.232	0.073	10.067	0.002	1.26	1.09-1.46
Glipizide	0.253	0.100	6.394	0.011	1.29	1.06-1.57
Glyburide	0.208	0.079	6.975	0.008	1.23	1.06-1.44
Glimepiride	0.276	0.079	12.342	0.0004	1.32	1.13-1.54
Glquidone	0.780	0.409	3.635	0.057	2.18	0.98-4.87
Results of stepwise variable selection						
Gliclazide	0.186	0.074	6.354	0.012	1.20	1.04-1.39
Age	0.010	0.003	12.339	0.0004	1.01	1.00-1.02
Male	0.614	0.070	77.382	<0.0001	1.85	1.61-2.12
Anti-platelet	0.949	0.087	118.060	<0.0001	2.58	2.18-3.07
ACEI/ARB	0.201	0.075	7.227	0.007	1.22	1.06-1.42
Diuretics	0.226	0.076	8.955	0.003	1.25	1.08-1.45
β-blockers	0.319	0.073	19.212	<0.0001	1.38	1.19-1.59
Nitrate	1.883	0.078	578.064	<0.0001	6.57	5.64-7.66
Digitalis	0.360	0.106	11.654	0.001	1.43	1.17-1.76
Statins	0.292	0.072	16.427	<0.0001	1.34	1.16-1.54
Glinides	0.281	0.107	6.865	0.009	1.33	1.07-1.64
Insulins	0.353	0.087	16.657	<0.0001	1.42	1.20-1.69

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1266, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

(四) 個別 sulfonylureas 之 MI-365 天模式 B (MI-365-day model B)：

個別 sulfonylureas 藥物以 MI-365 天模式 B 進行分析的結果如 Table 5-17 所示。六種 sulfonylureas 藥物在單變項分析中均未達到統計顯著意義。而加入年齡、性別、其他糖尿病藥物、以及心血管相關藥物一起進行變項篩選，結果顯示六種 sulfonylureas 藥物均未被篩選到模式中。而其他被篩選入模式中的變項見 Table 5-17。可以發現相較於 MI-365 天模式 A，記錄個別累積劑量後，口服降血糖藥均未被篩選到迴歸模式中。

Table 5-17 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using MI-365-day model B in MI event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
1st sulfonylurea	-0.006	0.008	0.613	0.434	0.99	0.98-1.01
Gliclazide	-0.0002	0.0004	0.301	0.583	1.000	0.999-1.001
Glipizide	0.0007	0.0005	1.792	0.181	1.001	1.00-1.002
Glyburide	0.0003	0.0004	0.826	0.363	1.000	1.00-1.001
Glimepiride	0.0002	0.0002	0.536	0.464	1.000	1.00-1.001
Glquidone	0.003	0.001	3.502	0.061	1.003	1.00-1.01
Results of stepwise variable selection						
Age	0.010	0.003	11.738	0.0006	1.01	1.00-1.02
Male	0.614	0.070	77.613	<0.0001	1.85	1.61-2.12
Anti-platelet	0.957	0.087	119.877	<0.0001	2.60	2.19-3.09
ACEI/ARB	0.209	0.075	7.826	0.005	1.23	1.07-1.43
Diuretics	0.230	0.076	9.252	0.002	1.26	1.09-1.46
β-blockers	0.320	0.073	19.369	<0.0001	1.38	1.19-1.59
Nitrate	1.879	0.078	576.262	<0.0001	6.54	5.61-7.63
Digitalis	0.368	0.106	12.138	0.0005	1.44	1.17-1.78
Statins	0.305	0.072	17.860	<0.0001	1.36	1.18-1.56
Insulin	0.399	0.085	21.948	<0.0001	1.49	1.26-1.76

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1258, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

第 3 節 研究終點—心衰竭住院事件

5.3.1 心衰竭住院事件事件(HF 事件)之研究族群與粗發生率

依照 4.2.4 中對於研究期間的定義，若某病患在追蹤過程中有發生 HF 事件，則該病患的 HF 事件研究期間為「新開方日期」至「發生 HF 事件的日期」；而對於未發生 HF 事件的病患，則 HF 事件研究期間即等於總研究期間(「新開方日期前」至「2007 年 12 月 31 日前的最後一筆資料」)。而根據 4.2.5 中 HF 事件的研究分組定義，在 HF 事件研究期間有使用過 sulfonylureas 為 HF-SU 組，未使用過 sulfonylureas 為 HF-Non-SU 組。因此若初次開方 sulfonylureas 的時間位於 HF 事件發生之後，這類病患在 HF 事件研究期間中的分組有別於總研究期間的分組，應被歸納為 HF-Non-SU 組。經檢查之後，發現有 152 位在總研究期間為 SU 組病人，其開方 sulfonylureas 的時間在 HF 事件發生之後，因此 HF-SU 組為 28188 人，HF-Non-SU 組有 9102 人。如同 MI 事件，在進行 HF 住院事件存活分析時，排除發生在納入當天即發生 HF 事件的病人，共 515 人，所以實際納入 HF 住院事件存活分析的有效人數為 36775 人，HF-SU 組為 28058 人，HF-Non-SU 組為 8717 人。

有關 HF-SU 組及 HF-Non-SU 組的追蹤時間與 HF 事件粗發生率的分析結果列於 Table 5-18 。在追蹤總人時方面，HF-SU 組為 98828.1 人年，HF-Non-SU 組為 21481.7 人年。HF-SU 組每人平均追蹤期為 42.9 個月，HF-Non-SU 組的平均追蹤期則為 30 個月，兩組差異達到統計顯著意義(p 值=0.022)。而在 HF 住院事件的粗發生率上，HF-SU 組為 2.64%，HF-Non-SU 組為 2.20%，兩組差異亦達到統計顯著意義(p 值=0.0147)。

Table 5-18 The follow-up and crude event rate of HF-SU and HF-Non-SU group

	HF-SU group (N=28058)	MI-Non-SU group (N=8717)
Total follow-up (person-years)	98828.1	21481.7
Duration of follow-up (months)		
mean±SD [a]	42.9±24.1	30.0±22.9
Median	43.2	25.4
HF event	742	192
Crude HF event rate [b]	2.64%	2.20%
HF event rate (per 1000 person-years)	7.51	8.94

a: Mann-Whitney U-test: p<0.0001. b: Chi-square test: p=0.022

5.3.2 HF-SU 組與 HF-Non-SU 組進行 MI 事件的存活分析

如同 MI 事件，針對 HF 事件也進行 HF-30 天模式 A (HF-30-day model)、HF-30 天模式 B (HF-30-day model B)、HF-365 天模式 A (HF-365-day model A)、HF-365 天模式 B (HF-365-day model B)四個迴歸模式的分析。根據 HF 事件的分析結果，在有效分析族群 36775 人中，共有 720 個發生 HF 事件的時間點，上述迴歸模式即在這 720 個時間點回溯之前 30 天或 365 天的用藥狀況進行分析，其結果詳述如下：

(一) HF-30 天模式 A (HF-30-day model A)：

HF-30 天模式 A 的分析結果如 Table 5-19 所示，在模式中若僅放入 sulfonylureas 為自變項時，對於 HF 事件未達到統計顯著意義(p 值=0.383)，HR 為 0.94 (95% CI：0.83-1.08)。當放入年齡、性別、和其他糖尿病藥物、心血管相關藥物等時間相關變項一同校正後，sulfonylureas 雖然在初步的篩選中(p 值<0.15)有進入迴歸模式，但 p 值為 0.085，因此最後並未保留在迴歸模式中(p 值>0.05)。最後進入迴歸模式的變項包括年齡、男性、抗血小板藥物、ACEI 或 ARB、利尿劑、β-blocker、nitrate、digitalis、促進血液循環藥物、statin、fibrate 等心血管藥物、和 biguanide、glinide、insulin 等糖尿病藥物。其中，只有 fibrate、statin、biguanide 三個變項回迴歸係數為負值，其他變項的回迴歸係數則均為正值。而在 HR 方面，以利尿劑和 digitalis

最高，分別為 3.88 (95% CI：3.35-4.48)和 3.50 (95% CI：2.91-4.22)，表示在 HF 事件前一個月內，有使用利尿劑或 digitalis 等強心配醣體藥物，發生 HF 事件的風險為未使用者的 3 倍以上。而這個迴歸模式的適合度檢定之 R^2=0.1431，是適合度尚可的迴歸模式。

Table 5-19 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using HF-30-day model A in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
sulfonylurea	-0.058	0.067	0.763	0.383	0.94	0.83-1.08
Results of stepwise variable selection						
Age	0.047	0.003	245.892	<0.0001	1.05	1.04-1.05
Male	0.141	0.066	4.573	0.033	1.15	1.01-1.31
Anti-platelet	0.413	0.074	31.405	<0.0001	1.51	1.31-1.75
ACEI/ARB	0.235	0.071	11.074	0.0009	1.27	1.10-1.45
Diuretic	1.354	0.074	337.280	<0.0001	3.88	3.35-4.48
Nitrate	1.101	0.082	179.094	<0.0001	3.01	2.56-3.53
Fibrate	-0.541	0.181	8.929	0.003	0.58	0.41-0.83
Digitalis	1.254	0.095	173.022	<0.0001	3.50	2.91-4.22
Pro-circulative	0.380	0.092	17.243	<0.0001	1.46	1.22-1.75
Statin	-0.392	0.105	14.057	0.0002	0.68	0.55-0.83
Biguanide	-0.368	0.073	25.347	<0.0001	0.69	0.60-0.80
Glinide	0.362	0.130	7.753	0.005	1.44	1.11-1.85
Insulin	0.874	0.108	66.071	<0.0001	2.40	1.94-2.96

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1431, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low

(二) <u>HF-30 天模式 B (HF-30-day model B)</u>：

HF-30 天模式 A 的分析結果如 Table 5-20 所示，在模式中若僅放入 sulfonylureas 為自變項時，對於 HF 事件有達到統計顯著意義(p 值=0.042)，HR 為 1.00 (95% CI：0.99-1.00)，其回迴歸係數為負值。當放入年齡、性別、和其他糖尿病藥物、心血

管相關藥物等時間相關變項一同校正後，sulfonylureas 雖然在初步的篩選中(p 值 <0.15)有進入迴歸模式，但 p 值為 0.12，因此最後並未保留在迴歸模式中(p 值>0.05)。最後進入迴歸模式的變項和 HF-30 天模式 A 相同，而回迴歸係數的趨勢也是類似的，只有 fibrate、statin、biguanide 三個變項回迴歸係數為負值，不過 biguanide 的 HR (0.999)比 HF-30 天模式 A (0.69)中要來的高；至於其他變項的回迴歸係數則均為正值，且 HR 也和 HF-30 天模式相當接近。此外，仍是以利尿劑和 digitalis 的 HR 為最高，分別為 3.87(95% CI：3.35-4.47)和 3.51 (95% CI：2.91-4.23)，數值和 HF-30 天模式非常接近。

Table 5-20 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using HF-30-day model B in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
sulfonylurea	-0.004	0.002	4.142	0.042	1.00	0.99-1.00
Results of stepwise variable selection						
Age	0.047	0.003	247.914	<0.0001	1.05	1.04-1.05
Male	0.143	0.066	4.708	0.03	1.15	1.01-1.31
Anti-platelet	0.407	0.074	30.579	<0.0001	1.50	1.30-1.74
ACEI/ARB	0.228	0.071	10.455	0.001	1.26	1.09-1.44
Diuretic	1.354	0.074	337.474	<0.0001	3.87	3.35-4.47
Nitrate	1.107	0.082	181.558	<0.0001	3.03	2.58-3.56
Fibrate	-0.553	0.181	9.348	0.002	0.58	0.40-0.82
Digitalis	1.255	0.095	173.155	<0.0001	3.51	2.91-4.23
Pro-circulative	0.379	0.091	17.128	<0.0001	1.46	1.22-1.75
Statin	-0.406	0.105	15.093	0.0001	0.67	0.54-0.82
Biguanide	-0.002	0.000	12.788	0.0003	0.999	0.998-0.999
Glinide	0.014	0.005	7.876	0.005	1.01	1.00-1.03
Insulin	0.877	0.107	66.884	<0.0001	2.40	1.95-2.96

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1422, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low

(三) HF-365 天模式 A (HF-365-day model A)：

HF-365 天模式 A 的分析結果如 Table 5-21 所示，若模式中僅放入 sulfonylureas 為自變項時，對於 HF 事件未達到統計顯著意義(p 值=0.533)，HR 為 1.04 (95% CI：0.91-1.19)。當放入年齡、性別、和其他糖尿病藥物、心血管相關藥物等時間相關變項一同校正後，sulfonylureas 並未被篩選入迴歸模式中。最後進入迴歸模式的變項包括年齡、男性、抗血小板藥物、ACEI 或 ARB、利尿劑、β-blocker、nitrate、digitalis、促進血液循環藥物、statin 等心血管藥物、和 biguanide、glinide、insulin 等糖尿病藥物。其中，只有 statin、biguanide 兩個變項回迴歸係數為負值。而在 HR 方面，和 30 天模式相似，仍是以利尿劑和 digitalis 最高，分別為 3.55 (95% CI：3.03-4.16)和 3.35 (95% CI：2.85-3.93)。

Table 5-21 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using HF-365-day model A in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
sulfonylurea	0.042	0.068	0.388	0.533	1.04	0.91-1.19
Results of stepwise variable selection						
Age	0.041	0.003	182.361	<0.0001	1.04	1.04-1.05
Male	0.196	0.066	8.786	0.003	1.22	1.07-1.38
Anti-platelet	0.334	0.078	18.538	<0.0001	1.40	1.20-1.63
ACEI/ARB	0.374	0.074	25.522	<0.0001	1.45	1.26-1.68
Diuretic	1.267	0.081	245.689	<0.0001	3.55	3.03-4.16
Nitrate	0.977	0.076	165.637	<0.0001	2.66	2.29-3.08
Digitalis	1.208	0.083	213.690	<0.0001	3.35	2.85-3.93
Pro-circulative	0.148	0.071	4.389	0.036	1.16	1.01-1.33
Statin	-0.229	0.081	7.955	0.005	0.80	0.68-0.93
Biguanide	-0.232	0.067	11.801	0.0006	0.79	0.70-0.91
Glinide	0.309	0.103	9.011	0.003	1.36	1.11-1.67
Insulin	0.689	0.078	78.977	<0.0001	1.99	1.71-2.32

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1515, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low

(四) HF-365 天模式 B (HF-365-day model B)：

HF-365 天模式 B 的分析結果如 Table 5-22 所示，若模式中僅放入 sulfonylureas 為自變項時，對於 HF 事件未達到統計顯著意義(p 值=0.267)，HR 為 1.00 (95% CI：0.999-1.00)。當放入年齡、性別、和其他糖尿病藥物、心血管相關藥物等時間相關變項一同校正後，sulfonylureas 並未被篩選入迴歸模式中。最後進入迴歸模式的變項包括年齡、男性、抗血小板藥物、ACEI 或 ARB、利尿劑、β-blocker、nitrate、digitalis、促進血液循環藥物、statin 等心血管藥物、和 biguanide、insulin 等糖尿病藥物，相較於 HF-365 天模式 A，少了 glinide 變項。其他結果均和 HF-365 天模式 A 相似，不過可以發現以累積劑量記錄後，biguanide 變項的 HR 較 HF-365 天模式 A 中的 HR 高，在上述 30 天模式中也有相同的趨勢。

Table 5-22 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using HF-365-day model B in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
sulfonylurea	-0.00022	0.00019	1.232	0.267	1.00	0.999-1.00
Results of stepwise variable selection						
Age	0.041	0.003	185.623	<0.0001	1.04	1.04-1.05
Male	0.200	0.066	9.181	0.002	1.22	1.07-1.39
Anti-platelet	0.335	0.077	18.685	<0.0001	1.40	1.20-1.63
ACEI/ARB	0.373	0.074	25.379	<0.0001	1.45	1.26-1.68
Diuretic	1.272	0.081	247.484	<0.0001	3.57	3.04-4.18
Nitrate	0.982	0.076	167.431	<0.0001	2.67	2.30-3.10
Digitalis	1.208	0.083	213.817	<0.0001	3.35	2.85-3.93
Pro-circulative	0.148	0.071	4.368	0.037	1.16	1.01-1.33
Statin	-0.219	0.081	7.264	0.007	0.80	0.69-0.94
Biguanide	-0.00013	0.00005	7.272	0.007	1.00	1.00-1.00
Insulin	0.706	0.076	86.260	<0.0001	2.03	1.75-2.35

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1508, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low

5.3.3 HF-GLY 組、HF-Non-GLY 組與 HF-Non-SU 組進行 HF 事件的存活分析

如同 MI 事件的存活分析，為了評估 glyburide 等個別 sulfonylureas 藥物對研究終點事件的影響，進一步將 sulfonylurea 變項分為第一代 sulfonylureas、gliclazide、glipizide、glyburide、glimepiride、gliquidone 六個變項，一同加入上述 30 天和 365 天迴歸模式 A、B 中進行分析，經由 stepwise 篩選方式，檢定這些變項相較於未使用 sulfonylurea 對 HF 事件是否有顯著差異。

(一) <u>個別 sulfonylureas 之 HF-30 天模式 A (HF-30-day model A)</u>：

個別 sulfonylureas 藥物以 HF-30 天模式 A 進行分析的結果如 Table 5-23 所示，其中六種 sulfonylureas 藥物個別放入模式中進行單變項分析，結果顯示只有 glipizide 達到統計顯著意義(p 值=0.002)，HR 為 1.45 (95% CI：1.15-1.84)。而將六種 sulfonylureas 藥物、年齡、性別、其他糖尿病藥物、以及心血管相關藥物一起放入迴歸模式中分析，只有第一代 sulfonylurea 及 glyburide 在初步的 stepwise 篩選(p 值<0.15)有進入迴歸模式，但是其 p 值分別為 0.101 與 0.138，因此最後為被保留在迴歸模式中。而其他被篩選入模式中的變項包括：年齡、男性、抗血小板藥物、ACEI 或 ARB、利尿劑、nitrate、digitalis、促進血液循環藥物、statin、fibrate 等心血管藥物、以及 biguanide、glinide、insulin。其中只有 statin、fibrate、biguanide 的回迴歸係數為正值。而其它結果和 5.3.2 中，將 sulfonylureas 整合為一個變項的 HF-30 天模式 A 相當類似。此迴歸模式之 R^2 為 0.1431，為適合度尚可的模式。

(二) <u>個別 sulfonylureas 之 HF-30 天模式 B (HF-30-day model B)</u>：

Table 5-24 列出個別 sulfonylureas 藥物以 HF-30 天模式 B 進行分析的結果，其中六種 sulfonylureas 藥物以累積劑量記錄後，個別放入模式中進行單變項分析，結果顯示只有 gliclazide 達到統計顯著意義(p 值=0.016)，HR 為 0.99 (95% CI：

0.98-1.00)，而 glyburide 達到邊際顯著(p 值=0.076)，其他 sulfonylureas 藥物則未達顯著意義。接著在模式中加入年齡、性別、其他糖尿病藥物、以及心血管相關藥物一起分析，六種 sulfonylureas 藥物均未被篩選到迴歸模式中。而其他被篩選入模式中的變項和上述個別 sulfonylureas 之 HF-30 天模式 A 中完全相同(見 Table 5-23)，各變項回迴歸係數的趨勢也是類似的。

Table 5-23 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using HF-30-day model A in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
1st sulfonylurea	0.524	0.449	1.362	0.243	1.69	0.70-4.07
Gliclazide	-0.068	0.094	0.527	0.468	0.93	0.78-1.12
Glipizide	0.374	0.120	9.721	0.002	1.45	1.15-1.84
Glyburide	-0.106	0.106	1.003	0.317	0.90	0.73-1.11
Glimepiride	0.032	0.096	0.112	0.738	1.03	0.86-1.25
Glquidone	0.622	0.578	1.157	0.282	1.86	0.60-5.79
Results of stepwise variable selection						
Age	0.047	0.003	245.892	<0.0001	1.05	1.04-1.05
Male	0.141	0.066	4.573	0.033	1.15	1.01-1.31
Anti-platelet	0.413	0.074	31.405	<0.0001	1.51	1.31-1.75
ACEI/ARB	0.235	0.071	11.074	0.0009	1.27	1.10-1.45
Diuretics	1.354	0.074	337.280	<0.0001	3.88	3.35-4.48
Nitrate	1.101	0.082	179.094	<0.0001	3.01	2.56-3.53
Fibrate	-0.541	0.181	8.929	0.003	0.58	0.41-0.83
Digitalis	1.254	0.095	173.022	<0.0001	3.50	2.91-4.22
Pro-circulative	0.380	0.092	17.243	<0.0001	1.46	1.22-1.75
Statins	-0.392	0.105	14.057	0.0002	0.68	0.55-0.83
Biguanide	-0.368	0.073	25.347	<0.0001	0.69	0.60-0.80
Glinides	0.362	0.130	7.753	0.005	1.44	1.11-1.85
Insulins	0.874	0.108	66.071	<0.0001	2.40	1.94-2.96

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1431, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

Table 5-24 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using HF-30-day model B in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
1st sulfonylurea	-0.015	0.042	0.125	0.724	0.99	0.91-1.07
Gliclazide	-0.012	0.005	5.851	0.016	0.99	0.98-1.00
Glipizide	0.006	0.004	1.829	0.176	1.01	1.00-1.01
Glyburide	-0.008	0.004	3.153	0.076	0.99	0.98-1.00
Glimepiride	-0.002	0.002	0.617	0.432	1.00	0.99-1.00
Glquidone	0.023	0.016	2.191	0.139	1.02	0.99-1.06
Results of stepwise variable selection						
Age	0.047	0.003	247.914	<0.0001	1.05	1.04-1.05
Male	0.143	0.066	4.708	0.03	1.15	1.01-1.31
Anti-platelet	0.407	0.074	30.579	<0.0001	1.50	1.30-1.74
ACEI/ARB	0.228	0.071	10.455	0.0012	1.26	1.09-1.44
Diuretics	1.354	0.074	337.474	<0.0001	3.87	3.35-4.47
Nitrate	1.107	0.082	181.558	<0.0001	3.03	2.58-3.56
Fibrate	-0.553	0.181	9.348	0.002	0.58	0.40-0.82
Digitalis	1.255	0.095	173.155	<0.0001	3.51	2.91-4.23
Pro-circulative	0.379	0.091	17.128	<0.0001	1.46	1.22-1.75
Statins	-0.406	0.105	15.093	0.0001	0.67	0.54-0.82
Biguanide	-0.002	0.000	12.788	0.0003	1.00	1.00-1.00
Glinides	0.014	0.005	7.876	0.005	1.01	1.00-1.03
Insulins	0.877	0.107	66.884	<0.0001	2.40	1.95-2.96

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1422, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

(三) 個別 sulfonylureas 之 HF-365 天模式 A (HF-365-day model A)：

個別 sulfonylureas 藥物以 HF-365 天模式 A 進行分析的結果如 Table 5-25 所示，其中六種 sulfonylureas 藥物個別放入模式中進行單變項分析，結果顯示 glipizide、glyburide、glimepiride、及 gliquidone 四種藥物有達到統計顯著意義，其中以 gliquidone 的 p 值最小(<0.0001)，見 Table 5-25。在迴歸模式中加入年齡、性別、其他糖尿病藥物、以及心血管相關藥物後一起分析，六種 sulofnylureas 藥物中只有

gliquidone 被篩選進入模式中(p 值=0.022)，其 HR 為 2.08 (95% CI：1.11-3.38)。而其他被篩選入模式中的變項包括：年齡、男性、抗血小板藥物、ACEI 或 ARB、利尿劑、nitrate、digitalis、促進血液循環藥物、statin 等心血管藥物、以及 biguanide、glinide、insulin 等糖尿病藥物，其中只有 statin、biguanide 的回迴歸係數為正值。

Table 5-25 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using HF-365-day model A in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
1st sulfonylurea	-0.071	0.409	0.031	0.861	0.93	0.42-2.08
Gliclazide	-0.014	0.076	0.035	0.852	0.99	0.85-1.15
Glipizide	0.355	0.095	14.094	0.0002	1.43	1.19-1.72
Glyburide	0.156	0.078	3.978	0.046	1.17	1.00-1.36
Glimepiride	0.167	0.079	4.417	0.036	1.18	1.01-1.38
Glquidone	1.266	0.318	15.852	<0.0001	3.55	1.90-6.62
Results of stepwise variable selection						
Gliquidone	0.731	0.319	5.259	0.022	2.08	1.11-3.38
Age	0.041	0.003	182.391	<0.0001	1.04	1.04-1.05
Male	0.199	0.066	9.066	0.003	1.22	1.07-1.39
Anti-platelet	0.334	0.077	18.595	<0.0001	1.40	1.20-1.63
ACEI/ARB	0.373	0.074	25.483	<0.0001	1.45	1.26-1.68
Diuretics	1.265	0.081	244.748	<0.0001	3.54	3.03-4.15
Nitrate	0.976	0.076	165.401	<0.0001	2.65	2.29-3.08
Digitalis	1.205	0.083	212.271	<0.0001	3.34	2.84-3.92
Pro-circulative	0.147	0.071	4.330	0.037	1.16	1.01-1.33
Statins	-0.230	0.081	8.008	0.005	0.80	0.68-0.93
Biguanide	-0.234	0.067	12.008	0.0005	0.79	0.69-0.90
Glinides	0.311	0.103	9.171	0.003	1.37	1.12-1.67
Insulins	0.688	0.077	78.906	<0.0001	1.99	1.71-2.32

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1518, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

(四) 個別 sulfonylureas 之 HF-365 天模式 B (HF-365-day model B)：

個別 sulfonylureas 藥物以 HF-365 天模式 B 進行分析的結果如 Table 5-26 所示，其中六種 sulfonylureas 藥物個別放入模式中進行單變項分析，結果顯示只有 gliclazide 達到統計顯著意義(p 值=0.033)，其 HR 為 0.999(95% CI：0.998-1)。在迴歸模式中加入年齡、性別、其他糖尿病藥物、以及心血管相關藥物後一起分析，六種 sulofnylureas 藥物均未達到統計顯著意義。最後保留在模式中的變項和上一個模式相似，唯獨少了 glinide 變項。本模式其它結果見 Table 5-26。

Table 5-26 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using HF-365-day model B in HF event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
1st sulfonylurea	-0.010	0.011	0.879	0.349	0.99	0.97-1.01
Gliclazide	-0.001	0.001	4.530	0.033	0.999	0.998-1.000
Glipizide	0.0002	0.001	0.104	0.748	1.000	0.999-1.001
Glyburide	-0.001	0.0005	2.779	0.096	0.999	0.998-1.000
Glimepiride	0.0001	0.0002	0.312	0.576	1.000	1.000-1.001
Glquidone	0.003	0.002	2.536	0.111	1.003	0.999-1.006
Results of stepwise variable selection						
Age	0.041	0.003	185.623	<0.0001	1.04	1.04-1.05
Male	0.200	0.066	9.181	0.002	1.22	1.07-1.39
Anti-platelet	0.335	0.077	18.685	<0.0001	1.40	1.20-1.63
ACEI/ARB	0.373	0.074	25.379	<0.0001	1.45	1.26-1.68
Diuretics	1.272	0.081	247.484	<0.0001	3.57	3.04-4.18
Nitrate	0.982	0.076	167.431	<0.0001	2.67	2.30-3.10
Digitalis	1.208	0.083	213.817	<0.0001	3.35	2.85-3.93
Pro-circulative	0.148	0.071	4.368	0.037	1.16	1.01-1.33
Statins	-0.219	0.081	7.264	0.007	0.80	0.69-0.94
Biguanide	-0.0001	0.00005	7.272	0.007	1.00	1.00-1.00
Insulins	0.706	0.076	86.260	<0.0001	2.03	1.75-2.35

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.1508, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

第 4 節 研究終點—缺血性中風住院事件

5.4.1 中風住院事件件(IS 事件)之研究族群與粗發生率

依照 4.2.4 中對於研究期間的定義，若某病患在追蹤過程中有發生 IS 事件，則該病患的 IS 事件研究期間為「新開方日期」至「發生 IS 事件的日期」；而對於未發生 IS 事件的病患，則 IS 事件研究期間即等於總研究期間(「新開方日期」至「2007 年 12 月 31 日前的最後一筆資料」)。而根據 4.2.5 中 IS 事件的研究分組定義，在 IS 事件研究期間有使用過 sulfonylureas 藥物者為 IS-SU 組，未使用過 sulfonylureas 藥物者為 IS-Non-SU 組。因此若初次開方 sulfonylureas 藥物的時間落於 IS 事件發生之後，這類病患在 IS 事件研究期間中的分組有別於總研究期間的分組，應被歸納為 IS-Non-SU 組。經過檢查之後，發現有 352 位在總研究期間被分到 SU 組的病患，其使用 sulfonylureas 藥物是在 IS 事件研究期間結束之後，因此 IS-SU 組為 27988 人，IS-Non-SU 組有 9302 人。而在進行 IS 住院事件存活分析時，排除發生在新開方糖尿病藥物當天即發生 IS 事件的病人，共 697 人。所以實際納入 IS 住院事件存活分析的有效人數為 36593 人，IS-SU 組為 27857 人，IS-Non-SU 組為 8736 人。

有關 IS-SU 組及 IS-Non-SU 組的追蹤時間與 IS 事件粗發生率的分析結果列於 Table 5-27。在追蹤總人時方面，IS-SU 組為 97711.1 人年，IS-Non-SU 組為 21470.4 人年。IS-SU 組每人平均追蹤期為 42.7 個月，IS-Non-SU 組的平均追蹤期則為 29.9 個月，兩組差異未達到統計顯著意義(p 值<0.0001)。而在 IS 住院事件的粗發生率上，IS-SU 組為 3.07%，IS-Non-SU 組為 2.67%，兩組差異僅達邊際統計顯著意義(p 值=0.0535)。

Table 5-27 The follow-up and crude event rate of IS-SU and IS-Non-SU group

	IS-SU group (N=27857)	IS-Non-SU group (N=8736)
Total follow-up (person-years)	97711.1	21470.4
Duration of follow-up (months)		
mean±SD [a]	42.7±24.1	29.9±22.9
Median	42.9	25.3
IS event	855	233
Crude IS event rate [b]	3.07%	2.67%
IS event rate (per 1000 person-years)	8.75	10.85

a: Mann-Whitney U-test: p<0.0001. b: Chi-square test: p=0.0535

5.4.2 IS-SU 組與 IS-Non-SU 組進行 IS 事件的存活分析

針對 IS 事件也進行 IS-30 天模式 A (IS-30-day model)、IS-30 天模式 B (IS-30-day model B)、IS-365 天模式 A (IS-365-day model A)、IS-365 天模式 B (IS-365-day model B)四個迴歸模式的分析。根據 IS 事件的分析結果，在有效分析族群 36593 人中，共有 825 個發生 IS 事件的時間點，上述迴歸模式即在這 825 個時間點回溯之前 30 天或 365 天的用藥狀況進行分析，其結果詳述如下：

(一) <u>IS-30 天模式 A (IS-30-day model A)</u>：

IS-30 天模式 A 的分析結果如 Table 5-28 所示，在模式中若僅放入 sulfonylureas 為自變項時，對於 IS 事件未達到統計顯著意義(p 值=0.259)，HR 為 0.93 (95% CI：0.83-1.05)。但是當放入年齡、性別、和其他糖尿病藥物、心血管相關藥物等時間相關變項一同校正後，sulfonylureas 是有達到統計顯著意義的(p 值=0.009)，HR 為 0.85 (95% CI：0.75-0.96)，表示在 IS 事件發生日期的前 30 天有使用過 sulfonylureas 藥物者，其發生 IS 事件的風險是未使用 sulfonylureas 藥物者的 0.85 倍。而其他進入迴歸模式的變項包括年齡、男性、抗血小板藥物、CCB、β-blocker、促進血液循環藥物、其他降血壓藥物、statins 等心血管藥物、和 glinides、insulins 等糖尿病藥物。其中，以促進血液循環藥物的 HR 最高(3.35，95% CI：2.91-3.87)。而這個

迴歸模式的適合度檢定結果顯示 R^2=0.071，屬於適合度較不佳的迴歸模式。

Table 5-28 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using IS-30-day model A in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
sulfonylurea	-0.070	0.062	1.273	0.259	0.93	0.83-1.05
Results of stepwise variable selection						
Sulfonylurea	-0.165	0.063	6.829	0.009	0.85	0.75-0.96
Age	0.041	0.003	255.964	<0.0001	1.04	1.04-1.05
Male	0.192	0.061	9.831	0.002	1.21	1.08-1.37
Anti-platelet	0.764	0.068	126.864	<0.0001	2.15	1.88-2.45
CCB	0.290	0.066	19.110	<0.0001	1.34	1.17-1.52
β-blocker	0.190	0.071	7.181	0.007	1.21	1.05-1.39
Pro-circulative	1.210	0.073	274.463	<0.0001	3.35	2.91-3.87
Other hypotensive	0.637	0.164	15.036	0.0001	1.89	1.37-2.61
Statin	-0.550	0.105	27.428	<0.0001	0.58	0.47-0.71
Glinide	0.272	0.134	4.126	0.042	1.31	1.01-1.71
Insulin	0.850	0.119	50.771	<0.0001	2.34	1.85-2.96

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.071, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low

(二) <u>IS-30 天模式 B (IS-30-day model B)</u>：

IS-30 天模式 B 的分析結果如 Table 5-29 所示，在模式中若僅放入 sulfonylureas 為自變項時，對於 IS 事件有達到統計顯著意義(p 值=0.007)，HR 為 0.995 (95% CI：0.992-0.999)。當放入年齡、性別、和其他糖尿病藥物、心血管相關藥物等時間相關變項一同校正後，sulfonylureas 亦有達到統計顯著意義(p 值=0.002)，HR 為 0.994 (95% CI：0.990-0.998)，相較於上述 IS-30 天模式 A，HR 略為上升，但仍小於 1。而其他進入迴歸模式的變項也和上述 IS-30 天模式 A 相當類似，唯獨少了 glinide 變項。其中，仍是以促進血液循環藥物的 HR 最高(3.37，95% CI：2.92-3.88)。

Table 5-29 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using IS-30-day model B in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
sulfonylurea	-0.005	0.002	7.292	0.007	0.995	0.992-0.999
Results of stepwise variable selection						
Sulfonylurea	-0.006	0.002	9.977	0.002	0.994	0.990-0.998
Age	0.041	0.003	252.504	<0.0001	1.04	1.04-1.05
Male	0.197	0.061	10.294	0.001	1.22	1.08-1.37
Anti-platelet	0.765	0.068	127.673	<0.0001	2.15	1.88-2.46
CCB	0.291	0.066	19.326	<0.0001	1.34	1.18-1.52
β-blocker	0.191	0.071	7.249	0.007	1.21	1.05-1.39
Pro-circulative	1.214	0.073	276.499	<0.0001	3.37	2.92-3.88
Other hypotensive	0.627	0.164	14.579	0.0001	1.87	1.36-2.58
Statin	-0.534	0.105	25.944	<0.0001	0.59	0.48-0.72
Insulin	0.873	0.119	53.731	<0.0001	2.39	1.90-3.02

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.071, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low

(三) IS-365 天模式 A (IS-365-day model A)：

IS-365 式 A 的分析結果如 Table 5-30，在模式中若僅放入 sulfonylureas 為自變項時，對於 IS 事件未達到統計顯著意義(p 值=0.257)，HR 為 1.07 (95% CI：0.95-1.22)。而當放入年齡、性別、和其他糖尿病藥物、心血管相關藥物等時間相關變項一同校正後，sulfonylureas 仍未被篩選進入變迴歸模式中。而其他進入迴歸模式的變項包括年齡、男性、抗血小板藥物、CCB、β-blocker、促進血液循環藥物、其他降血壓藥物、statins 等心血管藥物、和 glinides、insulins 等糖尿病藥物。其中，以促進血液循環藥物的 HR 最高(1.96，95% CI：1.73-2.22)，不過相較於 IS-30 天模式 A 中促進血液循環藥物之 HR (3.35，95% CI：2.91-3.87)，本模式中的 HR 是較低的。而這個迴歸模式的適合度檢定結果顯示 R^2=0.068，屬於適合度較不佳的模式。

Table 5-30 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using IS-365-day model A in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
sulfonylurea	0.071	0.063	1.285	0.257	1.07	0.95-1.22
Results of stepwise variable selection						
Age	0.038	0.003	211.477	<0.0001	1.04	1.03-1.04
Male	0.249	0.062	16.383	<0.0001	1.28	1.14-1.45
Anti-platelet	0.647	0.068	91.371	<0.0001	1.91	1.67-2.18
CCB	0.470	0.069	45.969	<0.0001	1.60	1.40-1.83
β-blocker	0.181	0.065	7.650	0.006	1.20	1.05-1.36
Pro-circulative	0.673	0.064	109.384	<0.0001	1.96	1.73-2.22
Other hypotensive	0.462	0.104	19.631	<0.0001	1.59	1.29-1.95
Statin	-0.238	0.076	9.829	0.002	0.79	0.68-0.91
glinide	0.309	0.103	9.085	0.003	1.36	1.11-1.67
Insulin	0.632	0.079	63.958	<0.0001	1.88	1.61-2.20

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.068, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low

(四) IS-365 天模式 B (IS-365-day model B)：

IS-365 天模式 B 的分析結果如 Table 5-31 所示，在模式中若僅放入 sulfonylureas 為自變項時，對於 IS 事件有達到統計顯著意義(p 值=0.008)，HR 為 1.00 (95% CI：0.999-1.00)，其回迴歸係數為負值。雖然單就 HR 的數字來看為 1.00，但是由 p 值可知道此單變項分析的確有達到統計顯著意義，應該是其 HR 實際上雖然小於 1.00 但非常接近，在 SAS 軟體的處理下而呈現出 HR=1.00 的結果。當放入年齡、性別、和其他糖尿病藥物、心血管相關藥物等時間相關變項一同校正後，sulfonylureas 亦有達到統計顯著意義(p 值=0.001)，HR 為 0.999 (95% CI：0.999-1.00)。其他進入迴歸模式的變項包括年齡、男性、抗血小板藥物、CCB、β-blocker、促進血液循環藥物、其他降血壓藥物、statins 等心血管藥物、以及 insulins。其中，仍是以促進血液循環藥物的 HR 最高(1.97，95% CI：1.73-2.23)。

Table 5-31 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for sulfonylureas using IS-365-day model B in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
sulfonylurea	-0.0005	0.0002	6.992	0.008	1	0.999-1.00
Results of stepwise variable selection						
Sulfonylurea	-0.001	0.0002	10.218	0.001	0.999	0.999-1.00
Age	0.037	0.003	201.982	<0.0001	1.04	1.03-1.04
Male	0.256	0.062	17.348	<0.0001	1.29	1.15-1.46
Anti-platelet	0.659	0.068	94.534	<0.0001	1.93	1.69-2.21
CCB	0.476	0.069	46.962	<0.0001	1.61	1.41-1.84
β-blocker	0.180	0.065	7.606	0.006	1.20	1.05-1.36
Pro-circulative	0.676	0.064	110.110	<0.0001	1.97	1.73-2.23
Other hypotensive	0.453	0.104	18.867	<0.0001	1.57	1.28-1.93
Statin	-0.202	0.076	7.021	0.008	0.82	0.70-0.95
Insulin	0.694	0.078	78.790	<0.0001	2.00	1.72-2.33

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.069, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low

5.4.3 IS-GLY 組、IS-Non-GLY 組與 IS-Non-SU 組進行 IS 事件的存活分析

為了評估 glyburide 等個別 sulfonylureas 藥物對研究終點事件的影響，進一步將 sulfonylurea 變項分為第一代 sulfonylureas、gliclazide、glipizide、glyburide、glimepiride、gliquidone 六個變項，一同加入上述 30 天和 365 天迴歸模式 A、B 中進行分析，經由 stepwise 篩選方式，檢定這些變項相較於未使用 sulfonylurea 對 IS 事件是否有顯著差異。

(一) <u>個別 sulfonylurea 之 IS-30 天模式 A (IS-30-day model A)：</u>

個別 sulfonylureas 藥物以 IS-30 天模式 A 進行分析的結果如 Table 5-32 所示，其中六種 sulfonylureas 藥物個別放入模式中進行單變項分析，結果顯示只有 glyburide 達到統計顯著意義(p 值=0.044)，HR 為 1.20 (95% CI：1.01-1.42)。而將六

種 sulfonylureas 藥物、年齡、性別、其他糖尿病藥物、以及心血管相關藥物一起放入迴歸模式中分析，只有 gliclazide (p 值=0.043)和 glimepride (p 值=0.018)有被篩選進入迴歸模式，其 HR 分別為 0.83 (95% CI：0.70-0.99)與 0.80 (95% CI：0.66-0.96)，表示在 IS 事件發生前 30 天有使用這兩種藥物者發生 IS 事件的風險為未使用者的 0.83 倍與 0.80 倍。而其他被篩選入模式中的變項包括：年齡、男性、抗血小板藥物、CCB、β-blocker、促進血液循環藥物、其他降血壓藥物、statin 等心血管藥物、以及 glinide、insulin，其中只有 statin 的迴歸係數為負值。如同 5.4.2 中，將所有 sulfonylureas 藥物視為一個變項的 IS-30 天模式 A，以促進血液循環藥物的 HR(3.36，95% CI：2.91-3.87)為最高。而此迴歸模式的 R^2 為 0.071，屬於適合度不佳的迴歸模式。

(二) 個別 sulfonylureas 之 IS-30 天模式 B (IS-30-day model B)：

個別 sulfonylureas 藥物以 IS-30 天模式 B 進行分析的結果如 Table 5-33 所示，其中六種 sulfonylureas 藥物個別放入模式中進行單變項分析，結果顯示只有 glimepiride 達到統計顯著意義(p 值=0.017)，HR 為 0.995 (95% CI：0.990-0.999)。而將六種 sulfonylureas 藥物、年齡、性別、其他糖尿病藥物、以及心血管相關藥物一起放入迴歸模式中分析，仍只有 glimepiride (p 值=0.011)有被篩選進入迴歸模式，其 HR 為 0.994 (95% CI：0.989-0.999)，表示在 IS 事件發生前 30 天有使用 glimepride 的病患，其發生 IS 事件的風險為未使用者的 0.994 倍。而其他被篩選入模式中的變項包括：年齡、男性、抗血小板藥物、CCB、β-blocker、促進血液循環藥物、其他降血壓藥物、statin 等心血管藥物、以及 insulin，其中只有 statin 的迴歸係數為負值，而其他結果與上述 IS-30 天模式 A 均相當類似。此迴歸模式的 R^2 為 0.070，屬於適合度不佳的迴歸模式。

Table 5-32 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using IS-30-day model A in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
1st sulfonylurea	-0.135	0.578	0.054	0.816	0.87	0.28-2.72
Gliclazide	-0.132	0.089	2.197	0.138	0.88	0.74-1.04
Glipizide	0.080	0.127	0.396	0.529	1.08	0.84-1.39
Glyburide	0.179	0.089	4.044	0.044	1.20	1.01-1.42
Glimepiride	-0.140	0.095	2.168	0.141	0.87	0.72-1.05
Glquidone	-0.562	0.996	0.319	0.573	0.57	0.08-4.02
Results of stepwise variable selection						
Gliclazide	-0.182	0.090	4.098	0.043	0.83	0.70-0.99
Glimepiride	-0.228	0.097	5.597	0.018	0.80	0.66-0.96
Age	0.041	0.003	256.993	<0.0001	1.04	1.04-1.05
Male	0.192	0.061	9.783	0.002	1.21	1.07-1.37
Anti-platelet	0.761	0.068	126.655	<0.0001	2.14	1.88-2.44
CCB	0.288	0.066	18.910	<0.0001	1.33	1.17-1.52
β-blocker	0.189	0.071	7.140	0.008	1.21	1.05-1.39
Pro-circulative	1.211	0.073	275.052	<0.0001	3.36	2.91-3.87
Other hypotensive	0.626	0.164	14.531	0.0001	1.87	1.36-2.58
Statin	-0.540	0.105	26.368	<0.0001	0.58	0.47-0.72
Glinide	0.285	0.133	4.592	0.032	1.33	1.03-1.73
Insulin	0.851	0.119	50.916	<0.0001	2.34	1.85-2.96

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.071, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

Table 5-33 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using IS-30-day model B in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
1st sulfonylurea	-0.043	0.0565	0.571	0.450	0.960	0.858-1.070
Gliclazide	-0.005	0.0040	1.438	0.231	0.995	0.988-1.003
Glipizide	0.001	0.0047	0.035	0.851	1.001	0.992-1.010
Glyburide	-0.001	0.0036	0.168	0.682	0.999	0.992-1.006
Glimepiride	-0.005	0.0023	5.674	0.017	0.995	0.990-0.999
Glquidone	-0.008	0.0318	0.061	0.805	0.990	0.932-1.056
Results of stepwise variable selection						
Glimepiride	-0.006	0.0024	6.423	0.011	0.994	0.989-0.999
Age	0.041	0.0026	259.461	<0.0001	1.04	1.04-1.05
Male	0.195	0.0613	10.083	0.002	1.22	1.08-1.37
Anti-platelet	0.758	0.0675	126.129	<0.0001	2.14	1.87-2.44
CCB	0.286	0.0661	18.670	<0.0001	1.33	1.17-1.52
β-blocker	0.191	0.0708	7.279	0.007	1.21	1.05-1.39
Pro-circulative	1.213	0.0730	276.329	<0.0001	3.36	2.92-3.88
Other hypotensive	0.622	0.1643	14.328	0.0002	1.86	1.35-2.57
Statin	-0.536	0.1049	26.113	<0.0001	0.59	0.48-0.72
Insulin	0.870	0.1190	53.486	<0.0001	2.39	1.89-3.02

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.070, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

(三) 個別 sulfonylurea 之 IS-365 天模式 A (IS-365-day model A)：

個別 sulfonylureas 藥物以 IS-365 天模式 A 進行分析的結果如 Table 5-34 所示，其中六種 sulfonylureas 藥物個別放入模式中進行單變項分析，結果顯示只有 glyburide 達到統計顯著意義(p 值<0.0001)，HR 為 1.33 (95% CI：1.16-1.53)。而將六種 sulfonylureas 藥物、年齡、性別、其他糖尿病藥物、以及心血管相關藥物一起放入迴歸模式中分析，仍只有 glyburide (p 值=0.019)有被篩選進入迴歸模式，其 HR 為 1.18 (95% CI：1.03-1.36)。而其他被篩選入模式中的變項詳見 Table 5-34，其中仍只有 statin 的迴歸係數為負值。

Table 5-34 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using IS-365-day model A in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
1st sulfonylurea	0.075	0.355	0.045	0.832	1.08	0.54-2.16
Gliclazide	-0.039	0.071	0.297	0.586	0.96	0.84-1.11
Glipizide	0.178	0.094	3.569	0.059	1.20	0.99-1.44
Glyburide	0.286	0.070	16.466	<0.0001	1.33	1.16-1.53
Glimepiride	0.003	0.077	0.001	0.972	1.00	0.86-1.17
Glquidone	0.229	0.501	0.209	0.648	1.26	0.47-3.36
Results of stepwise variable selection						
Glyburide	0.167	0.071	5.546	0.019	1.18	1.03-1.36
Age	0.038	0.003	213.510	<0.0001	1.04	1.03-1.05
Male	0.248	0.062	16.258	<0.0001	1.28	1.14-1.45
Anti-pltelet	0.644	0.068	90.816	<0.0001	1.91	1.67-2.18
CCB	0.467	0.069	45.509	<0.0001	1.60	1.39-1.83
β-blocker	0.180	0.065	7.620	0.006	1.20	1.05-1.36
Pro-circulative	0.671	0.064	108.675	<0.0001	1.96	1.72-2.22
Other hypotensive	0.454	0.104	18.978	<0.0001	1.58	1.28-1.93
Statin	-0.234	0.076	9.473	0.002	0.79	0.68-0.92
Glinide	0.316	0.103	9.472	0.002	1.37	1.12-1.68
Insulin	0.613	0.080	59.412	<0.0001	1.85	1.58-2.16

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.068, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

(四) 個別 sulfonylurea 之 IS-365 天模式 B (IS-365-day model B)：

個別 sulfonylureas 藥物以 IS-365 天模式 B 進行分析的結果如 Table 5-34 所示，其中六種 sulfonylureas 藥物個別放入模式中進行單變項分析，結果顯示只有 gliclazide 與 glimepiride 有達到統計顯著意義(p 值均=0.0017)，HR 亦均為 0.999 (95% CI：0.998-1.000 與 0.999-1.000)。而將六種 sulfonylureas 藥物、年齡、性別、其他糖尿病藥物、以及心血管相關藥物一起放入迴歸模式中分析，仍只有 gliclazide 與 glimepiride 有被篩選進入迴歸模式(p 值均=0.005)，其 HR 均為 0.999 (95% CI：

0.998-1.000 與 0.999-1.000)。而其他被篩選入模式中的變項詳見 Table 5-35，其中仍只有 statin 的迴歸係數為負值。上述 IS-365 天模式 A 的結果中，經由 stepwise 步驟篩選到的 sulfonylureas 藥物和本 IS-365 天模式 B 並不相同，可見 gliclazide 與 glimepiride 對 IS 事件的長期影響，和暴露的劑量是有相關性的。

Table 5-35 Analysis of Maximum Likelihood Estimated for individual sulfonylurea using IS-365-day model B in IS event estimated by fitting time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwide variable selection method

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Univariate						
1st sulfonylurea	-0.0027	0.0048	0.322	0.571	0.997	0.988-1.007
Gliclazide	-0.0011	0.0005	5.665	0.017	0.999	0.998-1.000
Glipizide	0.0002	0.0005	0.265	0.607	1.000	0.999-1.001
Glyburide	0.0002	0.0003	0.264	0.607	1.000	0.999-1.001
Glimepiride	-0.0006	0.0002	5.751	0.017	0.999	0.999-1.000
Glquidone	0.0004	0.0024	0.032	0.859	1.000	0.996-1.005
Results of stepwise variable selection						
Gliclazide	-0.001	0.0005	7.754	0.005	0.999	0.998-1.000
Glimepiride	-0.001	0.0003	7.836	0.005	0.999	0.999-1.000
Age	0.037	0.0026	203.340	<0.0001	1.04	1.03-1.04
Male	0.256	0.0615	17.280	<0.0001	1.29	1.15-1.46
Anti-platelet	0.658	0.0678	94.329	<0.0001	1.93	1.69-2.21
CCB	0.475	0.0695	46.856	<0.0001	1.61	1.40-1.84
β-blocker	0.181	0.0654	7.661	0.006	1.20	1.05-1.36
Pro-circulative	0.677	0.0644	110.501	<0.0001	1.97	1.73-2.23
Other hypotensive	0.454	0.1043	18.929	<0.0001	1.57	1.28-1.93
Statin	-0.199	0.0764	6.807	0.009	0.82	0.71-0.95
Insulin	0.689	0.0780	78.083	<0.0001	1.99	1.71-2.30

** The goodness-of-fit (GOF) measure, adjusted generalized R^2=0.068, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low.

第 6 章 討論

第 1 節 研究族群背景資料與研究族群分組之用藥

6.1.1 研究族群背景資料

由 5.1.1 中，本研究族群(37290 人)的背景資料來看，本研究族群的平均年齡為 55.88±14.35 歲，其中 46 至 65 歲年齡層的人數約佔 50%，而男性在本研究族群中佔約 51.2%。若對照衛生署公布的 2007 年全民健康保險醫療統計年報[2]的資料，2007 年門、住診 20 歲以上糖尿病總就醫人數共 125,7499 人，46 至 65 歲年齡層的人數共 60,1752，約佔 48%，而男性在 20 歲以上糖尿病總就醫人數中佔 49.8%。兩者雖然在數據上有些微差距，但仍相當接近。而且本研究族群是 2001 年至 2007 年新使用糖尿病藥物的病人，而全民健保統計年報中的族群係為 2007 年所有因糖尿病而就醫的病患，兩者在本質上並不完全相同。

另外，本研究的資料來源是 2005 年的 100 萬人承保抽樣歸人檔(LHID2005)，而 Table 5-2 中列出了本研究 2001 年至 2007 年各年度新開方糖尿病藥物的人數，其中 2005 年為 5329 人，若將新開方糖尿病藥物作為新發生糖尿病的指標，則可估計出當年度的糖尿病新發生率(incidence rate)約為 0.53% (5329/1000000)。Pesus Chou 等人[108]曾進行一項統合分析，納入 1985 至 1996 年在台灣進行之關於第二型糖尿病盛行率的研究，最後共納入 9 個分別以台北、基隆、台南、埔里、花蓮、金門、澎湖等地區進行的抽樣篩檢研究。其發現第二型糖尿病新發生率為 0.89%至 4.4%不等，不過這是因為納入統合分析的各研究採用的血糖標準不一致的關係，若該研究以真正的糖尿病(見 2.2.3)為標準，則計算出的新發生率會較低；若納入了包括葡萄糖失耐症等糖尿病前期的病患，計算出的發生率則較高。而本研究估計出的新發生率較低，推測應該是因為本研究採用新使用藥物為定義標準，因此僅限於已證實罹患糖尿病且開始使用藥物治療者，而未能涵蓋症狀較輕微而先採用飲食控制的新發生糖尿病患。

本研究在建立研究族群時設定的篩選條件之一為新開方糖尿病藥物時的年齡必須大於 18 歲才能進入本研究。因為第一型糖尿病與第二型糖尿病兩者在病理生理學及病程發展上有諸多差異(見 2.2.1)，而且第一型糖尿病主要的治療方式為補充外源性胰島素，並不會使用口服降血糖藥物。為了降低這類病人的干擾因此必須排除第一型糖尿病的病患。雖然第一型糖尿病在各年齡層發病均有案例報告，但最常見的發病年齡通常在兒童與青少年時期[1, 3, 10]，基於以上理由，所以我們設定此條件以盡量排除第一型糖尿病的病患。由於 ICD-9-CM 診斷碼中並沒有對第一型與第二型糖尿病獨立編碼，而為了進一步釐清本研究族群中可能存在的第一型糖尿病患，我們針對研究族群(37290 人)進行一項藥物使用模式分析。在 37290 位新使用糖尿病藥物的病人中，共 1569 位新使用的糖尿病藥物為胰島素。針對此 1569 位病患觀察其在總研究期間內，糖尿病藥物暴露的情形。結果顯示，1569 位病人中，有 817 位在總研究期間中暴露過口服降血糖藥，剩下 752 位為總研究期間內只暴露過胰島素的病患。而針對這 752 位病患，我們進一步篩選出開方胰島素之就醫次數在三次以上的病患，共 125 位，佔研究族群之 0.34%左右，其年齡層分布見 Table 6-1 這些病人仍以大於 65 歲的老年族群為最多，其中 35 歲以下的病患共 28 位，佔研究族群之 0.08% 左右。雖然本研究設定的族群篩選條件無法確保完全排除第一型糖尿病患，但是由上述分析結果來看，本研究族群中或許有潛在的第一型糖尿病患，但所佔的比例並不高，應不至於對研究結果構成嚴重的干擾。

Table 6-1 The age groups of patients only exposed to insulin in the observation period

age group	N	%
≦ 25 year	9	7.2
26-35 year	19	15.2
36-45 year	17	13.6
46-55 year	18	14.4
56-65 year	14	11.2
≧ 66 year	48	38.4
Age, Mean ± SD (year)	55.7±20.4	

6.1.2 SU 組與 Non-SU 組之心血管與糖尿病藥物的使用

由 SU 組與 Non-SU 組在進入本世代研究前 365 天內的心血管用藥人數分析結果(見 Table 5-4)，可以發現 Non-SU 組除了其他類降血壓藥物、CCB、digitalis、fibrate 等四類藥物外，其他心血管藥物使用人數比例大部分均顯著較 SU 組高了約 1%左右，其中兩組使用 statin 降血脂藥物的人數比例相差較大，SU 組為 6.69 %，Non-SU 組為 10.37%。其暗示 Non-SU 組的病患可能在開始使用糖尿病藥物前，已經罹患其他心血管系統疾病、血壓與血脂異常等代謝症候群的人數略高於 SU 組。

而自新開方糖尿病藥物至總研究期間結束這段期間內的分析結果(見 Table 5-4)中，可以發現 SU 組在新開方糖尿病藥物後使用各種心血管藥物的人數比例均顯著高於 Non-SU 組，其中可能的原因之一是 SU 組的觀察時間較長，平均約 43.2 個月(mean±SD：43.2 ± 24.2)，而 Non-SU 組平均觀察時間只有 29.6 個月(mean±SD：29.6 ± 23.2)，因此 SU 組觀察到的用藥人數比例在時間累積下可能較高，但是也有可能是兩組間在心血管疾病的背景特性上本來就存在差異。

而在糖尿病藥物方面，使用人數比例最高的藥品兩組都是 biguanides，在 SU 組約佔 75.4%，在 Non-SU 組約佔 80.4%。但 SU 組在 glinides、葡萄糖苷酵素抑制劑(acarbose)、TZD、insulin 的使用人數比例均顯著高於 Non-SU 組。根據美國糖尿病學會 2006 年發表的第二型糖尿病治療指引，對於新診斷之第二型糖尿病患的治療可由生活習慣改善與使用 metformin 兩種方式開始[109]，而台灣內分泌暨糖尿病學會 2006 年公布的治療指引也是參考美國糖尿病學會的版本。[18]除了無法忍受的副作用(腸胃不適等)與禁忌症(腎功能不全、酸中毒)等狀況外，biguanides 類藥物是臨床上首選的第一線藥物，因此大部分病患均很有可能使用過本藥物，和我們研究結果相符。而 SU 組與 Non-SU 組的年齡分析結果(Table 5-3)顯示，Non-SU 組的平均年齡顯著較 SU 組低(SU 組：56.7 歲；Non-SU 組：53.7 歲)，可能代表 Non-SU 組病患對於糖尿病是較年輕且積極控制的族群，加上前述 SU 組的平均觀察時間較

Non-SU 組長，基於以上兩個可能的原因，使我們觀察到 Non-SU 組使用 biguanide 的人數比例顯著高於 SU 組，而在其他如 TZD 等較後線的降血糖藥物的使用人數比例，Non-SU 組則顯著低於 SU 組。

由以上結果可以發現，SU 組與 Non-SU 組間在基本特性包括年齡、各種心血管藥物與糖尿病藥物的使用上存在差異，因此在進行存活分析時，將這些變項一併納入多變項迴歸分析進行校正是必要的。

6.1.3 GLY 組與 Non-GLY 組病人之心血管與糖尿病藥物的使用

(一) GLY 組與 Non-GLY 組病人在進入本世代研究前與後的藥物使用情形

由 GLY 組與 Non-GLY 組病人在進入本世代研究(index date)前 365 天內的心血管用藥人數分析結果(見 Table 5-6)顯示，Non-GLY 組在 ACEI 或 ARB、利尿劑、CCB、抗血小板藥物、statin 與 fibrate 降血脂藥物的使用人數比例均顯著高於 GLY 組，而在其他類降血壓藥物方面是 GLY 組高於 Non-GLY 組，其他心血管藥物的使用人數上則沒有顯著差異。因此表示 Non-GLY 組的病患，可能在新開方糖尿病藥物前即罹患高血壓、高血脂肪或動脈硬化等代謝性與心血管疾病的比例較高。

而自新開方糖尿病藥物至總研究期間結束這段期間內的分析結果(見 Table 5-6)中，可以發現 GLY 組在新開方糖尿病藥物後使用各種心血管藥物的人數比例均顯著高於 Non-GLY 組。針對兩組新開方糖尿病藥物後的觀察時間進行分析，GLY 組平均約 50.6 個月(mean±SD：50.6 ± 22.9)，而 Non-GLY 組平均觀察時間只有 37.8 個月(mean±SD：37.8 ± 23.7)，因此 GLY 組觀察到的用藥人數比例在時間累積下可能較高，但是也有可能是兩組間在心血管疾病的背景特性上本來就存在差異。

而在糖尿病藥物方面， GLY 組在所有藥物的使用人數比例均顯著高於 Non-GLY 組。而 GLY 組與 Non-GLY 組的年齡分析結果(Table 5-5)顯示，兩組的平均年齡均為 56.5 歲左右，沒有統計顯著差異。因此 GLY 組的觀察時間較長是此

趨勢可能的原因之一。此外，針對兩組使用 glyburide 以外的 sulfonylureas 藥物之人數比例的分析結果(見 Table 5-7)顯示，Non-GLY 組在第一代 sulfonylureas、gliclazide 與 glimepride 三種藥物的使用人數比例均顯著高於 GLY 組，至於 glipizide 與 gliquidone 的使用在兩組沒有顯著差異。Glyburide 是最早上市的第二代 sulfonylureas 藥物[93, 110]，且在台灣的健保給付價格均低於其他第二代 sulfonylureas 藥物[111]，因此在所有 sulfonylureas 藥物中是較被廣泛使用的，由我們的研究分組結果也發現 GLY 組的人數佔 SU 組之 42%左右。但是 glyburide 則有較多發生嚴重低血糖的報告[112]，Gangji 等人[57]於 2007 年發表之統合分析有同一發現，相較於其他 sulfonylureas 與口服降血糖藥物，glyburide 較易產生低血糖的副作用。因此對於使用 glyburide 易發生低血糖的病患，可能會選擇 glimepiride 與 gliclazide 等較不易產生低血糖的 sulfonylureas 藥物。[45]

(二) GLY 組與 Non-GLY 組初次開方 sulfonylureas 藥物的開方型態

GLY 組與 Non-GLY 組初次開方 sulfonylureas 藥物的開方型態分析結果(見 Table 5-8)顯示，GLY 組與 Non-GLY 組中，在新開方糖尿病藥物日期(index date)即有開方 sulfonylureas 的記錄之人數比例分別為 82.7%與 77.7%，兩組加起來合佔 SU 組的 80%左右。由此可見，sulfonylureas 藥物在我們的研究族群中是被廣泛使用的前線藥物。

而由初次開方 sulfonylureas 的就醫型態來看，初次開方 sulfonylureas 藥物是在住院期間的病人，在 GLY 組佔 11.9%，在 Non-GLY 組佔 9.3%。其中在初次選擇的 sulfonylureas 藥物種類方面，在 GLY 組中，glyburide 佔 GLY 組之 71.2%左右；至於 Non-GLY 組則是以 gliclazide (31.4%)、glipizide(31.6%)、glimepiride(35.4%)三種藥物較多，而且這三種藥物在 Non-GLY 組的使用人數比例均高於 GLY 組中的使用人數比例。而初次開方 sulfonylureas 藥物是在門診的病人中，其平均年齡均

較初次開方是在住院期間的病人要年輕(見 Table 5-8)。推測可能是糖尿病初期的症狀並不明顯，在老年族群身上常易被忽略或是缺乏治療，而在某次住院事件中發現其高血糖狀態才開始治療。此外，在初次開方 sulfonylureas 藥物是在門診的病人中，兩組病人在一般內科和家醫科開方的人數比例在兩組均是最高的，在 GLY 組合佔約 46%，在 Non-GLY 組合佔約 48%，兩組在就醫科別分布上並沒有明顯的差別。而在 sulfonylureas 藥物種類的選擇上，GLY 組仍是以 glyburide 為最多，其次為 gliclazide 與 glimepiride。而 Non-GLY 組除了未使用 glyburide 外，使用其他 sulfonylureas 藥物也是以 gliclazide 最多，glimepiride 次之。因此不同科別的專科醫師或許對於 sulfonylureas 藥物的開方模式是類似的。由以上分析結果來看，glyburide 無論在住院或是門診均是常被使用的 sulfonylureas 藥物，而對於一開始未選擇 glyburide 的病人，則常使用 glimepiride 與 gliclazide。推測可能的原因，glyburide 為普遍的學名藥，其健保價格平均每顆約 1.25 元左右 [111]，因此最常被使用。至於較貴的 glimepiride (7-9 元)[111] 與 gliclazide (3-6 元)[111] 則是有特殊考量(低血糖)時的首選藥物。

根據一份使用我國健保資料庫進行之 1997 至 2003 年門診糖尿病藥物使用趨勢研究報告 [110]，glyburide 在這段期間內，每年均是開方最多的 sulfonylureas 藥物，而 gliclazide 次之。此外，glimepiride 自 2000 年在台灣上市以後，被開方的比例便快速增加，其在所有糖尿病藥物開方中所佔比例在 2000 年為 0.4%，至 2003 年已增加為 8.8%。顯示 glimepiride 與 gliclazide 是在門診中僅次於 glyburide 最常被選擇的 sulfonylureas 藥物，我們的研究結果和其相當類似。

在門診初次開方 sulfonylureas 的劑量上，GLY 組與 Non-GLY 組均有超過一半的病人是由小於 1 個 DDD 開始使用，若進一步看初次使用 sulfonylureas 劑量小於 1.5 個 DDD 的病人，在 GLY 組與 Non-GLY 組各佔約 92.2%與 90.1%，可見在本研究族群中，大部分病人是由較低劑量開始使用，符合文獻建議的治療原則。[10]

第 2 節 Sulfonylureas 藥物與心肌梗塞及心臟血管手術事件

6.2.1 Sulfonylureas 藥物於 MI 事件存活分析之結果

在 MI 事件研究期間的事件發生率與追蹤時間分析(見 Table 5-9)，新開方糖尿病藥物病患最長 7 年的追蹤時間中，MI 事件的粗發生率在 MI-SU 組為 2.57%，在 MI-Non-SU 組 2.06%。Chuang, L M 等人[113]以台灣 25 個糖尿病專科醫院的資料執行之一項世代研究，其結果顯示新診斷之糖尿病患在罹病 1-3 年、3-5 年、5-7 年時，心肌梗塞與心臟血管手術事件的粗發生率均在 1-4%之間，與我們的研究結果相似。但是 MI-SU 組的平均追蹤時間明顯高於 MI-Non-SU 組，因此進一步計算每 1000 人年之 MI 事件發生率，MI-SU 組為 7.31/1000 人年，MI-Non-SU 組為 8.34/1000 人年。McAfee 等人[114]與 Walker 等人[115]分別以不同的美國保險資料庫執行的糖尿病世代研究，其結果顯示新診斷糖尿病患發生心肌梗塞與心臟血管手術事件的發生率在 7.2/1000 人年至 24.02/1000 人年之間，相較之下，我們的數據是偏低的。

在本研究中，我們使用 30 天與 365 天兩種迴歸模式進行分析，並且針對口服降血糖藥物分為「有否使用(模式 A)」與「累積劑量(模式 B)」兩種藥物暴露的記錄形式。此外，也進一步將各個 sulfonylureas 藥物獨立出來，一同放入迴歸模式中分析。針對 sulfonylureas 藥物於各模式的分析結果整理於 Table 6-2。由 Table 6-2 中可以發現，若將全體 sulfonylureas 藥物視為一個變項，在 30 天與 365 天共四個模式的 Cox 迴歸分析均未達到統計顯著意義，其中在 MI-365 天模式 A 中，sulfonylureas 有達到邊際顯著意義(p=0.0598)，其 HR=1.15 (95%CI：0.99-1.32)，但是因 p 值仍大於 0.05 因此未被保留於該模式中。至於將六種 sulfonylureas 藥物獨立分開再進行 Cox 迴歸分析的結果，只有在 MI-365 天模式中，gliclazide 有達到統計顯著意義(p=0.012，HR=1.2，95% CI：1.04-1.39)，在其他三個模式中六種 sulfonylureas 藥物均未達到統計顯著意義。

Table 6-2 Summary of all the models used for the regression analysis of MI event

	Sulfonylureas			Individual sulfonylurea		
	β	p-value	HR	β	p-value	HR
MI-30-day model A	NS			NS		
MI-30-day model B	NS			NS		
MI-365-day model A[a]	NS			**gliclazide**		
				0.18	0.012	1.2
MI-365-day model B	NS			NS[b]		

β: parameter. NS: not significant. HR: hazard ratio. a: sulfonylureas met the criteria (p<0.15) at stepwise selection but did not meet the criteria (p<0.05) for significance. b: gliquidone met the criteria (p<0.15) at stepwise selection but did not meet the criteria (p<0.05) for significance.

6.2.2 MI-30 天模式與 MI-365 天模式之結果討論

(一) MI-30 天模式的結果討論

由上述結果，可以發現在 30 天模式中，無論將 sulfonylureas 藥物視為一個變項或是獨立開分析，在校正其他變項的影響後對於 MI 事件都沒有達到統計顯著意義，顯示 sulfonylureas 的使用對於短期內發生 MI 事件的風險似乎沒有特別的影響。由之前的文獻回顧中，探討 sulfonylureas 藥物與心肌梗塞事件後短期心血管死亡率或併發症之資料庫研究(見 Table 2-5)，sulfonylureas 藥物在大部分研究中都未達到統計顯著意義。Danchin 等人[96]以法國的資料庫執行的研究甚至發現在急性心肌梗塞事件，有使用 sulfonylureas 的病患在該次住院中的死亡率及心室顫動的 odds ratio 顯著低於未使用 sulfonylureas 的病患。而 Garrat 等人[99]以 Mayo Clinic 資料庫執行的研究發現，雖然在急性心肌梗塞發生時有使用 sulfonylureas 的病患，其該次住院中的死亡率之 odds ratio 為 2.5 左右(95% CI：1.1-5.7，p 值=0.024)，但是 sulfonylureas 對於該次住院中的心血管併發症並未達到統計顯著意義。

這些研究的目標都是以發生急性心肌梗塞事件後的短期預後為研究終點，目的是為了印證在動物實驗中觀察到 sulfonylureas 關閉 K(ATP) channel 進而抑制 ischemic preconditioning 的現象，在這個假說的前提下，急性心肌梗塞發生時或發生後有使用 sulfonylureas 的病患，因為 ischemic preconditioning 被抑制使心臟無法

有效適應缺血狀態，因此理論上這類病人的預後會比較差。但是，這些研究大部份都沒有發現 sulfonylureas 藥物，對於病人發生急性心肌梗塞後的短期預後有不良的影響。而我們的研究是以新開方糖尿病藥物的病人為研究對象，其糖尿病的嚴重程度相較於上述各資料庫研究之病人群應是較輕微的。我們也排除了新開方糖尿病藥物過去一年內曾發生急性心肌梗塞與心臟血管手術、心衰竭、缺血性中風任一住院事件的病患，因此相較於上述研究中的族群，我們的研究族群之心血管系統疾病的嚴重程度應更低。而健保資料庫雖然無法提供血糖、血壓等臨床相關資料，但是我們也校正了各種心血管相關藥物的使用，因此在我們的研究中，sulfonylureas 藥物對於新使用糖尿病藥物病患在短期內對 MI 事件沒有顯著影響，和前述研究的結果應該是相符的。此外，在我們的研究中，MI-30 天模式 A 與模式 B 的結果相當類似，即使將口服降血糖藥物均以 MI 事件前 30 天暴露的累積劑量記錄，sulfonylureas 變項仍未達到統計顯著意義，而且其他進入回歸模式的變項也和 MI-30 天模式 A 相同。由此可見，sulfonylureas 藥物對於短期內發生 MI 事件之風險不僅沒有明顯影響，且不因為相對於其他口服降血糖藥物的暴露程度不同而有所改變。

而在我們的研究中，即使將各種 sulfonylureas 藥物獨立開來再放入 MI-30 天迴歸模式中分析，六種 sulfonylureas 藥物均未達到統計顯著意義。在文獻回顧中，比較個別 sulfonylureas 藥物的研究較少，且多半是以某一類藥物為參考組，計算出其他藥物相對於該參考藥物的 odds ratio 或 hazard ratio。Davis 等人[94]以澳洲的 MONICA 資料庫執行的研究，納入 745 位 25 歲至 64 歲發生急性心肌梗塞的糖尿病患，比較 glyburide 與 gliclazide 對於心肌梗塞後 28 天內的死亡率與心血管併發症，結果發現兩種藥物並沒有顯著差異。而 Horsdal 等人[97]以丹麥的資料庫執行的研究，其納入了初次因為心肌梗塞而住院、且在過去 90 天內有使用過一種 sulfonylureas 藥物的病患，並且根據其使用的 sulfonylureas 藥物分為五個單一治療

的世代，分別為 tolbutamide、glyburide、glimepiride、glipizide、gliclazide，之後計算各藥物相對於 tolbutamide 對於心肌梗塞住院事件的 30 天死亡率，結果發現各藥物相對於 tolbutamide 均沒有統計顯著差異。而我們的研究是將 sulfonylureas 藥物分為第一代 sulfonylureas、glipizide、glyburide、gliclazide、glimepiride、gliuidone 六個時間相關變項，連同其他相關因子一併放入迴歸模式中進行篩選。在之前的描述性統計中(見 Table 5-7)，GLY 組的病患在總研究期間內暴露過 gliclazide、glipizide、及 glimepiride 的人數比例分別為 46.3%、24.7%、42.1%，而 Non-GLY 組暴露過這三種藥物的人數比例則分別為 57%、24.3%、50.8%。由此結果可以發現，GLY 組與 Non-GLY 組的部分病患，在研究期間中可能使用過一種以上的 sulfonylureas 藥物，可見在臨床上病患使用的 sulfonylureas 藥物種類是會更動的。而我們將藥物的使用以時間相關的形式記錄，可以較真實的反映出各 MI 事件時間點的前 30 天內，病患使用之 sulfonylureas 藥物種類及劑量，並且將所有藥物一同放入迴歸模式中校正，較能消除彼此之間互相干擾，結果發現六種 sulfonylureas 藥物在校正彼此間以及與其他相關用藥及干擾因子的影響後，均未達到統計顯著意義。由文獻回顧中，比較單一 sulfonylureas 藥物之間的差異之研究較少，而且其比較的藥物種類並未涵蓋所有的 sulfonylureas 藥物，因此本議題尚存在許多討論的空間。

(二) MI-365 天模式的結果討論

如 Table 6-2 所示，在 MI-365 天模式 A 與模式 B 中，將 sulfonylureas 視為一個變項分析時，對於 MI 事件均未達到統計顯著意義。而將六種 sulfonylureas 藥物獨立開來分析時，只有 gliclazide 在 MI-365 天模式 A 中有達到統計顯著意義 (p=0.012，HR=1.2，95% CI：1.04-1.39)。在前一段中，探討 sulfonylureas 藥物對心肌梗塞事件後之短期預後的相關文獻，除了觀察短期的預後外，大部分研究也

針對在短期未發生研究終點事件者，進一步分析 sulfonylureas 藥物對發生心肌梗塞病人之長期預後的影響。結果如 Table 2-5 所示，sulfonylureas 藥物在有探討長期預後的研究中，均未達到統計顯著意義。而 Garrat 等人[99]的研究，比較在急性心肌梗塞發生時使用 glyburide 與 gliclazide 的病患，在長期死亡率上也沒有統計顯著差異。但因為上述研究中的族群均是已發生急性心肌梗塞事件的病患，而我們的研究族群是新使用糖尿病藥物的病患，兩者在本質上並不相同。在文獻回顧中，我們整理了 8 個探討 sulfonylureas 藥物長期使用的資料庫研究之結果(如 Table 2-6)。其中有 4 個研究是納入新診斷糖尿病患或糖尿病藥物新使用者，我們的研究族群與這 4 個研究較為接近，因此在以下各段分別探討並將其結果節錄在 Table 6-3：

Simpson 等人[103]以加拿大 Saskatchewan 資料庫執行的研究，其納入 30 歲以上新使用口服降血糖藥物之病患，我們的研究族群和該研究是較接近的。該研究比較第一代 sulfonylureas 藥物、glyburide、metformin 三種藥物單一治療的病人，計算各藥物高劑量相對於低劑量對於總體死亡率與心血管死亡率之 HR。結果顯示在兩個研究終點上，都只有 glyburide 高劑量組之 HR 顯著高於其低劑量組。此研究主要目的是探討 sulfonylureas 與 metformin 對於心血管系統長期的影響。因此根據其假說，若 sulfonylureas 藥物對於心血管系統確實有不良的影響，暴露程度較高者(高劑量組)發生研究終點事件的風險應高於暴露程度較低者(低劑量組)。而我們的研究雖然在 MI-365 天模式 B 中將 sulfonylureas 藥物以累積暴露劑量之形式記錄並進行分析，但是我們並沒有依照不同糖尿病藥物單一治療以及暴露劑量程度高低將病人分層，並且以各藥物之低劑量組為參考組。

而 Evans 等人[102]的研究，納入 35 歲以上口服降血糖藥物的新使用者，並且分為五個不同藥物暴露模式的世代(見 Table 6-3)，以 metformin 單一治療世代為對照組，比較其他四種有暴露 sulfonylureas 藥物世代在總體死亡率、心血管死亡率、心血管住院事件之 HR。結果顯示在總體死亡率與心血管死亡率上，其他四個有暴露

sulfonylureas 藥物的世代之 HR 大部分顯著高於對照組。但是在心血管併發症上，大部分的研究世代均未達到統計顯著差異。我們的研究與該研究在心血管住院事件研究終點上是較接近的，然而該研究是以比較 sulfonylureas 藥物與 metformin 之間對於心血管系統的影響為主，因此在以 metformin 為對照組的前提下，較無法直接評估 sulfonylureas 藥物的效應。

Evans 等人[105]於 2008 年發表了另一項以相同的研究族群資料進行的研究，將 sulfonylureas 藥物分為胰臟專一性與非胰臟專一性(見 Table 6-3)，比較兩者在總體死亡率與血管死亡率上的差別，結果顯示在兩個研究終點上，兩組之間沒有顯著差異。我們的研究與該研究的研究終點並不相同，而且該研究僅將 sulfonylureas 藥物分為兩組，雖然是根據細胞實驗發現 sulfonylureas 對於胰臟之專一性分組，但是由於各藥物在人體生理環境下的作用與細胞實驗結果之相關性無法得知，兩組病人使用的個別 sulfonylureas 藥物之效應可能會互相干擾，也無從分辨。而在我們的研究中，將個別 sulfonylureas 藥物獨立分開進行分析，並且將六種 sulfonylureas 藥物、其他糖尿病藥物與心血管藥物一起利用 stepwise 方式進行變項篩選，得到解釋較佳的迴歸模式，較符合臨床上病人可能同時暴露多種藥物或改採其他藥物治療的真實狀況。

Margolis 等人的研究，納入 40 歲以上新診斷或糖尿病藥物新使用者，並且依照暴露過的藥物史分為五組(見 Table 6-3)，以 Cox 迴歸分析及 stepwise 變項篩選方法，計算各組發生包括死亡等嚴重動脈硬化相關事件的 HR，結果顯示 sulfonylureas 組之 HR 顯著較高(HR=1.4，95% CI：1.2-1.7)。我們的研究與該研究使用相似的統計分析方法，但是我們的研究是排除納入時年齡在 18 歲以下的病患，較該研究族群年輕。值得注意的是，該研究是分析納入研究後至研究終點事件發生前的藥物暴露情形，而我們是分析研究終點事件前 365 天的藥物暴露情況。

Table 6-3 The summary of the results of similar studies designed to investigate the long-term effect of sulfonylureas in our literature review

作者	資料來源	研究族群與時間	研究終點	人數	統計分析	結果
Simpson 等人 2006 年 [103]	加拿大 Saskatche-wan 資料庫	1991-1999 納入:30 歲以上口服降血糖藥新使用者(納入前一年未使用過任何口服降血糖藥)	總體死亡率, 缺血性心臟病死亡率 (ICD-9:410-414)	1st SU 組:120 高劑量:74 低劑量:46 Gly 組:4138 高劑量:2067 低劑量:2071 Met:1537 高劑量:768 低劑量:769 平均追蹤: 6.1 (0.1-13)年	Cox proportional hazard regression model (每種藥物分別以其低劑量組為參考組，計算高劑量組的 HR)	總體死亡率(高劑量組相較於其低劑量組的 HR): 1st SU 組: 2.12 (不顯著) Gly 組: 1.29 (顯著) Met 組: 0.84 (不顯著) 缺血性心臟病死亡率(高劑量組相較於其低劑量組的 HR): 1st SU 組: 1.21 (不顯著) Gly 組: 1.37 (顯著) Met 組: 1.1 (不顯著) *校正因子: 年齡, 性別, 共病症分數, 有否使用 nitrate, 門診就醫次數, 住院次數
Evans 等人 2006 年 [102]	英國蘇格蘭 DARTS 和 MEMO 資料庫	1994-2001 納入:35 歲以上口服降血糖藥新使用者(過去一年未使用過) 排除:過去 90 天內使用過胰島素	總體死亡率, 心血管死亡率, 心血管住院事件(所有血管相關 ICD-9，ICD-10 診斷碼)	Met 組:2286(對照組) SU 組:3331 Met+SU 組:985 SU+Met 組:1252 Both 組:113 (Met+SU: 先用 Met 再加 SU) (SU+Met: 先用 SU 再加 Met) (Both: 同時開始使用)	Cox regression model	1.總體死亡率(相較於 Met 組之 RR): SU: 3.12 (2.54-3.84) Met+SU: 1.86 (1.43-2.42) SU+Met: 2.07 (1.62-2.64) Both: 1.74 (1.02-2.94) 2.心血管死亡率(相較於 Met 組之 RR): SU: 3.71 (2.64-5.22) Met+SU: 1.94(1.25-3.01) SU+Met: 2.50 (1.69-3.71) Both: 1.82 (0.77-4.31) 3.心血管住院事件(相較於 Met 組之 RR): SU: 1.11 (0.61-2.03) Met+SU: 1.42 (0.80-2.54) SU+Met: 2.15 (1.21-3.81) Both: 1.22 (0.68-2.21) *校正因子: 年齡、性別、平均罹病時間、心血管住院病史、抽菸、A1c、BMI、血壓、併用 aspirin、併用 statin、併用 β-blocker

Table 6-3 (Continued)

作者	資料來源	研究族群與時間	研究終點	人數	統計分析	結果
Evans 等人 2008 年 [105]	英國蘇格蘭 DARTS 資料庫	1994-2001 納入: 35 歲以上 SU 新使用者(過去一年未使用過)	總體死亡率, 心血管死亡率	PS-SU:2914 (對照組) Non-PS-SU:186 (PS-SU: tolbutamide, chlorpropamide, gliclazide, glipizide) (Non-PS-SU: glyburide, glimepiride)	Cox regression model	3. 總體死亡率(相較於 PS-SU 之 RR): Non-PS-SU: 0.84 (0.61-1.17) 4. 心血管死亡率(相較於 PS-SU 之 RR): Non-PS-SU: 1.06 (0.66-1.7) *校正因子:性別、併用心血管藥物、年齡、罹病時間、抽菸、BMI、血壓、A1c、總膽固醇
Margolis 等人 2008 年 [104]	英國 The Health Informatio-n Network (THIN) 資料庫	2002-2006 納入: 初次診斷糖尿病或開立糖尿病藥物之病患 排除: 納入研究以前已有糖尿病史或使用糖尿病藥物記錄	嚴重動脈硬化相關心臟病事件(心肌梗塞,不穩定型心絞痛, 心因性死亡,angioplas-ty,CABG	Insulin 組:1315 SU 組:5049 Big 組:10022 Meg 組:109 TZD 組:2185 Pio 組:494 Rosi 組:1691	以 stepwise 篩選變項之 Cox proportional hazard regression	終點事件 HR: Insulin: 2.4 (2-2.9) SU: 1.4 (1.2-1.7) Big: 0.5 (0.4-0.5) Meg: 0.9 (0.4-2.1) TZD: 0.8 (0.7-1) Rosi: 0.8 (0.6-1) Pio: 0.9 (0.6-1.4) *校正因子: 年齡、性別、腎功能、A1c、肢端缺血、BMI、抽菸

綜合以上研究，Simpson 等人[103]與 Evans 等人[103](2006)的研究結果顯示 sulfonylureas 在總體死亡率與心血管死亡率上均有較高的風險，而 Margolis 等人[104]的研究也發現 sulfonylureas 對於嚴重動脈硬化事件的風險顯著較高。我們的研究與上述研究都是納入新診斷糖尿病或是糖尿病藥物新使用者，都是屬於初期糖尿病的族群，但是我們的研究是排除小於 18 歲的病人，因此我們的研究族群應該比較年輕。而上述研究觀察的研究終點大部分為總體死亡率與心血管死亡率，且在心血管死亡率方面，這些研究除了心肌梗塞以外也納入了其他心血管疾病的診斷碼。而在我們的研究中，由於健保資料庫並沒有死亡檔案，因此我們只能設定住院事件為研究終點。此外，我們研究中的 MI 事件只納入了急性心肌梗塞(ICD-9-CM：410.xx-411.xx)及心臟血管手術(ICD-9-OP：36.xx)的診斷碼。若單看心血管住院事件，在 Evans 等人(2006)的研究結果中，sulfonylureas 藥物對於心血管住院事件的風險並沒有顯著較高，在這一點上，我們的研究結果與其結果是類似的。

在我們的研究中，將 sulfonylureas 藥物視為一個變項時，在 MI-365 天模式 A 存在邊際顯著意義(p 值=0.0598，HR=1.15)，其 HR 的趨勢是大於 1 的。因此雖然未達統計顯著意義，但是由趨勢來看，sulfonylureas 對於 MI 事件的影響仍是負面的，由於健保資料庫能夠提供的資料有限，因此我們無法校正諸如病人血糖控制情形等臨床上的相關因子，所以對於此結果仍需要其他研究進行更深入的探討。此外，在我們的研究中，將 sulfonylureas 藥物獨立開來以 MI-365 天模式 A 分析時，只有 gliclazide 達到統計顯著意義。由文獻回顧中，glyburide 被認為較會抑制心肌缺氧時的 ischemic preconditioning，而 gliclazide 則是對胰臟細胞較具專一性。Monami 等人[116]以佛羅倫斯大學的資料庫執行的研究，納入在老年科門診就診的第二型糖尿病患，比較 glyburide 與 gliclazide 兩種藥物對於總體死亡率與心血管死亡率是否有顯著差異。其結果顯示 glyburide 組的總體死亡率顯著高於 gliclazide，但是在心血管死亡率上兩組沒有顯著差異。雖然曾有文獻指出 gliclazide 在細胞實

驗中，可以抑制單核球等免疫細胞附著於血管內皮而生成的動脈硬化斑塊與內皮發炎反應，也能抑制低密度脂蛋白氧化，可以減緩動脈硬化的過程[117, 118]，理論上gliclazide發生心肌梗塞的風險應該較低,顯然在我們的研究中並未觀察到此現象，也為此議題增加了更多討論的空間。此外，藥物在臨床上使用受到許多因素的影響，包括病人的體重、血壓、血脂、血糖以及器官功能等臨床因子，而健保資料庫無法提供這類資料，雖然我們已校正了年齡、性別、其他心血管藥物的使用，但仍無法完全排除這些因子的干擾。

6.2.3 由其他文獻探討 MI 事件的研究結果與臨床建議

UKPDS 研究發現，使用包括 glyburide 與 chlorpropamide 的積極治療，在長達十年的追蹤，並不會增加大血管併發症的風險，而且小血管併發症的風險顯著較低。[4] 但是 UKPDS 的設計並非探討 sulfonylureas 藥物的心血管風險，而且其治療方式並非限定於單一藥物治療，而且現今臨床上使用的 sulfonylureas 藥物種類也較當時多，因此由 UKPDS 研究並無法確認 sulfonylureas 藥物的心血管風險。

根據 Selvin 等人[119] 於 2008 年發表的一份統合分析，收納了 2006 年 1 月以前，以各種口服降血糖藥物執行的臨床試驗，這些試驗的執行期間為 3 個月至 128 個月不等。其中針對 sulfonylureas 藥物與其他任一類口服降血糖藥物之心血管死亡率與血管併發症之綜合比較，在心血管死亡率方面 sulfonylureas 之 OR 為 0.92 (95% CI：0.68-1.26)，而在心血管併發症方面，sulfonylureas 之 OR 為 0.89 (95% CI：0.71-1.11)，由此可見在臨床試驗中，sulfonylureas 藥物的心血管風險並未較其它口服降血糖藥物來得高。但是值得注意的是，臨床試驗的觀察期間通常較短，除了 UKPDS 等大型臨床試驗外，這份統合分析中，關於 sulfonylureas 的試驗之觀察期間多半在 6 個月至 12 個月不等，而且通常是 sulfonylureas 藥物與其他藥物單一治療的比較，因此和臨床上實際的藥物治療情形不同。因此對於其結果的解讀仍須非常謹慎。

雖然在文獻回顧中，一些小型的臨床研究(見 2.6.4)發現，sulfonylureas 藥物可能會抑制心臟缺氧時的 ischemic preconditioning。而在執行血管整形術的病患身上，也發現 glyburide 相較於 glimepiride，會使心肌梗塞範圍擴大、心肌梗塞嚴重度增加。[88] 但是我們的研究族群是新使用糖尿病藥物的病患，且排除了過去已發生過心肌梗塞等住院事件的病患，因此在研究族群的特性上是不同的。而一些資料庫的研究發現 sulfonylureas 藥物可能增加總體死亡率或心血管死亡率，不過對於心血管事件似乎沒有顯著影響，在這一點上，我們的結果與之較為相近。但是需注意，我們的研究相較於過去的資料庫研究，在研究設計、研究族群與研究終點事件仍

存在許多差異。而糖尿病患的心血管風險，除了受到藥物的影響外，血糖的控制、體重、飲食及運動等生活習慣、以及器官功能等也扮演重要的角色。例如低血糖的發生也可能誘發心血管事件[57]，而在之前的文獻回顧中也提到，高血糖狀態對於心血管系統也有許多不良的影響。此外 sulfonylureas 藥物主要的副作用之一是體重增加，而根據美國心臟學會的報告[120]，肥胖也是冠狀動脈疾病的危險因子之一。美國糖尿病學會於 2008 年發表的治療指引[5]提出，在生活習慣改善與 metformin 無法達成血糖控制目標時，應優先考慮加上 sulfonylureas 藥物，而 glyburide 是不被建議的藥物品項，但其理由是該藥物較易造成嚴重低血糖。

綜合以上論述，在本研究結果中，整體而言並未發現 sulfonylureas 藥物對於糖尿病藥物新使用者，會增加其心肌梗塞與心臟血管手術住院事件之風險；不過單就 gliclazide 而言，在長期的暴露之下與心肌梗塞和心臟血管手術事件風險上升具有相關性，和過去大部分研究的結果似乎不一致。而過去的動物實驗與小型臨床試驗雖已發現 sulfonylureas 藥物可能會抑制心臟缺氧時的 ischemic preconditioning，但是在包括 UKPDS 等大型臨床試驗中，並未發現 sulfonylureas 藥物對心血管系統有顯著的不良影響，且過去的資料庫研究之結果並不盡相同。基於本藥品在糖尿病治療上仍然具有重要地位，因此對於新診斷的糖尿病患，過去沒有相關心血管病史，且使用 sulfonylureas 藥物可有效控制血糖而不至於造成低血糖或體重過重的病人，仍可以選擇 sulfonylureas 藥物進行血糖控制。

第 3 節 Sulfonylureas 藥物與心臟衰竭住院事件

6.3.1 Sulfonylureas 藥物於 HF 事件存活分析

在 HF 事件的存活分析中，SU 組之平均追蹤期間為 42.9±24.1 個月，Non-SU 組之平均追蹤期間為 30.0±22.9 個月。而在 HF 事件的粗發生率上，SU 組為 2.64%，Non-SU 組則為 2.20%，換算成每 1000 人年的發生率則分別為 7.51 /1000 人年與 8.94/1000 人年。根據 Iribarren 等人[121]以美國北加州之糖尿病登記資料庫執行的研究，收納了 48858 位 19 歲以上的糖尿病患，中位追蹤時間為 2.2 年，心衰竭發生率介於 4.5/1000 人年至 9.2/1000 人年之間。英國 UKPDS 研究對新發生的糖尿病患追蹤長達十年的結果顯示[122]，心衰竭之發生率介於 2.3/1000 人年至 11.9/1000 人年。而 Nichols 以美國 KPNW 資料庫執行的觀察性研究，納入了 8231 位第二型糖尿病患，在 6 年的追蹤期間中，心衰竭的發生率高達 30.9/1000 人年。由以上資料來看，我們的研究結果和這些流行病學研究是相符的。

將 sulfonylureas 藥物於各 HF 事件迴歸模式的分析結果整理於 Table 6-4，可以發現，若將全體 sulfonylureas 藥物視為一個變項，在 30 天與 365 天共四個模式的 Cox 迴歸分析均未達到統計顯著意義。至於將六種 sulfonylureas 藥物獨立開後再進行 Cox 迴歸分析的結果，只有在 HF-365 天模式中，gliquidone 有達到統計顯著意義(p=0.022，HR=2.08，95% CI：1.11-3.38)，在其他三個模式中六種 sulfonylureas 藥物均未達到統計顯著意義。

Table 6-4 Summary of all the models used for the regression analysis of HF event

	Sulfonylureas			Individual sulfonylurea		
	β	p-value	HR	β	p-value	HR
HF-30-day model A	NS			NS		
HF-30-day model B	NS			NS		
HF-365-day model A	NS			**Gliquidone**		
				0.731	0.022	2.08
HF-365-day model B	NS			NS		

β: parameter. NS: not significant. HR: hazard ratio.

由於過去鮮少有研究直接探討 sulfonylureas 藥物與心衰竭間的關係，關於 HF 事件的研究結果我們將由以下方面進行探討：

(一) 糖尿病與心臟衰竭的關係

在之前的文獻回顧中，1974 年的 Framingham 研究結果指出糖尿病患發生心衰竭的風險可能較高。[32] 而 1986 年至 1990 年執行的 SOLVD 臨床試驗也發現左心室功能不全的糖尿病患，其死亡與併發症的發生率均比非糖尿病患要高。[33] 根據 Regan 等人 [123] 對 11 名未罹患冠心病的糖尿病患之研究，發現具有高反應性的糖蛋白(reactive glycoprotein)在糖尿病初期在病人體內即開始累積，並且影響心臟的舒張功能。此外，高血糖狀態也會造成膠原蛋白沉積並且生成糖化終端產物(AGE)，活化一連串發炎反應，造成心肌結構重塑(remodeling)等會引起左心室肥大的不良反應。目前認為糖尿病引起心臟病變是透過以下機轉：(1)高血糖狀態會引起神經病變，造成自主神經在心臟的聯結缺失。(2)胰島素阻抗與高胰島素血症(hyperinsulinemia)會造成心肌收縮功能缺損，且易引起高血壓與高血脂肪等不利於心臟的代謝異常。(3)高血糖狀態會刺激許多高反應性物質與自由基的生成，進而產生氧化壓力(oxidative stress)而傷害心肌細胞。(4)高血糖造成鈉-鈣交換(Na^+-Ca^{2+} exchanger)機制缺損，引起鈣離子在心肌內過度累積，而傷害心肌收縮功能。以上由糖尿病引起之心臟結構功能的改變，統稱為糖尿病心肌病變(diabetic cardiomyopathy)。[123]

既然高血糖狀態會引起上述心臟方面的傷害，由此可見血糖控制與心衰竭存在密切的關係。而 sulfonylureas 藥物在糖尿病治療學上是重要的前線藥物，其降血糖的能力在口服降血糖藥物中也是相當優異的。因此理論上使用 sulfonylureas 藥物使血糖控制良好的病患，或許其心臟功能較不易惡化。但是由於健保資料庫並無病人的血糖資料，因此無法由此證實我們的想法。

(二) Sulfonylureas 藥物與心臟衰竭

在之前的文獻回顧中，大部分均著眼於 K(ATP) channel 與心臟缺血時的 ischemic preconditioning 間的關係。根據 Kane 等人 [124] 的回顧，在慢性心衰竭的病理狀態下，K(ATP) channel 對於 ATP 與 ADP 的反應較差，而且在發生心衰竭的心肌細胞中，ATP 的濃度亦較正常人低，因此在心衰竭的心臟，其 K(ATP) channel 無法有效調控心肌的收縮力，而無法適應偶發的缺氧狀態(如運動、心肌梗塞)。理論上，使用 sulfonylureas 藥物使 K(ATP) channel 關閉，應該會更加抑制 K(ATP) channel 的功能，因此對於心衰竭的病患的確是不利的，尤其是在當病患遭遇缺氧的狀況下。但是在我們的研究中，HF 事件的定義為心衰竭住院事件，在臨床上，慢性心衰竭的病患在代償功能仍有效且經藥物控制良好者，是仍可維持正常生活的。心衰竭病患必須住院治療的狀況通常是其代償反應已無法支持的急性惡化狀態，而發生全身水腫、呼吸急促等較嚴重的症狀。由此觀點來看，sulfonylureas 藥物雖然會影響心臟對於缺血的適應，但是鮮少有研究指出 sulfonylureas 藥物在臨床上對於心衰竭疾病本身有直接的因果關係。Tsung-Ming Lee 等人 [125] 曾以 320 位 40 至 80 歲的第二型糖尿病患為對象，執行一項為其 6 個月的小型臨床研究。其發現 gliclazide 能有效降低病患血中造成心室肥厚的物質，endothelin-1(ET-1)之血中濃度與左心室壁厚度，glyburide 則不具有此效果。

目前關於 sulfonylureas 藥物在臨床上對於心衰竭可能的影響尚沒有定論。曾有

動物實驗指出，高濃度的 sulfonylureas 藥物具有增加心臟收縮力的效果，但是在人體的研究中卻未觀察到類似的現象。[126] 而在 UKPDS 研究中，使用 sulfonylureas 藥物的病患，其發生包括心衰竭等大血管病變之風險並未比較高。[4] 而在觀察性研究方面，Pantalone 等人 [127] 的研究是少數直接以心衰竭事件為研究終點的研究之一，其以 Cleaveland Clinic 的資料庫執行，針對新開方 sulfonylureas、metformin、pioglitazone、rosiglitazone 之 18 歲以上糖尿病患，並且將各種藥物以一對一的方式比較其發生心衰竭之風險，結果顯示 metformin 相較於 sulfonylureas 藥物之 HR 為 0.76 (95% CI：0.64-0.91，p 值=0.003)，但是由該研究結果，無法得知是 metformin 具保護性效果或是 sulfonylureas 有不良影響所致。

(三) Gliquidone 使用於心臟衰竭的病患

在我們的研究結果中，只有 gliquidone 在 HF-365 天模式 A 中達到統計顯著意義，其 HR 為 2.08，因此我們針對本藥物進行以下討論：Gliquidone 如同其他第二代 sulfonylureas 藥物，均被核准用於第二型糖尿病之單獨治療或與其他藥物併用治療。在藥物動力學方面，gliquidone 之生體可用率為 95%，經由肝臟代謝為非活性代謝物，大部分均由膽道排除，其排除半衰期為 1.5 小時，是所有第二代 sulfonylureas 藥物中藥效最短的。[39] 因為其不經由腎臟排除，在腎衰竭病患不易造成濃度累積，而且也不會產生活性代謝物。因此，相較於其他第二代 sulofnylureas 藥物，gliquidone 最適合腎衰竭或老年病患使用。世界衛生組織亦建議，輕度至中度腎功能不全的糖尿病患應考慮選擇 gliquidone。[128] 另外，Harrower 等人 [129] 的一項研究比較五種 sulfonylureas 藥物之體重增加的副作用，結果顯示在一年的治療後，gliduidone 體重增加程度是五種藥物中最低的(0.03 公斤)，且達到統計顯著意義。

目前認為，腎衰竭造成的體液滯留與腎素-血管張力素系統等心血管荷爾蒙系統失調，和心臟衰竭的病理生理學有高度相關性 [130]。此外，體重控制對於減少心

衰竭病患的心臟負擔也是重要的。在文獻中，除了 sulfonylureas 藥物對於 K(ATP) channel 的影響外，並沒有其他關於 gliquidone 可能增加心血管風險的報告。而由上述文獻，相較於其他第二代 sulfonylureas 藥物，gliquidone 更適合老年人與腎衰竭病患，而這類病患又是心臟衰竭的高危險族群。[130] 因此我們針對本研究族群之各種 sulfonylureas 藥物的使用者，進行年齡層的比較分析。結果顯示，使用 gliquidone 的病人群，在平均年齡與大於 65 歲的人數比例均是六種 sulfonylureas 藥物中最高的。因此此論點或許是造成我們研究結果中，gliquidone 對 HF 事件之 HR 顯著較高的原因之一。

Table 6-5 The age groups of individual sulfonylureas in total observation period

	1st SU	GCZ	GPZ	GLY	GLM	GLQ
N	561	14866	6937	12026	13340	269
Age gr n, (%)						
≦ 25 year	26 (4.63)	140 (0.94)	63 (0.91)	92 (0.77)	99 (0.74)	3 (1.12)
26-35 year	45 (8.02)	645 (4.34)	266 (3.83)	519 (4.32)	559 (4.19)	8 (2.97)
36-45 year	87 (15.51)	2381 (16.02)	1039 (14.98)	1890 (15.72)	2085 (15.63)	24 (8.92)
46-55 year	139 (24.78)	4422 (29.75)	1978 (28.51)	3569 (29.68)	4134 (30.99)	87 (32.34)
56-65 year	144 (25.67)	3652 (24.57)	1750 (25.23)	2977 (24.75)	3320 (24.89)	62 (23.05)
≧ 66 year	120 (21.39)	3626 (24.39)	1841 (26.54)	2979 (24.77)	3143 (23.56)	85 (31.60)
Age, Mean ± SD (year)	53.5±14.4	56.3±12.9	57.1±13.0	56.5±12.8	56.2±12.6	59.3±13.6

1st SU: the first generation SU. GCZ: gliclazide. GPZ: glipizide. GLY: glyburide. GLM: glimepiride. GLQ: gliquidone.

綜合以上資料，在文獻回顧中，sulfonylureas 藥物和心衰竭似乎沒有直接的關聯性，而我們的研究結果也顯示，sulfonylureas 藥物在大部分 HF 事件迴歸模式均顯著。心衰竭住院事件的發生和許多因素均有關，包括病患的體重、飲食、腎臟功能、服藥順服性等，而血糖控制不佳亦有可能是導致心衰竭惡化的原因之一，顯然健保資料庫並無法提供這類資料。雖然我們已針對病患的相關心血管用藥包括心衰竭病患常用的利尿劑與 digitalis 進行校正，但仍無法完全排除這些因子的干擾。而曾有研究指出，相較於 metformin，使用 sulfonylureas 藥物的病患發生心衰

竭事件的風險較高[127]，而在我們 HF 事件的所有迴歸模式中，biguanides 藥物均有被篩選進入迴歸模式且迴歸係數為負值，在這一點上，我們的研究結果與文獻是一致的。

第 4 節 Sulfonylureas 藥物與缺血性中風住院事件

6.4.1 Sulfonylureas 藥物於 IS 事件存活分析之結果

我們的研究中，IS 事件的粗發生率在 IS-SU 組為 3.07%，IS-Non-SU 組為 2.67%。根據 Chuang, L M 等人以台灣的糖尿病專科門診執行的研究，罹患糖尿病 1 至 3 年與 3 至 5 年的病人，中風的粗發生率約為 3 至 4%，但其未區分缺血性與出血性中風，因此我們的研究結果與該研究大致上是相符的。而若是由每 1000 人年之發生率來看，IS-SU 組為 8.75/1000 人年，IS-Non-SU 組為 10.85/1000 人年。根據 Giorda 等人執行的一項前瞻性研究，納入 14432 位 40 至 97 歲、沒有心血管疾病的第二型糖尿病患，在 4 年的追蹤過程中，中風的發生率約為 4.2/1000 人年至 8.2/1000 人年。我們的研究中之 IS 事件發生率與該研究結果比較是稍微偏高的。

將 sulfonylureas 藥物於各 IS 事件迴歸模式的分析結果整理於 Table 6-6，可以發現，若將全體 sulfonylureas 藥物視為一個變項，在 IS-30 天模式 A、IS-30 天模式 B、IS-365 天模式 B 有達到統計顯著意義，且迴歸係數均為負值，HR 均小於 1，表示 sulfonylureas 藥物對於 IS 事件之風險較低。至於將六種 sulfonylureas 藥物獨立開後再進行 Cox 迴歸分析的結果，則是四個迴歸模式均有 sulfonylureas 藥物達到統計顯著意義，而大部分模式篩選到的藥物是 gliclazide 與 glimepiride，只有 IS-365 天模式 A 篩選到的藥物是 glyburide。其中 gliclazide 與 glimepiride 的迴歸係數為負值，而 glyburide 之迴歸係數為正值，詳見 Table 6-6。

Table 6-6 Summary of all the models used for the regression analysis of IS event

	Sulfonylureas			Individual sulfonylurea		
	β	p-value	HR	B	p-value	HR
IS-30-day model A	-0.165	0.009	0.85	**Gliclazide** -0.182	0.043	0.83
				Glimepiride -0.228	0.018	0.80
IS-30-day model B	-0.006	0.002	0.99	**Glimepiride** -0.006	0.011	0.99
IS-365-day model A		NS		**Glyburide** 0.167	0.019	1.18
IS-365-day model B	-0.001	0.001	0.999	**Gliclazide** -0.001	0.005	0.999
				Glimepiride -0.001	0.005	0.999

β: parameter. NS: not significant. HR: hazard ratio.

由 IS-30 天模式的結果，將 sulfonylureas 藥物視為一個變項時，在兩個 IS-30 天模式(A 與 B)中，對於發生 IS 事件的風險均顯著較低，而 IS-30 天模式 B 中的 sulfonylureas 變項之迴歸係數略低於 IS-30 天模式 A 的迴歸係數，且 HR 略為上升。若進一步將 sulfonylureas 藥物獨立開來分析，則可以發現在 IS-30 天模式 A 中，gliclazide 與 glimepiride 均達到統計顯著意義，其 HR 分別為 0.83 與 0.8；而在 IS-30 天模式 B 中，只有 glimepiride 達到統計顯著意義，HR 為 0.99。由以上結果，可以發現 sulfonylureas 藥物對於短期內發生 IS 事件之風險是較低的，而其中以 gliclazide 與 glimepiride 最為顯著。而若計算 30 天內的累積劑量，則是 glimepiride 較顯著，顯示此結果和暴露程度間存在相關性。

至於 IS-365 天模式的結果，可以發現模式 A 與模式 B 的結果並不相同。將 sulfonylureas 視為一個變項時，在模式 A 未達統計顯著意義，在模式 B 則有達到統計顯著意義，且迴歸係數為負值。而將六種 sulofnylureas 藥物獨立開來分析，在模式 A 中，glyburide 達到統計顯著意義，HR 大於 1；而在模式 B 中則是 gliclazide 與 glimepiride 達到統計顯著意義，HR 均小於 1。

在之前的文獻回顧指出，sulfonylureas 藥物影響心血管功能主要為三方面：(1)

對心臟缺血的作用。(2)對於血管平滑肌的作用。(3)對心律不整的作用，這三種作用都和 K(ATP) channel 相關。缺血性中風主要是因動脈硬化斑塊破裂，破裂的斑塊進而在腦血管形成血栓造成腦部缺血，而傷害腦細胞，其中又以頸動脈硬化和缺血性中風的相關性最高。[131] 因此若由病理機轉來看，只有第 2 點和缺血性中風的發生有較直接的關聯性，其理論是 K(ATP) channel 的開啟和血管平滑肌放鬆有關，因此若 sulfonylureas 藥物會使 K(ATP) channel 關閉，則可能抑制血管放鬆的作用，而血管平滑肌放鬆機制缺損亦為動脈硬化的病理特徵之一。但根據文獻回顧(見 2.6.2)，各種 sulfonylureas 藥物對不同部位的 SUR 之親和力並不盡相同，而一些小型臨床研究，發現 glyburide 會抑制血管平滑肌收縮，但 glimepiride 則較不具影響。由此可見，不同的 sulfonylureas 藥物對於心血管系統 K(ATP) channel 的影響程度不完全相同，因此在我們研究結果中，將 sulfonylureas 藥物視為一個變項時，抑制血管平滑肌之 K(ATP) channel 造成的影響可能互相稀釋而無法被觀察到。

根據文獻回顧，gliclazide 與 glimepiride 對於心血管系統之 K(ATP) channel 較不具影響，而在我們的研究結果中也發現這兩種藥物對於 IS 事件的風險顯著較低。根據 Papanas 等人 [132] 對 104 位血糖控制不佳的糖尿病患進行的研究，發現以 gliclazide 治療 6 個月後，病人的 ICAM-1(intracellular adhesion molecule)血中濃度顯著降低。ICAM-1 是促進單核球等免疫細胞附著於血管內皮的物質，並且會使脂肪泡沫細胞(foam cell)氧化而導致動脈硬化斑塊形成。而其他研究也發現 gliclazide 具有抑制血小板附著、促進血栓溶解等活性。[133, 134] 但是在 MI-365 天模式 A 的結果中，我們發現 gliclazide 對於 MI 事件有較高風險。心肌梗塞與缺血性中風都和動脈硬化相關，但顯然我們在這兩個事件的研究結果並不相同。Katakami 等人 [135] 曾以 118 為第二型糖尿病患執行一項前瞻性研究，發現 gliclazide 和 metformin 均能減緩頸動脈內壁厚度，而 glyburide 沒有此效果。但鮮少有研究探討 gliclazide 和冠狀動脈硬化間的關係。至於 glimepiride，根據 Kunihiko 等人 [136] 對 34 位第二型

糖尿病患執行為期 28 週的臨床研究，其結果顯示 glimepiride 可以使 IL-6 (interleukin-6)、hsCRP (high sensitive C-reactive protein)、TNF-α (tumor necrosis factor α)等與血管硬化相關的發炎物質之濃度顯著降低，而且可以顯著改善胰島素阻抗指標、並且使 adiponectin 等防止動脈硬化的物質增加，至於 glyburide 則不具上述效果。而 Schiekofer 等人[137]對 15 位第二型糖尿病患執行的研究，以 glyburide 為對照組，其結果也顯示在 4 週的治療後，glimepiride 可以抑制單核球活化造成之氧化壓力，而減少對血管內皮的傷害。

由以上文獻，gliclazide 與 glimepiride 除了能夠控制血糖外，對心血管系統尚有減緩動脈硬化的保護性效果，至於 glyburide 則未觀察到此效果，而且較易透過關閉 K(ATP) channel 而影響血管內皮功能。因此我們的研究結果，可能與此一論點有關。然而，在 IS-365 天模式 A 中，將所有 sulfonylureas 藥物一起進行 stepwise 篩選後，只有 glyburide 進入迴歸模式中，顯示 gliclazide 與 glimepiride 的影響較不顯著。在上述提及關於 gliclazide 與 glimepiride 的臨床研究中，治療期間最長約六個月，其結果可能無法引申至更長期的時間。然而，在 IS-365 天模式 B 中，以累積暴露劑量記錄後，gliclazide 與 glimepiride 又達到統計顯著意義。因此我們推測就長期(1 年)而言，gliclazide 與 glimepiride 的效果可能與病人藥物暴露程度有關。

綜合以上論述，過去的文獻並未報告 sulfonylureas 藥物與缺血性中風較直接的因果關係，而且由 K(ATP) channel 的角度來看，各種 sulfonylureas 藥物不能一概而論。而部分小型臨床研究的結果顯示，gliclazide 與 glimepiride 對於動脈硬化有保護性的效果，由此觀點或許可解釋我們的研究結果。然而需注意的是，健保資料庫並無法提供病人的臨床資料，因此此一論點尚需要設計嚴謹的臨床試驗進行探討。

第 5 節 本研究之研究限制與優點

6.5.1 本研究之限制

健保資料庫是以病患就醫時申報的保險給付資料建構而成的資料庫，在藥品及醫療行為的費用給付資料較完整。此外，對於醫事人員或醫療機構等行政方面之資料也有較完整的記載。然而這類以資料庫執行的觀察性研究，對於疾病、藥物、治療反應等臨床真實狀況的評估卻有許多限制。例如病人的身高、體重等理學檢查、血壓、血糖等各項實驗室檢驗數據、以及其他影像學等檢查結果，這些臨床上的資料均無法由資料庫中得知。此外，關於病人的菸酒習慣、飲食習慣、疾病嚴重程度等因子，我們也無法直接判斷。因此本研究納入了各種與研究終點事件相關的糖尿病藥物與心血管藥物使用資料，以時間相關的形式記錄，盡量呈現出較接近臨床真實狀況的藥物使用模式，並且納入 Cox 多變項迴歸分析中進行校正，盡可能消除這些因子的干擾。另外，由於資料庫的限制，我們只能由病患就醫及藥物開方記錄來評估其藥物暴露狀況，但是對於病患實際的服藥順從度仍是不得而知的。

6.5.2 本研究之特色與優點

自從 UGDP 臨床試驗之後，sulfonylureas 與心血管風險的議題持續受到廣泛討論。然而之後很少有大型臨床試驗直接探討此議題。而雖然相較於臨床試驗，以資料庫執行的觀察性研究通常具有上述限制，但是卻也有許多臨床試驗無法取代的優點。臨床試驗的受試者通常經過高度篩選，且觀察的時間通常較短，因此無法真實反映出藥物在真實臨床環境中的使用狀況，此外一些長期才會產生的效應可能無法在臨床試驗中觀察到。台灣的健保資料庫涵蓋全國 99%之納保人口，因此在族群上沒有特殊限制，而且我們的研究資料最長可涵蓋 7 年的範圍，因此較能觀察到藥物的長遠影響。此外，我們也利用 DDD 記錄藥物的暴露劑量，因此可

以評估藥物在暴露程度上的差異。而相較於其他已發表過的資料庫研究，我們的研究族群是以台灣的人口為主，而納入研究的糖尿病藥物與心血管藥物皆為健保給付品項，而且我們也收集了門診與住院的醫療記錄，因此能夠了解藥品的使用狀況。此外，在我們的研究族群中，除了收集了由門診新開方糖尿病藥物的病患，也納入了在住院期間新開方糖尿病藥物的病人，因此更能夠反映出不同的糖尿病患就醫模式。

第 7 章 結論

利用本國健保資料庫為材料，針對 2001 年至 2007 年成年糖尿病藥物新使用族群進行分析，在最長七年的研究期間內，有使用 sulfonylureas 藥物的族群相較於未使用者，平均年齡較高且平均追蹤時間也較長。而納入研究後，有使用 sulfonylureas 藥物族群在心血管與糖尿病藥物的使用人數比例均高於未使用 sulfonylureas 藥物族群。而使用過 sulfonylureas 藥物的族群中，曾使用過 glyburide 者在年齡、性別分布上和未使用過 glyburide 者沒有明顯差異，但是在心血管藥物與糖尿病藥物的使用人數比例上以前者較高。

心肌梗塞事件與心臟血管手術事件的分析結果顯示，整體而言，在心肌梗塞事件前 30 天或 365 天曾暴露過 sulfonylureas 藥物者相較於未暴露者，發生心肌梗塞事件的風險並未較高。但是若將各種 sulfonylureas 分開後再進行評估，則發現在事件前 365 天使用過 gliclazide 的病人，發生心肌梗塞事件的風險較高。過去大部分的文獻均指出，gliclazide 對心血管系統較不具影響，因此我們的研究結果尚需後續研究進行更深入的探討。而根據本研究結果，sulfonylureas 藥物在糖尿病藥物的新使用者上，似乎不會增加心肌梗塞的風險。

在心衰竭事件上，sulfonylureas 藥物無論在事件前 30 天或 365 天的迴歸模式均未達到統計顯著意義，顯示其和心衰竭事件並沒有特別的相關性。然而將 sulfonylureas 藥物分開後再進行分析，發現在心衰竭事件前 365 天使用過 gliquidone 的病人，發生心衰竭事件的風險較高。過去的文獻鮮少針對此議題進行探討。

在中風事件上，分析結果顯示 sulfonylureas 藥物在中風事件前 30 天可能具有保護性的作用，其中以 gliclazide 與 glimepiride 較為顯著。而在 365 天模式分析的結果，發現上述兩個藥物的保護性效果可能受到對中風事件具有不良影響的 glyburide 稀釋。而若進一步以累積暴露劑量分析，上述兩個藥物的保護性效果則再度達到顯著，顯示其保護性的效果就長期而言與暴露程度相關。

參考資料

1. Association of American Diabetes. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2009;32:S62-S7.
2. 行政院衛生署統計資訊網. 2009. (Accessed 4/25, 2009, at <http://www.doh.gov.tw/statistic/index.htm>.)
3. American Diabetes Association. 2009. (Accessed 4/235, 2009, at <http://www.diabetes.org/diabetes-heart-disease-stroke.jsp>.)
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 Diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 2008.
6. Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. Am Heart J 1999;138:S346-52.
7. Riveline JP, Danchin N, Ledru F, Varroud-Vial M, Charpentier G. Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications. Diabetes Metab 2003;29:207-22.
8. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
9. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. Diabetes Care 2005;28:2130-5.
10. Curtis L. Triplitt CAR, Willam L. Isley. Diabetes Mellitus. In: Dipiro JT, ed. Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach. 6 ed. New York: McGraw-Hill; 2005:1334-62.
11. Groop LC, Pelkonen R, Koskimies S, Bottazzo GF, Doniach D. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes Care 1986;9:129-33.
12. Bagust A, Beale S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model. QJM 2003;96:281-8.
13. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Diabet Med 1998;15:297-303.
14. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet,

sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999;281:2005-12.
15. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism 1989;38:387-95.
16. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004;141:421-31.
17. Yamagishi S, Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. Curr Pharm Des 2005;11:2279-99.
18. 第二型糖尿病照護指引. 2006. (Accessed 5/22, 2009, at http://www.endo-dm.org.tw/dia/dia_book.asp?id=1.)
19. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol 2004;122:552-63.
20. Wu AY, Kong NC, de Leon FA, et al. An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients: the MicroAlbuminuria Prevalence (MAP) Study. Diabetologia 2005;48:17-26.
21. Bucala R, Mitchell R, Arnold K, Innerarity T, Vlassara H, Cerami A. Identification of the major site of apolipoprotein B modification by advanced glycosylation end products blocking uptake by the low density lipoprotein receptor. J Biol Chem 1995;270:10828-32.
22. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
23. Schramm TK, Gislason GH, Kober L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. Circulation 2008;117:1945-54.
24. Savage PJ. Cardiovascular complications of diabetes mellitus: what we know and what we need to know about their prevention. Ann Intern Med 1996;124:123-6.
25. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Circulation 2000;102:1014-9.
26. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between

patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. BMJ 2002;324:939-42.
27. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. Circulation 2004;109:855-60.
28. HC G. Cardiovascular disease. In: Gerstein HC H, ed. Evidence-based Diabetes Care. Canada: BC Decker; 2001:488-514.
29. Haffner SM, Agostino RD, Jr., Saad MF, et al. Carotid artery atherosclerosis in type-2 diabetic and nondiabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). Am J Cardiol 2000;85:1395-400.
30. Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Jr., Haffner SM, Savage PJ, Rewers M. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 1998;21:1812-8.
31. Sander GE, Giles TD. Diabetes mellitus and heart failure. Am Heart Hosp J 2003;1:273-80.
32. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol 1974;34:29-34.
33. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. Am J Cardiol 1996;77:1017-20.
34. Kamalesh M, Cleophas TJ. Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39,505 subjects. J Card Fail 2009;15:305-9.
35. Standards of medical care in diabetes--2008. Diabetes Care 2008;31 Suppl 1:S12-54.
36. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2005;65:385-411.
37. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD002966.
38. Fisman EZ, Tenenbaum A, Motro M, Adler Y. Oral antidiabetic therapy in patients with heart disease. A cardiologic standpoint. Herz 2004;29:290-8.
39. Micormedex® Healthcare Series. Thomson Micromedex., 2009. (Accessed 5/22, 2009, at http://www.thomsonhc.com.)
40. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004;351:1106-18.
41. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long

term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ 1997;314:1512-5.
42. Doupis J, Veves A. DPP4 inhibitors: a new approach in diabetes treatment. Adv Ther 2008;25:627-43.
43. Ashcroft FM, Gribble FM. Tissue-specific effects of sulfonylureas: lessons from studies of cloned K(ATP) channels. J Diabetes Complications 2000;14:192-6.
44. Gribble FM, Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. Diabetologia 2003;46:875-91.
45. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs 2004;64:1339-58.
46. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1999;131:281-303.
47. Pfeiffer AFH. Oral hypoglycemic agents: sulfonylureas and meglitinides. In: Goldstein BJ, ed. Textbook of Type 2 Diabetes. 1 ed. United Kindon: Martin Dunitz; 2003.
48. Yildiz BO, Gurlek A. Failure of sulfonylureas in type 2 diabetes. Horm Metab Res 1999;31:293-4.
49. Anthont L McCall MCR. Combination therapy for treatment of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, ed. Textbook of Type 2 Diabetes. 1 ed. United Kindon: Martin Dunitz; 2003.
50. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med 1995;333:541-9.
51. Riddle M. Combining sulfonylureas and other oral agents. Am J Med 2000;108 Suppl 6a:15S-22S.
52. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, et al. Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. Diabetologia 2000;43:558-60.
53. Gulliford M, Latinovic R. Mortality in type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulphonylurea drugs in combination: cohort study. Diabetes Metab Res Rev 2004;20:239-45.
54. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:2244-8.
55. Rosenstock J. Insulin treatment in type 2 diabetes. United Kindon; 2003.

56. van Staa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. J Clin Epidemiol 1997;50:735-41.
57. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007;30:389-94.
58. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2001;161:1653-9.
59. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia--a prospective population-based study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003;111:364-9.
60. Management of hypoglycemia during treatment of diabetes mellitus UpToDate®, 2009. (Accessed 5/26, 2009, at http://www.utdol.com/home/index.html.)
61. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2004;34:535-42.
62. Luis Bautista J, Bugos C, Dirnberger G, Atherton T. Efficacy and safety profile of glimepiride in Mexican American Patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. Clin Ther 2003;25:194-209.
63. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. Diabetes 1970;19:Suppl:789-830.
64. Kilo C, Miller JP, Williamson JR. The Achilles heel of the University Group Diabetes Program. JAMA 1980;243:450-7.
65. Smits P, Bijlstra PJ, Russel FG, Lutterman JA, Thien T. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives. Diabetes Res Clin Pract 1996;31 Suppl:S55-9.
66. Schotborgh CE, Wilde AA. Sulfonylurea derivatives in cardiovascular research and in cardiovascular patients. Cardiovasc Res 1997;34:73-80.
67. Negroni JA, Lascano EC, del Valle HF. Glibenclamide action on myocardial function and arrhythmia incidence in the healthy and diabetic heart. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 2007;5:43-53.
68. Toombs CF, Moore TL, Shebuski RJ. Limitation of infarct size in the rabbit by ischaemic preconditioning is reversible with glibenclamide. Cardiovasc Res 1993;27:617-22.
69. Lu H, Remeysen P, De Clerck F. The protection by ischemic preconditioning against myocardial ischemia- and reperfusion-induced arrhythmias is not mediated by

ATP-sensitive potassium channels in rats. Coron Artery Dis 1993;4:649-57.
70. Kubota I, Yamaki M, Shibata T, Ikeno E, Hosoya Y, Tomoike H. Role of ATP-sensitive K+ channel on ECG ST segment elevation during a bout of myocardial ischemia. A study on epicardial mapping in dogs. Circulation 1993;88:1845-51.
71. Huizar JF, Gonzalez LA, Alderman J, Smith HS. Sulfonylureas attenuate electrocardiographic ST-segment elevation during an acute myocardial infarction in diabetics. J Am Coll Cardiol 2003;42:1017-21.
72. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs 1998;55:563-84.
73. Ischemic reperfusion injury of the heart. UpToDate®, 2009. (Accessed 5/30, 2009, at http://www.utdol.com/home/index.html.)
74. Cole WC, McPherson CD, Sontag D. ATP-regulated K+ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. Circ Res 1991;69:571-81.
75. Shigematsu S, Sato T, Abe T, Saikawa T, Sakata T, Arita M. Pharmacological evidence for the persistent activation of ATP-sensitive K+ channels in early phase of reperfusion and its protective role against myocardial stunning. Circulation 1995;92:2266-75.
76. del Valle HF, Lascano EC, Negroni JA, Crottogini AJ. Glibenclamide effects on reperfusion-induced malignant arrhythmias and left ventricular mechanical recovery from stunning in conscious sheep. Cardiovasc Res 2001;50:474-85.
77. Thornton JD, Thornton CS, Sterling DL, Downey JM. Blockade of ATP-sensitive potassium channels increases infarct size but does not prevent preconditioning in rabbit hearts. Circ Res 1993;72:44-9.
78. Edwards G, Weston AH. Potassium channel openers and vascular smooth muscle relaxation. Pharmacol Ther 1990;48:237-58.
79. Samaha FF, Heineman FW, Ince C, Fleming J, Balaban RS. ATP-sensitive potassium channel is essential to maintain basal coronary vascular tone in vivo. Am J Physiol 1992;262:C1220-7.
80. Imamura Y, Tomoike H, Narishige T, Takahashi T, Kasuya H, Takeshita A. Glibenclamide decreases basal coronary blood flow in anesthetized dogs. Am J Physiol 1992;263:H399-404.
81. Geisen K, Vegh A, Krause E, Papp JG. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. Horm Metab Res 1996;28:496-507.
82. Billman GE. The cardiac sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel as a novel target for anti-arrhythmic therapy. Pharmacol Ther 2008;120:54-70.
83. Billman GE, Avendano CE, Halliwill JR, Burroughs JM. The effects of the

ATP-dependent potassium channel antagonist, glyburide, on coronary blood flow and susceptibility to ventricular fibrillation in unanesthetized dogs. J Cardiovasc Pharmacol 1993;21:197-204.
84. Gribble FM, Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: mechanisms, clinical implications, and drug interactions. J Diabetes Complications 2003;17:11-5.
85. Gribble FM, Tucker SJ, Seino S, Ashcroft FM. Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and beta-cell K(ATP) channels. Diabetes 1998;47:1412-8.
86. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K+ channel blocker. Circulation 1994;90:700-5.
87. Lee TM, Su SF, Chou TF, Lee YT, Tsai CH. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. Circulation 2002;105:334-40.
88. Klepzig H, Kober G, Matter C, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. Eur Heart J 1999;20:439-46.
89. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, et al. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes 2002;51:808-12.
90. Reffelmann T, Klues HG, Hanrath P, Schwarz ER. Post-stenotic coronary blood flow at rest is not altered by therapeutic doses of the oral antidiabetic drug glibenclamide in patients with coronary artery disease. Heart 2002;87:54-60.
91. Bijlstra PJ, Lutterman JA, Russel FG, Thien T, Smits P. Interaction of sulphonylurea derivatives with vascular ATP-sensitive potassium channels in humans. Diabetologia 1996;39:1083-90.
92. Chan JC, Tomlinson B, Critchley JA, Cockram CS, Walden RJ. Metabolic and hemodynamic effects of metformin and glibenclamide in normotensive NIDDM patients. Diabetes Care 1993;16:1035-8.
93. Wysowski DK, Armstrong G, Governale L. Rapid increase in the use of oral antidiabetic drugs in the United States, 1990-2001. Diabetes Care 2003;26:1852-5.
94. Davis TM, Parsons RW, Broadhurst RJ, Hobbs MS, Jamrozik K. Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients. Relationship to diabetes treatment. Diabetes Care 1998;21:637-40.
95. Halkin A, Roth A, Jonas M, Behar S. Sulfonylureas are not associated with increased mortality in diabetics treated with thrombolysis for acute myocardial

infarction. J Thromb Thrombolysis 2001;12:177-84.
96. Danchin N, Charpentier G, Ledru F, et al. Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide French registry. Diabetes Metab Res Rev 2005;21:143-9.
97. Horsdal HT, Johnsen SP, Sondergaard F, et al. Sulfonylureas and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based follow-up study. Diabetes Metab Res Rev 2009.
98. Jollis JG, Simpson RJ, Jr., Cascio WE, Chowdhury MK, Crouse JR, 3rd, Smith SC, Jr. Relation between sulfonylurea therapy, complications, and outcome for elderly patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 1999;138:S376-80.
99. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR, Jr. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1999;33:119-24.
100. Brady PA, Al-Suwaidi J, Kopecky SL, Terzic A. Sulfonylureas and mortality in diabetic patients after myocardial infarction. Circulation 1998;97:709-10.
101. Fisman EZ, Tenenbaum A, Boyko V, et al. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: time-related increased mortality on combined glyburide/metformin therapy over a 7.7-year follow-up. Clin Cardiol 2001;24:151-8.
102. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. Diabetologia 2006;49:930-6.
103. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. CMAJ 2006;174:169-74.
104. Margolis DJ, Hoffstad O, Strom BL. Association between serious ischemic cardiac outcomes and medications used to treat diabetes. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:753-9.
105. Evans JM, Ogston SA, Reimann F, Gribble FM, Morris AD, Pearson ER. No differences in mortality between users of pancreatic-specific and non-pancreatic-specific sulphonylureas: a cohort analysis. Diabetes Obes Metab 2008;10:350-2.
106. Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with diabetes mellitus and prior myocardial infarction treated with sulfonylureas, insulin, metformin, and diet alone. Am J Cardiol 2001;88:556-7.
107. International Diabetes Federation. 2009. (Accessed 6/1, 2009, at http://www.idf.org/diabetes-prevalence.)

108. Chou P, Li CL, Tsai ST. Epidemiology of type 2 diabetes in Taiwan. Diabetes Res Clin Pract 2001;54 Suppl 1:S29-35.
109. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006;29:1963-72.
110. Chiang CW, Chiu HF, Chen CY, Wu HL, Yang CY. Trends in the use of oral antidiabetic drugs by outpatients in Taiwan: 1997-2003. J Clin Pharm Ther 2006;31:73-82.
111. 全民健康保險資料庫藥品檔(DRUG2006). In. Taiwan: 國家衛生研究院; 2006.
112. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2006;55:S20-7.
113. Chuang LM, Tsai ST, Huang BY, Tai TY. The current state of diabetes management in Taiwan. Diabetes Res Clin Pract 2001;54 Suppl 1:S55-65.
114. McAfee AT, Koro C, Landon J, Ziyadeh N, Walker AM. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16:711-25.
115. Walker AM, Koro CE, Landon J. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents in the PharMetrics database 2000-2007. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:760-8.
116. Monami M, Balzi D, Lamanna C, et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. Diabetes Metab Res Rev 2007;23:479-84.
117. Mamputu JC, Renier G. Gliclazide decreases vascular smooth muscle cell dysfunction induced by cell-mediated oxidized low-density lipoprotein. Metabolism 2001;50:688-95.
118. Renier G, Mamputu JC, Serri O. Benefits of gliclazide in the atherosclerotic process: decrease in monocyte adhesion to endothelial cells. Metabolism 2003;52:13-8.
119. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. Arch Intern Med 2008;168:2070-80.
120. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. Eur Heart J 2008;29:166-76.
121. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. Circulation 2001;103:2668-73.
122. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with

macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-12.
123. Srikanthan P, Hsueh W. Preventing heart failure in patients with diabetes. Med Clin North Am 2004;88:1237-56.
124. Kane GC, Liu XK, Yamada S, Olson TM, Terzic A. Cardiac KATP channels in health and disease. J Mol Cell Cardiol 2005;38:937-43.
125. Lee TM, Lin MS, Tsai CH, Huang CL, Chang NC. Effects of sulfonylureas on left ventricular mass in type 2 diabetic patients. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;292:H608-13.
126. Huupponen R. Adverse cardiovascular effects of sulphonylurea drugs. Clinical significance. Med Toxicol 1987;2:190-209.
127. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. Acta Diabetol 2009;46:145-54.
128. Malaisse WJ. Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management: a review of pharmacokinetic and clinical trial data. Drugs R D 2006;7:331-7.
129. Harrower AD. Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. Curr Med Res Opin 1985;9:676-80.
130. Robert B. Parker JHP, and Julie A. Johnson. Heart Failure. In: Dipiro JT, ed. Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach. 6 ed. New York: McGraw-Hill; 2005:256-60.
131. Hess SCFaDC. Stroke. In: Dipiro JT, ed. Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach. 6 ed. New York: McGraw-Hill; 2006:415-28.
132. Papanas N, Tziakas D, Chalikias G, et al. Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients. Diabetes Metab 2006;32:344-9.
133. Ziegler O, Drouin P. Hemobiological properties of gliclazide. J Diabetes Complications 1994;8:235-9.
134. Jennings PE. Vascular benefits of gliclazide beyond glycemic control. Metabolism 2000;49:17-20.
135. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. Diabetologia 2004;47:1906-13.

136. Koshiba K, Nomura M, Nakaya Y, Ito S. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines, and atherosclerosis. J Med Invest 2006;53:87-94.
137. Schiekofer S, Rudofsky G, Jr., Andrassy M, et al. Glimepiride reduces mononuclear activation of the redox-sensitive transcription factor nuclear factor-kappa B. Diabetes Obes Metab 2003;5:251-61.