

# 胰島素增敏藥物 Thiazolidinedione 治療第 2 型 糖尿病之實證醫學證據

王治元 張天鈞<sup>1</sup>

亞東紀念醫院 內科部<sup>1</sup> 台大醫院 內科部

## 摘 要

台灣的流行病學研究發現國人 15 歲以上人口的高血糖盛行率，男性為 8.2 %，女性為 6.8 %，平均為 7.47 %。而生活型態的控制是預防糖尿病的重要關鍵，使用藥物則是輔助生活型態的重要方式。目前預防或治療糖尿病的策略中，胰島素增敏藥物備受重視。因為此類藥物除了可以協助控制血糖之外，更有許多額外的藥理功能。此類藥物與傳統治療糖尿病藥物在細胞層級的機轉完全不同，吾等必須有充分的了解，才能確保理想的預防或治療糖尿病。在藥物機轉上，胰島素增敏藥物可以藉由活化細胞核轉錄因子，來調控脂肪及糖類代謝的相關基因。因為此類藥物的作用機轉及影響是全身性的，而且藥物單價甚高，所以本文的目的在於更進一步回顧此類藥物在實證醫學上的研究報告。

關鍵詞：胰島素增敏劑 ( Insulin sensitizer )  
Thiazolidinedione  
糖尿病 ( Diabetes mellitus )  
實證醫學 ( Evidence-based medicine )

## 前言——糖尿病與血糖

經濟的發展雖然帶來生活品質的改善，但是也改變了傳統的生活型態。由於飲食及運動習慣的變動，糖尿病患在一般人口快速攀升的事實，成為二十一世紀全世界已開發或高度開發中國家共同關切的問題。根據台灣的「高血壓、高血糖與高血脂的三高研究」，糖尿病似乎即將成為我們的「國病」。在三高研究中，根據美國糖尿病學會 1997 年所制定的糖尿病定義及糖化血色素

( glycohemoglobin, HbA1c )  $\geq 6.0\%$  為診斷標準，發現國人 15 歲以上人口的高血糖盛行率為 7.47 %，男性為 8.2 %，而女性為 6.8 %<sup>1</sup>。基於預防醫學的觀點，未來如何預防糖尿病及其相關的視網膜病變、腎臟蛋白尿病變、神經與周邊血管病變，及心臟冠狀動脈疾病等嚴重的併發症，必須發展出新的治療策略。

傳統的研究顯示，穩定的飲食與運動習慣是預防糖尿病的重要關鍵。其核心觀念在於飲食熱量的規範及持續的運動型態<sup>2,3</sup>。但是，美國糖尿

病預防計劃<sup>3</sup>及STOP-NIDDM 研究<sup>4</sup>，其結果顯示對於糖尿病而言，使用預防性的藥物治療，可能是除了生活型態控制之外，另一條的重要的預防途徑。

在藥物控制糖尿病的研究中，胰島素增敏劑是被寄予厚望的。關鍵就在於胰島素增敏劑的作用除了預防或治療糖尿病之外，許多有關細胞機能調控的研究逐步證實胰島素增敏劑在細胞機轉與傳統治療糖尿病藥物完全不同。而隨著研究結果增加，我們應該進一步了解胰島素增敏劑的基本機轉及未來可以應用的方向。

糖尿病的病生理學機轉中，血糖是診斷及控制的基本標準，也是飲食、運動及藥物治療的共同指標。目前使用的口服治療藥物中胰島素增敏劑thiazolidinedione 類的藥物作用最特別，因為這類藥物可以藉由活化細胞核轉錄因子 ( peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs ) 來調控脂肪及糖類代謝的相關基因。最近的研究更發現此類藥物在調控免疫細胞，脂肪細胞激素及血管內皮細胞炎性反應方面可能也有重要的角色<sup>5,6,8</sup>。雖然此類藥物的治療作用非常突出，但是單價過高，在台灣的健保財務上形成重大的負擔，所以我們曾經針對此類藥物在全民健保的藥物使用爭議上，進行了初步的實證醫學回顧報<sup>9</sup>，但是此類藥物的研究發展的非常迅速，不斷的有更新的研究報告，所以本文的目的在於延續過去曾經對於 thiazolidinedione 實證醫學的研究報告，將最近的實證報告作更進一步的檢視。我們也以實證醫學之證據，以Level A,B,C,E 標定出其實證的等級<sup>10</sup>：

Level A：完整及充分的實證報告 ( Clear evidence from well-conducted, generalizable, randomized controlled trials that are adequately powered )

Level B：部份設計完備的研究報告 ( Supportive evidence from well-conducted cohort studies )

Level C：部份未經充分設計的研究報告 ( Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies )

Level E：專家共識或臨床經驗 ( Expert consensus or clinical experience )

## Peroxisome proliferator-activated receptors ( PPARs )

第2型非胰島素依賴糖尿病的致病機轉有兩大重點，即胰島素的阻抗性與胰島素的分泌不足。在糖尿病發病的機轉中，在達到糖尿病診斷的血糖標準之前，就會出現胰島素敏感度降低合併胰島素過度分泌的現象，稱為胰島素阻抗性。如果可以改善胰島素阻抗的話，或許可以延緩糖尿病發病的病程。此外對已經符合糖尿病診斷標準的病患而言，也可以提供除了傳統降血糖藥物治療之外的輔助療法。胰島素阻抗性的現象是第2型糖尿病的病生理學特徵，所以探究其最原始的發病根源應該在於遺傳的部份。目前的基本假說認為環境因子，包括肥胖、文明工業化的社會及新生兒一歲前營養不良等，配合遺傳因子造成胰島素阻抗性及胰島細胞功能減退，終致血糖上升<sup>5</sup>。

胰島素阻抗的作用主要發生於肝臟、骨骼肌及脂肪等組織。在骨骼肌細胞中，胰島素阻抗造成血中的葡萄糖無法轉化成肝醣儲存於肌肉細胞中。胰島素在肝臟的作用為減少肝醣的分解及減少葡萄糖新生，藉由此種機制，食物的熱量得以儲存，血糖也可以維持在正常的範圍內。但是胰島素阻抗使得這種儲藏熱量機轉的效率降低，使得血糖濃度的增加成為常態的情況<sup>5</sup>。

在基因的控制機制上，演化扮演著重要的角色，「節約基因」或稱為「豐足基因」( thrifty gene ) 的發現是重要的證據，這個基因的假說觀念早在1962年即由Neel等研究者提出<sup>11</sup>。藉由這種基因的幫助，人體可以將多餘的熱量轉換成三酸甘油酯 ( triglyceride ) 儲存在脂肪組織內，以便在食物不足時可以使用。擁有節約基因的生物個體可以在饑荒缺乏食物的情況下存活下來，可是在現代食物充足且飲食西化的社會中，這種基因的角色在胰島素阻抗性方面，卻成為糖尿病發病的原因<sup>12</sup>。

因為胰島素增敏劑是脂溶性的藥物，在經過細胞膜後即以高親和力與細胞核內的PPAR- $\gamma$  結合。PPAR- $\gamma$  是細胞核中的訊息接受者，人身體中脂肪細胞對於PPAR- $\gamma$  的表現最明顯。此外肝

臟及骨骼肌細胞也是PPAR- $\gamma$  發生影響的重要器官。在細胞內PPAR- $\gamma$  與Retinoid-X 受器 (retinoid-X receptor, RXR) 形成複合體，如果活化此複合體，PPAR- $\gamma$  即成為傳遞訊息的轉錄因子，進而調控基因的表現，也就是增加胰島素的敏感度。胰島素增敏劑可以活化PPAR- $\gamma$ ，調控脂蛋白酶、游離脂肪酸轉移蛋白及葡萄糖運輸因子等基因表現，而這些基因表現的結果，直接影響胰島素的作用與游離脂肪酸的代謝<sup>5</sup>。

## 臨床使用的thiazolidinedione 藥物

最早可以合法用於人體的胰島素增敏劑藥物是1997年的troglitazone (Rezulin®)。在臨床前瞻性的研究報告中，使用此藥於發生妊娠性糖尿病的拉丁美洲裔婦女，的確可以降低此類準糖尿病或糖尿病患者體內所需的胰島素量，並且可以進一步保全胰島細胞分泌胰島素的功能，甚至可以預防非胰島素依賴性糖尿病的發病<sup>5,13,14</sup> (Level B)。但是此藥物所造成的肝細胞毒性，使得少部份使用過此藥的糖尿病患者喪生。在藥物毒性的考量之下，此藥目前已完全退出臨床使用的範疇。目前僅有兩種同類藥物流通：rosiglitazone (Avandia®) 及pioglitazone (Actos®)，此二類藥物的機轉都是刺激活化PPAR- $\gamma$ <sup>15,16</sup> (Level A)。

## Thiazolidinedione 的藥物動力學

其實胰島素增敏劑最重要的細胞作用，主要在於脂肪細胞。它可以增加脂肪細胞回收游離脂肪酸，同時降低血中三酸甘油酯及非酯化脂肪酸的濃度。但也因為PPAR- $\gamma$  的活化誘導了脂肪細胞的分化，所以使用thiazolidinedione 的病患，可能會因為脂肪組織的增生造成體重增加<sup>15-23</sup> (Level B)。

在藥物動力學的表現上，thiazolidinedione 的血中半生期，rosiglitazone 為3至4小時，pioglitazone 為3至7小時。它們均與血漿蛋白緊密結合 (>99%)，在服用藥物後2小時即可達到血中最高濃度。在肝臟細胞代謝的酵素部份，rosiglitazone 由P450 CYP2C8 負責代謝，其代謝後的中間產物仍具有活性，所以血中半生期甚至於可以長達100至150小時。而pioglitazone 由P450

CYP2C8 及CYP3A4 負責代謝，代謝後中間產物的血中半生期，也可以達到16至24小時<sup>5</sup>。

Rosiglitazone 的代謝產物約有60% 經尿液排出體外，而pioglitazone 則主要由膽汁經糞便排出體外<sup>5</sup>。不過臨床上這兩類藥物對於血糖控制的表現類似，對於糖尿病血糖控制的重要指標糖化血色素 (Glycohemoglobin A1c, HbA1c) 來說，平均可以降低1.0至1.6%<sup>5</sup>。

## Thiazolidinedione 藥物的特性

綜論此類藥物的特性包括：

(1) 藉由降低血清中的游離脂肪酸的濃度，進而減緩動脈硬化的結果，對於心臟血管而言具有保護的作用<sup>17-20</sup> (Level B)。

(2) 刺激活化PPAR- $\gamma$  的生物機轉主要在脂肪組織，同步促進脂肪細胞的成熟分化，所以使用此類藥物的病患，體重會增加。其次藥物也在肝臟及骨骼肌細胞改善其胰島素敏感度。體內胰島素的作用會造成鈉離子及水份的滯留，有時會有水腫發生，體重的增加更明顯，所以心臟衰竭病患使用此類藥物，必須事先詳細評估<sup>21,22</sup> (Level B)。

(3) 過去的研究報告發現胰島素增敏劑除了改變脂肪組織分佈的形式及胰島素敏感度之外，更增加脂肪細胞分泌一種重要的細胞激素「脂聯素」(adiponectin)，藉由此種細胞激素的作用進一步降低胰島素阻抗<sup>23-26</sup> (Level B)。在過去糖尿病藥物建議使用原則上，此類藥物可以與單獨或與其他口服降血糖藥物並用，進一步降低糖尿病患的血糖值<sup>5</sup>。

## Thiazolidinedione 藥物的臨床使用

目前有關此類藥物的大型前瞻性研究多半正在進行中，研究的目標已從控制血糖的單純標的，進展到作為糖尿病患者發生心臟血管疾病的「預防性用藥」。而單就血糖控制來說，根據過去已發表的研究報告，thiazolidinedione 對於治療糖尿病血糖的效果相當明顯<sup>27</sup> (Level A 特別是在原本血糖控制不理想，且糖化血色素(HbA1c)大於9%的糖尿病患者，在使用thiazolidinedione 之後，空腹血糖HbA1c 降低的幅度比原本HbA1c

小於9%的糖尿病患者更明顯<sup>28-30</sup> (Level A)。

相較具有明顯增加肝細胞胰島素敏感度的biguanide (metformin) 而言, thiazolidinedione 可以改變非胰島素依賴糖尿病患脂肪組織的分佈, 達到降低包括肌肉的身體周邊組織胰島素阻抗, 增加血中葡萄糖轉化成肌肉中的肝糖。而metformin 雖然可以藉由5' -AMP activated protein kinase 的作用, 明顯降低肝臟細胞的肝糖釋出效果, 但在周邊組織的作用較弱<sup>31</sup> (Level B)。因此合併此二種藥物, 可以達到在肝臟、脂肪細胞及骨骼肌細胞改善胰島素阻抗的加成效果<sup>32-34</sup> (Level B)。

有些研究進一步指出特定的sulfonylurea 藥物也具有微弱的活化PPAR- $\gamma$  作用<sup>34</sup> (Level C)。雖然臨床上活化PPAR- $\gamma$  的強度有待進一步的研究, 但如果加上thiazolidinedione 的使用, 除了更能增加胰島素敏感度之外, 研究結果顯示thiazolidinedione 類藥物會進一步改善糖尿病高血壓及糖尿病腎病變蛋白尿的變化<sup>36,37</sup> (Level C), 這種治療的結果也顯示胰島素增敏劑除了降低血糖的貢獻外, 應該有其它的作用。

進一步的研究證實這種作用的確存在, thiazolidinedione 藥物的治療效果似乎並不只限於糖尿病患者。過去發表的研究報告發現它除了可以預防糖尿病患做完心導管支架後, 再發生冠狀動脈狹窄之外<sup>38</sup> (Level E)。對於非糖尿病之心血管疾病患者的研究更發現, thiazolidinedione 可以減少此類病患血管內皮細胞的炎性反應, 同步降低急性炎性的C-反應蛋白 (C-reactive protein, CRP)<sup>39</sup> (Level C)。所以胰島素增敏劑的作用可能擴及血管的內皮細胞來預防心臟大血管疾病<sup>40,41</sup> (Level C)。

## Thiazolidinedione 與胰島素

Thiazolidinedione 類藥物與胰島素並用來控制血糖, 預期應該是有加成的效果, 因為使用thiazolidinedione 後, 胰島素的作用敏感度會提高。但同時身體水份的排出量隨著鈉離子的滯留而減少, 因此對於心臟輸出功能偏低或已經是心臟衰竭的病患而言, 是否會加重其心臟衰竭的疑慮尚未完全排除。

過去的研究發現此類藥物的確會造成糖尿病

患者發生心臟衰竭, 甚至於肺水腫。這種情況可能導因於藥物造成的血管滲漏症候群 (vascular leak syndrome)<sup>42,43</sup> (Level E), 可能與血液中血管內皮生長因子的濃度變化有關。尤其第2型糖尿病患者多為中老年人, 因糖尿病病史較長, 常常合併腎功能不足。所以在使用胰島素合併thiazolidinedione 時, 謹慎的事先評估病患的心臟功能是必要的步驟。

## Thiazolidinedione 與腎功能異常

目前的研究指出thiazolidinedione 藥物中, rosiglitazone 的代謝雖然在肝臟進行, 但是它的排出途徑是尿液<sup>44</sup> (Level A)。腎臟功能不全的病患應該謹慎使用此類藥物<sup>42</sup> (Level E)。因為藥物代謝後的中間產物仍具有輕微的活性且血中半生期更長達100至150小時, 可能會增加心臟衰竭的機會。

過去的研究發現, rosiglitazone 可以改善糖尿病腎病變患者的血糖及HbA1c<sup>45</sup> (Level C)。但是有關rosiglitazone 在末期腎病的藥物動力學研究顯示, 在腎臟透析治療前後, 血中藥物的濃度並沒有明顯的改變<sup>46</sup> (Level B)。現在的臨床觀察研究報告也支持在糖尿病末期腎病的患者, 使用thiazolidinedione 的安全性<sup>47</sup> (Level B)。

## Thiazolidinedione 與膽固醇

第2型糖尿病的病患, 血清中的膽固醇濃度是第2型糖尿病血管炎性反應的預測因子<sup>48</sup> (Level B)。Thiazolidinedione 類的藥物確實改善了細胞的胰島素敏感度及血糖值。過去的研究發現它會使血中膽固醇的濃度上升。雖然膽固醇的濃度增加了, 但是LDL-C的懸浮顆粒也變大了, 可以降低LDL-C的破壞性。而有些的臨床報告顯示thiazolidinedione 會明顯增加LDL-C在血清中的總量<sup>49-51</sup> (Level B), 所以必須合併降膽固醇藥物的治療。雖然使用降膽固醇藥物合併thiazolidinedione 治療的安全性及療效都是確認的, 但也大幅的增加了醫療成本的支出<sup>52,53</sup> (Level B)。

## Thiazolidinedione 與脂締素 (adiponectin)

因為thiazolidinedione 的重要作用標的細胞

為脂肪細胞，所以脂肪細胞分泌的細胞激素，也會受到它的調控。過去的研究確認在脂肪細胞分泌的激素中，脂締素具有改善胰島素敏感度的功能<sup>54</sup> (Level B)。因此對於第2型糖尿病的患者而言，血中脂締素的濃度有預測血糖控制程度及治療效果的雙重意義。國內及國外的研究也都發現，在追蹤使用thiazolidinedione 的第2型糖尿病患者時，血清中脂締素的濃度會逐漸增加<sup>40,55</sup> (level B)，這種趨勢與血糖的控制呈有意義的關係。所以根據此類的研究報告推論，thiazolidinedione 類的藥物可能成為未來預防糖尿病發病的重要藥物，以妊娠型糖尿病患者為對象TRIPOD<sup>13</sup> (Level B) 的研究，已經有肯定的初步結果。

## 使用Thiazolidinedione 藥物需要留意的副作用

(1) 肝臟功能：與troglitazone 比較起來，rosiglitazone 與pioglitazone 的肝毒性反應發生的機率及程度明顯較輕。但如果是活動性肝病的糖尿病患者，應避免使用此藥物<sup>56</sup> (Level A)。因此過去的文獻報告建議在使用thiazolidinedione 的第一年，必須每三個月檢測一次基本肝功能。如果都在正常範圍內，一年之後，依常規檢測肝功能即可。如果出現肝功能超出正常2.5 倍以上的異常，應該密切追蹤。但如果肝功能超出正常值3 倍以上，應立即停藥<sup>56</sup> (Level A)。但是最近的研究也指出，其實目前使用的thiazolidinedione 對肝功能報告異常的患者，並無明顯增高的危險性<sup>54</sup> (Level B)。甚至可以與thiazolidinedione 治療非酒精性脂肪肝 (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 的病患<sup>58,59</sup> (Level C)。依據目前的報告看來，現在臨床上使用的thiazolidinedione 的藥物肝毒性疑慮逐漸消失。但基於troglitazone 的肝毒性的臨床教訓，我們需要更長的時間及臨床報告來肯定上述的想法。

(2) 水腫及體重增加：因為thiazolidinedione 會加強胰島素的作用，所以胰島素會造成體液滯留。大約2~5% 使用thiazolidinedione 的病患會出現水腫。如果並用於使用胰島素的患者，水腫的比率更可高達15% 左右。而體液如果進入血管

內，將增加6~7% 之血容積量，對於中、老年，或已患有心血管疾病、腎功能衰竭的糖尿病患者，會造成心臟功能突然惡化<sup>42</sup> (Level E)。至於體重增加的另一重要原因就是thiazolidinedione 會促進脂肪細胞的成熟與分化。由於皮下脂肪組織增加，體重也隨之增加。文獻報告在用藥四個月後，平均體重約增加2 公斤<sup>23,24,27</sup> (Level A)。

(3) 心臟衰竭：加拿大醫學會刊針對thiazolidinedione 使用的綜合報告<sup>60</sup> (Level C) 中對於心臟衰竭有重要的見解。這篇報告指出，雖然一般建議NYHA 心臟衰竭第三、四度的糖尿病患者不應使用thiazolidinedione 類的藥物，但是內科醫師應該更嚴格的將NYHA 心臟衰竭第二度的患者也排除在使用此類藥物的範圍，因為NYHA 心臟衰竭第二度或第三度的分類，有些很難完全界定。有些研究的看法提醒我們，當合併胰島素與thiazolidinedione 一齊使用時，應該特別留意心臟衰竭的可能性<sup>61</sup> (Level C)。

## 藥物經濟學的考量

治療糖尿病時，胰島素是經常使用的注射型藥物，一般使用完整劑量的胰島素控制血糖後，口服藥物多半只使用metformin，此時病患使用的藥價會明顯降低。同時在胰島素的控制下，血糖多半可以得到比口服藥物更好的控制。所以如果使用三重口服藥物 (triple therapy, sulfonylurea/metformin/ thiazolidinedione) 的話，每日單位藥價會高出三倍以上<sup>62</sup> (Level B)。所以就藥物經濟學的觀點而言，使用胰島素控制血糖是可以節省醫療經費，但基於預防糖尿病的角度而言，胰島素就沒有任何意義。

## Thiazolidinedione 在糖尿病預防醫學的考量

糖尿病最嚴重的併發症之一，就是心臟的大血管疾病，所以針對預防糖尿病未來明顯上升的發病率<sup>13</sup> (Level B) 或預防心臟大血管的併發症的研究<sup>63</sup> (Level B) 顯示，胰島素增敏劑確可能有預防的意義。但是以目前預防醫學的研究角度，實證的報告依然非常有限，所以thiazolidinedione 對於預防糖尿病及其併發症的確實療效，我們仍

然需要更進一步的研究報告。

而根據國內以 *rosiglitazone* 所推估的的 QALYs ( quality-adjusted life-years ) 研究報告<sup>64</sup> ( Level E ) 看來, 就成本效益的觀點, 如果可以使用此類藥物延緩第 2 型糖尿病患的發病, 應該可以降低未來糖尿病併發症的財務花費。在這份未正式發表的長期效益評估研究中, 研究者根據心血管疾病與死亡率模組、微小血管相關病變疾病模組、HbA1 模組、成本模組、健康生活品質模組, 及其他由台灣糖尿病資料之假設性模組。模式的參數部份代入臺灣本土的資料, 研究結果以生活品質調整後存活人年 ( QALYs ) 為主要綜合指標來表示。

研究結果顯示, 於臺灣地區適當的使用 *rosiglitazone* 作為預防性或治療性藥物後, 將可以達成醫療經濟上, 節省未來醫療成本的目的<sup>64</sup>。此外, 在 2002 年的瑞典, 一份以 *pioglitazone* 為研究對象的數學模組推估正式報告顯示, 對於糖尿病患者的醫療費用而言, 此種藥物最多可以節省 2.5 倍的醫療成本<sup>65</sup> ( Level B )。不過以台灣現行的全民健保來說, 以數學模組推算出的研究結果, 畢竟還得考量現實的健保財務結構, 所以糖尿病的藥物預防策略, 現階段還是應該以維持良好的生活型態為優先。

## 結語

第 2 型糖尿病是一個全球化的問題, 尤其在亞洲的新興國家, 如中國、印度, 將成為成人慢性疾病的最重要疾病之一。在台灣, 由於青少年之新陳代謝症候群的趨勢愈見明顯, 糖尿病發病的年齡也快速的下降中。而藥物的治療也從治療轉為預防, *thiazolidinedione* 則是在糖尿病治療與預防中, 被寄予厚望的藥物。但是在實證醫學的報告中, *thiazolidinedione* 藥物的使用仍有許多需要長期觀察的部份, 特別是對於腎功能異常及心臟衰竭的病患, *thiazolidinedione* 的使用應該更謹慎小心。相對而言, 使用 *thiazolidinedione* 藥物來預防糖尿病, 一直是個重要的議題。而過去在妊娠型糖尿病的研究中, 也確認 *thiazolidinedione* 之預防療效。預防糖尿病的過程可能為未來節省更多糖尿病併發症的醫療花

費, 但是現實的考量就在於預防醫療費用的負擔非常沉重。進一步的結論, 需要未來更多的實證醫。

## 參考文獻

1. 陳建仁。台灣地區高血壓、高血糖、高血脂盛行率調查報告, 行政院衛生署國民健康局, 2003。
2. Tuomilehto J, Lindstorm J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
3. Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
4. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-7.
5. Kahn CR. *Joslin Diabetes Mellitus*. 14th ed, Lippincott: Williams & Wilkins Co. 2005; pp.450-4.
6. Boden G, Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2253-9.
7. Appel S, Mirakaj V, Bringmann A, Weck MM, Grunebach F, Brossart P. PPAR-gamma agonists inhibit toll-like receptor-mediated activation of dendritic cells via the MAP kinase and NF-kappaB pathways. *Blood* 2005; 106: 3888-94.
8. Hasegawa H, Takano H, Zou Y, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma activator, ameliorates experimental autoimmune myocarditis by modulating Th1/Th2 balance. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38: 257-65.
9. Wang CY, Hsieh BS. Controversy in the use of insulin sensitizers thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus. *Formos J Med* 2006; 10: 98-104.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29(S1): 4-12.
11. Neel JV. Diabetes mellitus. a thrifty genotype rendered detrimental by progress. *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.
12. Lev-Ran A. Thrifty genotype: how applicable is it to obesity and type 2 diabetes? *Diabetes Rev* 1999; 7: 1-22.
13. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, et al. TRIPOD (Troglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 1998; 19: 217-31.
14. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Continued protection from diabetes during treatment of the TRIPOD Cohort with pioglitazone. Abstract 322-OR. In: Proceedings of the 63rd Annual Meeting of the American Diabetes Association.
15. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 1995; 270: 12953-6.
16. Wilson TM. The structure-activity relationship between peroxisome proliferator- activated receptor gamma agonism and the

- antihyperglycemic activity of thiazolidinedione. *J Med Chem* 1996; 39: 665-8.
17. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, et al. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM: the Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997; 46: 433-9.
18. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 176-85.
19. Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S, et al. The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 797-802.
20. Yang Y, Li L, Tang Y, et al. Short-term pioglitazone treatment prevents free fatty acid-induced hepatic insulin resistance in normal rats: possible role of the resistin and adiponectin. *Biochem Biophys Res Commun* 2006 27; 339: 1190-6.
21. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, et al. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev* 1994; 8: 1224-34.
22. Kruszynska YT, Mukherjee R, Jow L, et al. Skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998; 101: 543-8.
23. Adams M, Montague CT, Prins JB, et al. Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest* 1997; 100: 3149-53.
24. de Souza, Eckhardt M, Gagen K, et al. Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 1863-71.
25. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPAR- $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, and adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094-9.
26. Boden G, Cheung P, Mozzoli M, et al. Effects of thiazolidinediones on glucose and fatty acid metabolism in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2003; 52: 753-9.
27. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62: 1805-37.
28. Goldstein B. Rosiglitazone is effective in poorly controlled type 2 diabetes patient. *Diabetologia* 1999; 42(suppl 1): A229.
29. Carey DG. Rosiglitazone reduces hepatic fat and increases subcutaneous but not intra-abdominal fat depots. *Diabetologia* 2000; 43(suppl 1): A68.
30. Golstein B. Are the metabolic effects of rosiglitazone influenced by baseline glycemic control? *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 192-9.
31. Virtanen KA, Hällsten K, Parkkola R, et al. Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetes subjects. *Diabetes* 2003; 52: 283-90.
32. Bailey CJ, Day C. Avandamet: combined metformin-rosiglitazone treatment for insulin resistance in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 867-76.
33. Del Prato S, Volpe L. Rosiglitazone plus metformin: combination therapy for Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1411-22.
34. Vanderpoel DR, Hussein MA, Watson-Heidari T, et al. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride in subjects with type 2 diabetes mellitus: A retrospective database analysis. *Clin Ther* 2004; 26: 2066-75.
35. Fukuen S, Iwaki M, Yasui A, et al. Sulfonylurea agents exhibit peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonistic activity. *J Biol Chem* 2005; 280: 23653-9.
36. Yosefy C, Magen E, Kiselevich A, et al. Rosiglitazone improves, while Glibenclamide worsens blood pressure control in treated hypertensive diabetic and dyslipidemic subjects via modulation of insulin resistance and sympathetic activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 215-22.
37. Barkis G, Viberti G, Weston WM, et al. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 7-12.
38. Choi D, Kim SK, Choi SH, et al. Preventive effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2654-60.
39. Sidhu JS, Cowan D, Caski JC, et al. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1757-63.
40. Kim SG, Ryu OH, Kim HY, et al. Effect of rosiglitazone on plasma adiponectin levels and arterial stiffness in subjects with prediabetes or non-diabetic metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 433-40.
41. Panunti B, Fonseca V. Effects of PPAR gamma agonists on cardiovascular function in obese, non-diabetic patients. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 29-35.
42. Kermani A, Garg AL. Thiazolidinedione-associated congestive heart failure and pulmonary edema. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1088-91.
43. Scheen AJ. Combined thiazolidinedione-insulin therapy: should we be concerned about safety? *Drug Saf* 2004; 27: 841-956.
44. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000; 22: 1395-409.
45. Chan NN, Tong PC, So WY, et al. The metabolic effects of insulin and rosiglitazone combination therapy in Chinese type 2 diabetes patients with nephropathy. *Med Sci Monit* 2004; 10: 144-48.
46. Thompson-Culkin K, Zussman B, Miller AK, et al. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with end-stage renal disease. *J Int Med Res* 2002; 30: 391-9.
47. Mohideen P, Bornemann M, Sugihara J, Genadio V, Sigihara V,

- Arakaki R. The metabolic effects of troglitazone in patients with diabetes and end-stage renal disease. *Endocrine* 2005; 28: 181-6.
48. Wang CY, Chang TC. Non-HDL cholesterol level is reliable to be an early predictor for vascular inflammation in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 476-7.
49. Ko SH, Song KH, Ahn YB, et al. The effect of rosiglitazone on serum lipoprotein(a) levels in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003; 52: 731-4.
50. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, et al. Effects of rosiglitazone on endothelial function, C-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 93: 362-5.
51. LaCivita KA, Vilarreal G. Differences in lipid profiles of patients given rosiglitazone followed by pioglitazone. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 363-70.
52. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 947-52.
53. Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 88-97.
54. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-92.
55. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, et al. Synthetic peroxisome proliferators-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 376-80.
56. Marcy TR, Britton ML, Blevins SM, et al. Second-generation thiazolidinediones and hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1419-23.
57. Chalasani N, Teal E, Holl SD. Effect of rosiglitazone on serum liver biochemistries in diabetic patients with normal and elevated baseline liver enzymes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1317-21.
58. Siebler J, Galle PR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2161-7.
59. Reynaert H, Greetz A, Henrion J. Review article: the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 897-905.
60. Wooltorton E. Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure. *CMAJ* 2002; 166: 219.
61. Huang A, Raskin P. Thiazolidinediones and insulin: rationale for use and role of combination therapy in type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 205-20.
62. Mayfield JA, White RD. Insulin therapy for type 2 diabetes: rescue, augmentation, and replacement of beta-cell function. *Am Fam Physician* 2004; 70: 489-500.
63. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
64. 陳建煒, 蒲若芳, 陳玉欣, 邵文逸。臺灣地區使用Rosiglitazone 治療第2型糖尿病之經濟評估。(unpublished)
65. Henriksson F. Applications of economic models in healthcare: the introduction of pioglitazone in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (Suppl 1): 43-53.



# Evidence for Thiazolidinedione, Insulin Sensitizers in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Chih-Yuan Wang, and Tien-Chun Chang<sup>1</sup>

*Department of Internal Medicine, Far-Eastern Memorial Hospital*

<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital*

In Taiwan, the epidemiological research had showed increasing prevalence of hyperglycemia in general population, including adolescent. Previous studies showed that life style intervention could play a pivotal role to prevent ongoing diabetes mellitus in together with certain oral medication. Amongst, insulin sensitizers have different pharmacological mechanism from conventional oral hypoglycemic agents. Insulin sensitizers can not only improve blood glucose control, but decrease insulin resistance via activation peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs. This review will focus on recent evidence-based data for insulin sensitizers to elucidate several important issues, including their side effects, pharmacological mechanism, pharmacokinetics, and pharmacoeconomics. ( J Intern Med Taiwan 2007; 18: 11-19 )