

**Risk of Cardiovascular Diseases Associated With  
Antidiabetic Drugs in Type 2 Diabetic Patients  
—A Preliminary Study on Taiwan Pay-for-Performance  
Diabetes Registry**

**ZHANG XIUQIAN**

**Master of Science**



**Institute of Chinese Medical Sciences  
University of Macau**

**Risk of Cardiovascular Diseases Associated With Antidiabetic Drugs in Type 2  
Diabetic Patients**  
—A Preliminary Study on Taiwan Pay-for-Performance Diabetes Registry

ZHANG XIUQIAN

A thesis submitted in partial fulfillment of the  
requirements for the degree of

Master of Science

Institute of Chinese Medical Sciences

University of Macau

2013

Approved by \_\_\_\_\_

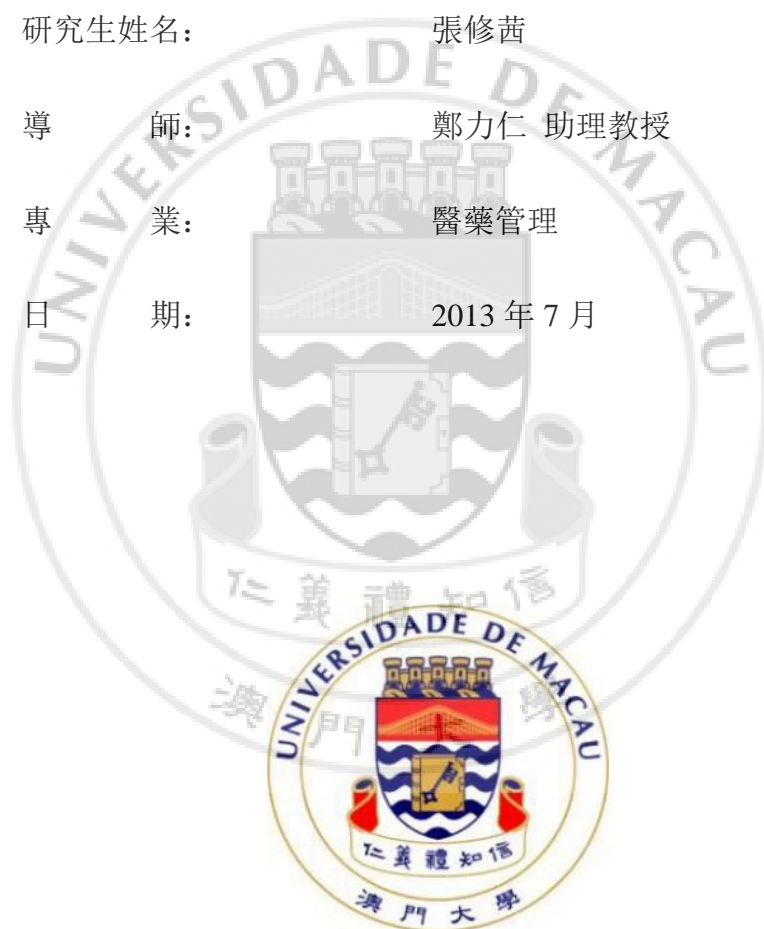
Supervisor

Date \_\_\_\_\_

# 碩士學位論文

降血糖藥物引起 II 型糖尿病患者患心血管疾病的風險  
—基於台灣“糖尿病試辦計畫”的初步研究

研究生姓名：張修茜  
導師：鄭力仁 助理教授  
專業：醫藥管理  
日期：2013 年 7 月




澳門大學中華醫藥研究院

## 原創性聲明

本人聲明：所呈交的學位論文，是本人在導師的指導下，獨立進行研究所取得的成果。除文中已經注明引用的內容外，本論文不包含任何其他個人或團體已經發表或撰寫過的科技成果。對本文的研究作出重要貢獻的個人和集體，均已在文中以明確方式標明。本人完全意識到本聲明的法律責任由本人承擔。

論文作者簽名：\_\_\_\_\_ 日期：\_\_\_\_\_



### 關於學位論文使用授權的聲明

本人完全瞭解澳門大學有關保留、使用學位論文的規定，同意學校保留或向政府有關部門或機構送交論文的影本和電子版，允許論文被查閱和借閱；本人授權澳門大學可以將學位元論文的全部或部份內容編入有關資料庫進行檢索，可以採用影印、縮印或其他複製手段保存論文和彙編本學位論文。

(保密論文在解密後應遵守此規定)

論文作者簽名：\_\_\_\_\_ 導師簽名：\_\_\_\_\_ 日期：\_\_\_\_\_

## 致 謝

非常幸運能來到中華醫藥研究院學習，在這裡，我不僅學到了很多新的知識，還學會了很多人生的道理。在學習的過程中，我找到了自己的研究興趣，定位了自己的人生目標，並且朝著這個目標前進。在這兩年的求學生涯里，我需要感謝很多人對我的鼓勵和幫助。首先，我要感謝我的導師鄭力仁博士，您不僅傳授我很多新的知識，訓練我獨立思考和解決問題的能力，還教會我做研究嚴謹精神。因為有您的指導，我才能順利完成碩士論文。感謝台灣高雄醫科大學的林明彥博士和邱怡文醫師，為我提供藥物醫令代碼。感謝王一濤教授，為我們創造了很好的學習環境，提供了很多研究資源。感謝卞鷹教授，傳授我們各方面的知識和待人處世的態度。胡豪、梁少偉和胡元佳博士，拓寬了我的知識面，十分感謝你們！

感謝朱雙、朱紅梅和勞耀光，非常榮幸能和你們一起做研究，因為有你們的協助，我在碩士期間的研究才能做得更好。感謝醫藥管理的所有同學，有你們的陪伴和支持，我的碩士生活才能更加豐富多彩。感謝我的室友朱燕、王姜凡、李琦、李日聰，在學習和生活上給予我的各種幫助。

最後，我要感謝我的家人，理解和包容我的任性，尊重和支持我的決定。因為你們的支持和鼓勵，我才更有動力朝著自己的目標前進。因為你們的關心和愛護，我的生活才能如此幸福。在此，謹以我的研究成果，獻給我最愛的家人。

張修茜 謹致

2013年7月

## ABSTRACT

### Objectives:

To assess the risk of cardiovascular diseases (CVDs) associated with metformin, SU, MG, acarbose, pioglitazone, rosiglitazone and insulin in type 2 diabetic (T2D) patients considering effects of multiple drug switching patterns.

### Methods:

This retrospective cohort study was conducted from April 2004 to February 2009 using the Taiwan Pay-for-Performance Diabetes Registry (November 2003 to February 2009). 71,552 adult newly-registered T2D patients were included. Individuals' antidiabetic treatment was categorized to monotherapy (metformin, sulphonylureas (SUs), meglitinides (MGs), acarbose, pioglitazone, rosiglitazone, and insulin), two drug combination (pioglitazone dual combination and rosiglitazone dual combination) and three drug combination (pioglitazone triple combination and rosiglitazone triple combination). The reference group was metformin monotherapy, pioglitazone dual combination and pioglitazone triple combination. The outcome was cardiovascular event (myocardial infarction, ischemic heart disease and congestive heart failure). Cox proportional hazard model was used to evaluate CVD risk associated with different interval groups and adjusted for adding variables in sequence.

### Results

This study included totally 71,552 newly-registered T2D patients. 173,379 intervals and 1,797 events were identified. The mean follow-up duration was  $27.34 \pm 6.73$  months per patient and the mean interval period was  $273 \pm 320$  days. In model 1, when adjusting for age, gender and diabetic history, SU ( $P=0.0316$ ), insulin ( $P<0.0001$ ) and MG ( $P=0.0112$ ) were associated with significantly higher risk of cardiovascular diseases than metformin and the Hazard Ratio (95% Confidence Interval, 95% CI) were 1.192 (95% CI: 1.016, 1.399), 3.275 (95% CI: 2.618, 4.097) and 1.441 (95% CI: 1.087, 1.911), respectively. But acarbose ( $P=0.4227$ ),

pioglitazone (P=0.5905) and rosiglitazone (P=0.4337) were associated with non-significant risk. In model 2, plus antidiabetic drug history, use of anti-hypertensive and lipid-controlling drugs, SU (P=0.0255), insulin (P<0.0001), MG (P=0.0114) were associated with significantly higher risk of cardiovascular diseases than metformin and the Hazard Ratio (95% Confidence Interval, 95% CI) were 1.200 (95% CI: 1.023, 1.409), 3.059 (95% CI: 2.437, 3.839), 1.444 (95% CI: 1.086, 1.919), respectively. But acarbose (P=0.3693), pioglitazone (P=0.6505) and rosiglitazone (P=0.3317) were associated with non-significant risk. In model 3, plus body mass index (BASE\_BMI), blood pressure, hemoglobinA1c (BLOOD\_HbA1c) and triglyceride (g\_TG), only insulin was associated with significantly higher risk of cardiovascular diseases and the Hazard Ratio (95% Confidence Interval, 95% CI) were 3.641 (95% CI: 2.138, 6.201). But SU (P=0.1865), MG (P=0.5948), acarbose (P=0.3836), pioglitazone (P=0.9786) and rosiglitazone (P=0.7635) were associated with non-significant risk. Rosiglitazone was associated with non-significant risk of cardiovascular diseases as compared with pioglitazone when monotherapy, dual and triple drug combination in all three models.

**Conclusion:**

This study suggests unfavourable risk profile of sulphonylureas compared to metformin. SU and MG were associated with significantly increased risk of cardiovascular diseases compared with metformin in model 1 and model 2. Insulin was associated with significantly increased risk of cardiovascular diseases compared to metformin in all three models. Despite the shorter observational period, this study may have implications for prescribing within antidiabetic drugs in Asia.

**Keywords:** Type 2 diabetes, Antidiabetic drugs, Cardiovascular diseases, Switch

## 摘要

### 目的:

考慮換藥和組合用藥的情況，分析 metformin，磺脲類藥物（SU），苯甲酸衍生物類促泌劑（MG），acarbose，pioglitazone，rosiglitazone 和胰島素對台灣 II 型糖尿病患者心血管疾病患病風險的影響。

### 方法:

本研究是回顧性隊列研究，基於“台灣全民健保糖尿病給付改善方案試辦計畫”，2003年11月1日至2009年2月28日的資料庫。納入71,552位糖尿病成年新病例。將研究對象在觀察期內的降糖藥用藥分成不同的區間，包括單藥區間：metformin，磺脲類藥物，苯甲酸衍生物類促泌劑，acarbose，pioglitazone，rosiglitazone，胰島素，以 metformin 單用為對照組；雙藥區間：含有 pioglitazone 的雙藥用藥，含有 rosiglitazone 的雙藥用藥，以含有 pioglitazone 的雙藥用藥為對照組；三藥區間：含有 pioglitazone 的三藥用藥，含有 rosiglitazone 的三藥用藥，以含有 pioglitazone 的三藥用藥為對照組。相同的用藥區間歸為一組。效果事件是第一次發生的心血管事件，包括心肌梗塞、充血性心力衰竭和缺血性心臟病。採用 Cox 比例風險模型，依次增加納入變量，計算不同用藥區間之間的風險比及其 95% 置信區間。

### 結果:

71,552 位研究對象共有 173,379 個用藥區間，平均每位病人追蹤  $27.34 \pm 6.73$  個月，平均每個用藥區間追蹤  $273 \pm 320$  天，共發生 1,797 件心血管事件。當第一個模型納入處方開立年齡、性別、糖尿病病史等三個變量，磺脲類（ $P=0.0316$ ）、胰島素（ $P<0.0001$ ）、苯甲酸衍生物類促泌劑（ $P=0.0112$ ）引起心血管疾病的風險顯著高於 metformin，與 metformin 的風險比分別是 1.192（95%CI: 1.016, 1.399），3.275（95%CI: 2.618, 4.097），1.441（95%CI: 1.087, 1.911）。而 acarbose（ $P=0.4227$ ）、pioglitazone（ $P=0.5905$ ）和 rosiglitazone（ $P=0.4337$ ）與 metformin 比較均無顯著性差異。在第一個模型的基礎上，增加有無降糖藥用藥史、降血脂藥用藥史、有無降脂藥用藥史等，磺脲類（ $P=0.0255$ ）、胰島素（ $P<0.0001$ ）、苯



甲酸衍生物類促泌劑 ( $P=0.0114$ ) 引起心血管疾病的風險顯著高於 metformin, 與 metformin 的風險比分別是 1.200 (95% CI: 1.023, 1.409), 3.059 (95% CI: 2.437, 3.839), 1.444 (95% CI: 1.086, 1.919)。而 acarbose ( $P=0.3693$ )、pioglitazone ( $P=0.6505$ ) 和 rosiglitazone ( $P=0.3317$ ) 與 metformin 的比較均無顯著性差異。在第二個模型的基礎上, 增加納入身體質量指數 (BASE\_BMI)、血壓收縮壓 (BASE\_SBP)、血壓舒張壓 (BASE\_EBP)、糖化血色素 (BLOOD\_HbA1c)、三酸甘油酯 (g\_TG) 等變量, 僅有胰島素 ( $P<0.0001$ ) 引起心血管疾病的風險顯著高於 metformin, 與 metformin 的風險比是 3.641 (95% CI: 2.138, 6.201)。磺脲類 ( $P=0.1865$ )、苯甲酸衍生物類促泌劑 ( $P=0.5948$ )、acarbose ( $P=0.3836$ )、pioglitazone ( $P=0.9786$ ) 和 rosiglitazone ( $P=0.7635$ ) 與 metformin 比較均無顯著性差異。rosiglitazone 與 pioglitazone 的比較, 無論是單藥、雙藥還是三藥, 在上述三個模型中均無顯著性。

#### 結論:

本研究發現磺脲類藥物、苯甲酸衍生物類促泌劑在第一、二個模型中具有顯著的高心血管風險, 胰島素在三個模型中均有顯著的高心血管風險。雖然本研究的觀察期較短, 但對亞洲糖尿病患者的降糖藥用藥風險具有一定的參考價值。

**關鍵字:** II 型糖尿病、降血糖藥、心血管病風險、區間、換藥

# 目 錄

<b>第一章</b>	<b>研究背景 .....</b>	<b>1</b>
<b>第二章</b>	<b>文獻回顧 .....</b>	<b>3</b>
第一節.	糖尿病流行病學 .....	3
第二節.	糖尿病與心血管疾病 .....	3
第三節.	II 型糖尿病的治療藥物 .....	4
第四節.	II 型糖尿病降血糖藥物治療臨床指引 .....	7
第五節.	降血糖藥物與心血管疾病風險的相关研究 .....	8
一、	二甲雙胍 (metformin) .....	8
二、	磺脲類藥物 (sulphonylureas) .....	8
三、	噻唑烷二酮類 (thiazolidinediones) .....	9
四、	胰島素 (insulin) .....	11
五、	阿卡波糖 (acarbose) .....	11
六、	苯甲酸衍生物類促泌劑 (meglitinides) .....	11
第六節.	總結 .....	12
<b>第三章</b>	<b>材料與方法 .....</b>	<b>17</b>
第一節.	資料來源與研究對象 .....	17
一、	資料來源 .....	17
二、	研究對象 .....	18
第二節.	研究設計 .....	19
一、	終點事件定義 .....	19
二、	藥物治療定義 .....	19
三、	納入變量 .....	20
四、	統計分析 .....	21
第三節.	資料處理 .....	22
一、	檔案清理 .....	22

二、	心血管併發症的篩選及其確診時間的確定 .....	24
<b>第四章</b>	<b>研究結果 .....</b>	<b>26</b>
第一節.	研究對象基本資料描述 .....	26
第二節.	模型結果 .....	31
一、	單藥比較 .....	31
二、	rosiglitazone 與 pioglitazone 的比較 .....	34
<b>第五章</b>	<b>討論 .....</b>	<b>37</b>
第一節.	研究結果與討論 .....	37
第二節.	研究的局限 .....	38
<b>第六章</b>	<b>結論 .....</b>	<b>39</b>
	<b>参考文献 .....</b>	<b>40</b>
	<b>附錄 1 糖尿病藥物健保代碼對應藥理分類碼 .....</b>	<b>45</b>
	<b>附錄 2 降血壓藥藥品代碼-1 .....</b>	<b>46</b>
	<b>附錄 2 降血壓藥藥品代碼-2 .....</b>	<b>47</b>
	<b>附錄 2 降血壓藥藥品代碼-3 .....</b>	<b>48</b>
	<b>附錄 3 降血脂藥藥品代碼-1 .....</b>	<b>49</b>
	<b>附錄 3 降血脂藥藥品代碼-2 .....</b>	<b>50</b>
	<b>附錄 4 糖尿病心血管病變國際疾病分類碼 .....</b>	<b>51</b>
	<b>附錄 5 心血管藥品 ATC 代碼 .....</b>	<b>52</b>

## 表目錄

表 2- 1: 磺脲類藥物與心血管疾病的研 究 .....	14
表 2- 2: rosiglitazone 與心血管疾病的研 究.....	15
表 2- 3: pioglitazone 與心血管疾病的研 究 .....	16
表 3- 1: 降糖藥種類 .....	19
表 3- 2: 用藥區間分組 .....	20
表 3- 3: 原始資料觀察數及人數 .....	23
表 4- 1: 所研究藥品組合的區間數 .....	27
表 4- 2: 單藥區間起始時的變量值 .....	28
表 4- 3: 雙藥區間起始時的變量值 .....	29
表 4- 4: 三藥區間起始的變量值 .....	30
表 4- 5: 單藥模型一（心血管併發症） .....	31
表 4- 6: 單藥模型二（心血管併發症） .....	33
表 4- 7: 單藥模型三（心血管併發症） .....	33
表 4- 8: 模型一 pioglitazone 和 rosiglitazone 的比較（心血管併發症） .....	34
表 4- 9: 模型二 pioglitazone 和 rosiglitazone 的比較（心血管併發症） .....	36
表 4-10: 模型三 pioglitazone 和 rosiglitazone 的比較（心血管併發症） .....	36

## 圖目錄

图 3-1: 納入“糖尿病試辦計畫”病患的研究期間 .....	18
图 3-2: 時間依存變量取值 .....	21
图 3-3: 資料處理流程圖 .....	25

