

科技部補助專題研究計畫成果報告 期末報告

雙盲隨機紅麴對糖尿病合併肥胖患者的療效評估

計畫類別：個別型計畫
計畫編號：MOST 103-2320-B-010-009-
執行期間：103年08月01日至104年12月31日
執行單位：國立陽明大學傳統醫藥研究所

計畫主持人：許中華

計畫參與人員：學士級-專任助理人員：張志榮
博士後研究：陳怡如

處理方式：

1. 公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢
2. 「本研究」是否已有嚴重損及公共利益之發現：否
3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考：否

中 華 民 國 105 年 01 月 24 日

中文摘要：第二型糖尿病 (Type 2D.M.) 及其併發症是造成國人死亡之十大死因之一，故糖尿病求診另類療法頗為普遍。壽美降脂一號紅麴膠囊在臨床上已證實可以降低高血脂患者血脂肪，糖尿病患者血脂控制需比一般高血脂患者更嚴格，但未針對紅麴對糖尿病合併肥胖患者的血脂、血糖及胰島素阻抗的影響作深入的研究。而另一方面在糖尿病患者合併肥胖的中醫證型與血脂及肥胖相關賀爾蒙的關係也尚未建立客觀的資料分析。本計畫主要目的為評估紅麴對糖尿病合併肥胖患者在代謝症候群比率、血脂、胰島素阻抗和肥胖相關賀爾蒙的影響，同時建立台灣地區糖尿病患合併肥胖的證型分布。

此為一隨機雙盲交叉對照實驗，實驗評估指標包括 (1) 代謝症候群改善比率 (2) 抽血檢驗與糖尿病和肥胖相關的血液檢查

：sugar AC、triglyceride, Cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, insulin, leptin, ghrelin, adiponectin, apoB100、apoA1、GLP-1(7-36)、GIP (2) 身體質量指數、腰圍、腰臀比 (3) 病患生活品質：生活品質問卷SF12、WHOQOL，同時以肝腎功能、肌酸酶評估其安全性。希望透過此研究評估紅麴在糖尿病合併肥胖病患降低代謝症候群之比率及血脂、改善胰島素阻抗的療效。

從此試驗中我們證實了紅麴製劑可顯著改善糖尿病合併肥胖患者的腰臀圍、總膽固醇、三酸甘油脂、及低密度脂蛋白血中濃度，以降低他們發展為代謝症候群的機率，同時也達到保護心血管的作用。其機制可能一部分透過降低ghrelin濃度以及改善leptin resistance的作用；另一部分可能透過降低apo-B100的濃度來達到保護糖尿病患者血管病變的作用。其詳細機轉仍尚待更大規模的臨床試驗結果加以佐證，並追蹤其停藥後的血糖血脂變化。從以上結果，我們也可確定紅麴製劑對於糖尿病和病肥胖患者來說是一個安全且有效降低血脂，保護心血管的替代藥物。

中文關鍵詞：紅麴、糖尿病、代謝症候群

英文摘要：Type II diabetes mellitus (Type 2 DM) is a high prevalence disease in clinics, and its complications are also included in the ten top death causes in Taiwan. It is common for type 2 DM patients to reach for complementary alternative medicine (CAM). Red yeast rice (RYS) extracts was found to possess lipid-lowering effect on patients with hyperlipidemia. According to American Heart Association guideline, patients with DM should have more strictly control in lipid profile compared to patients with hyperlipidemia. However, the impact of RYS on the lipid level and insulin resistance of the patients with Type 2 DM with obesity has not been evaluated.

This is a randomized, double-blind, crossover clinical trial. Our primary measurements is (1) metabolic syndrome percentage (2) sugar AC、, insulin, leptin, ghrelin, adiponectin, lipid profile (TG, Chol, HDL-C, LDL-C) and hormone peptide related to obesity and diabetes such as insulin, leptin, ghrelin, adiponectin, apoB100, apoA1, GLP-1, GIP.

(3)demographics include body mass index(BMI),waist circumstanes, and waist-hip ratio. In this study, we will evaluate the therapeutic effect of RYR on patients with type 2 DM and obesity and establish the distribution of TCM pattern and correlation with insulin resistance, sugar control, lipid profile and obesity-related hormone. This result will be an objective and useful reference for treatment and prevention of diabetes mellitus and metabolic syndrome clinically.

. From this trial, we confirmed that red yeast rice formulations can significant improve obese diabetic patients with waist-hip, total cholesterol, triglycerides, and LDL concentration in the blood, which can reduce their incidence of developing metabolic syndrome and protect the cardiovascular effects. The mechanism may be owing to decrease in the concentration of ghrelin and leptin resistance improving effects. In the other way, red yeast rice may reduce the concentration of apo-B100 to protect the role of diabetic vascular lesions. Detailed mechanism still remains to be proved by larger clinical trials and animal models. From the above results, we can determine the red yeast rice preparations for diabetes and obesity disease is a safe and effective lipid lowering, cardiovascular protection alternative medicine.

英文關鍵詞：red yeast rice, diabetes mellitus, metabolic syndrome

行政院國家科學委員會補助專題
研究計畫

☐期中進度
報告

☒期末報告

(計畫名稱) 雙盲隨機紅麴對糖尿病合併肥胖患者的
療效評估

計畫類別：☒個別型計畫 ☐整合型計畫

計畫編號：NSC 103-2320-B-010 -009

執行期間：2014 年 8 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日

執行機構及系所：台北市立聯合醫院林森中醫院區
陽明大學傳統醫藥研究所

計畫主持人：許中華

共同主持人：無

計畫參與人員：陳怡如、劉佳祐、邱榮鵬

本計畫除繳交成果報告外，另須繳交以下出國報告：

☐赴國外移地研究心得報告

☐赴大陸地區移地研究心得報告

☐出席國際學術會議心得報告及發表之論文

☐國際合作研究計畫國外研究報告

處理方式：除列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

☐涉及專利或其他智慧財產權，☒一年☐二年後可
公開查詢

中 華 民 國 104 年 12 月 31 日

Abstract

Type II diabetes mellitus (Type 2 DM) is a high prevalence disease in clinics, and its complications are also included in the ten top death causes in Taiwan. It is common for type 2 DM patients to reach for complementary alternative medicine (CAM). Plenty of herbs have been proved to be helpful in controlling blood sugar and losing weight. Red yeast rice(RYR) extracts was found to possess lipid-lowering effect on patients with hyperlipidemia. According to American Heart Association guideline,patients with DM should have more strictly control in lipid profile compared to patients with hyperlipidemia. However, the impact of RYR on the lipid level and insulin resistance of the patients with Type 2 DM with obesity has not been evaluated. Besides, the Chinese pattern distribution of patients with diabetes mellitus and obesity has not been established in Taiwan, as well as the objective observation of the correlation between Chinese pattern of diabetes mellitus and sugar control, lipid profile and obesity related hormone.

This is a randomized, double-blind, crossover clinical trial.Our primary measurements is (1)metabolic syndrome percentage(2) blood test include sugar AC 、,insulin,leptin,ghrelin,adiponectin, lipid profile (TG, Chol, HDL-C, LDL-C) and hormone peptide related to obesity and diabetes such as insulin, leptin, ghrelin, adiponectin, apoB100,apoA1, GLP-1, GIP. (3)demographics include body mass

index(BMI),waist circumstanes, and waist-hip ratio. In our second measurments, we will evaluate the life quality of these patients using 12-Item Short Form Health Survey (SF-12) which developed for the Medical Outcomes Study (MOS) and also using questionnaire of quality of life that was designated by World Health Organization. In this study, we will evaluate the therapeutic effect of RYR on patients with type 2 DM and obesity and establish the distribution of TCM pattern and correlation with insulin resistance, sugar control, lipid profile and obesity-related hormone. This result will be an objective and useful reference for treatment and prevention of diabetes mellitus and metabolic syndrome clinically.

. From this trial, we confirmed that red yeast rice formulations can significant improve obese diabetic patients with waist-hip, total cholesterol, triglycerides, and LDL concentration in the blood, which can reduce their incidence of developing metabolic syndrome and protect the cardiovascular effects. The mechanism may be owing to decrease in the concentration of ghrelin and leptin resistance improving effects. In the other way, red yeast rice may reduce the concentration of apo-B100 to protect the role of diabetic vascular lesions. Detailed mechanism still remains to be proved by larger clinical trials and animal models. From the above results, we can determine the red yeast rice preparations for diabetes and obesity disease is a safe and effective lipid lowering, cardiovascular protection alternative medicine.

Key words: red yeast rice, diabetes mellitus, metabolic syndrome

中文摘要

第二型糖尿病 (Type 2D.M.) 及其併發症是造成國人死亡之十大死因之一，故糖尿病求診另類療法頗為普遍。壽美降脂一號紅麴膠囊在臨床上已證實可以降低高血脂患者血脂肪，糖尿病患者血脂控制需比一般高血脂患者更嚴格，但未針對紅麴對糖尿病合併肥胖患者的血脂、血糖及胰島素阻抗的影響作深入的研究。而另一方面在糖尿病患者合併肥胖的中醫證型與血脂及肥胖相關賀爾蒙的關係也尚未建立客觀的資料分析。本計畫主要目的為評估紅麴對糖尿病合併肥胖患者在代謝症候群比率、血脂、胰島素阻抗和肥胖相關賀爾蒙的影響，同時建立台灣地區糖尿病患合併肥胖的證型分布。

此為一隨機雙盲交叉對照實驗，實驗評估指標包括 (1) 代謝症候群改善比率 (2) 抽血檢驗與糖尿病和肥胖相關的血液檢查：sugar AC、triglyceride, Cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, insulin, leptin, ghrelin, adiponectin, apoB100、apoA1、GLP-1(7-36)、GIP (2) 身體質量指數、腰圍、腰臀比 (3) 病患生活品質：生活品質問卷 SF12、WHOQOL，同時以肝腎功能、肌酸酶評估其安全性。希望透過此研究評估紅麴在糖尿病合併肥胖病患降低代謝症候群之比率及血脂、改善胰島素阻抗的療效。

從此試驗中我們證實了紅麴製劑可顯著改善糖尿病合併肥胖患者的腰臀圍、總膽固醇、三酸甘油脂、及低密度脂蛋白血中濃度，以降低他們發展為

代謝症候群的機率，同時也達到保護心血管的作用。其機制可能一部分透過降低 ghrelin 濃度以及改善 leptin resistance 的作用；另一部分可能透過降低 apo-B100 的濃度來達到保護糖尿病患者血管病變的作用。其詳細機轉仍尚待更大規模的臨床試驗結果加以佐證，並追蹤其停藥後的血糖血脂變化。從以上結果，我們也可確定紅麴製劑對於糖尿病和病肥胖患者來說是一個安全且有效降低血脂，保護心血管的替代藥物。

關鍵詞:紅麴、糖尿病、代謝症候群

目錄

1. 前言	1
2. 計畫目的	3
3. 計畫內容與實施方法	4
3.1 研究對象與場所	4
3.2 研究期間.....	4
3.3 試驗設計方式	4
3.4 受試者收案及排除標準	5
3.5 樣本數推估	5
3.6 主要評估指標.....	5
3.7 次要評估指標.....	6
3.8 評估指標之測量方式.....	6
3.9 資料統計分析方式.....	7
3.10 評估指標分析方法.....	8
3.11 實驗操作步驟.....	8
3.12 不良事件反應.....	8
3.13 研究架構.....	10
3.14 其他.....	10
3.15 藥劑之製備、儲存與運送.....	11
4. 結果.....	14
5. 討論	16
參考文獻	
Figure1.....	24
Table 1	25
Table 2.....	26
Table 3.....	30
Table 4.....	31

一、研究計畫前言

1. 政策或法令依據

隨著社會經濟的發展、生活水準的提高及人們生活方式的改變，糖尿病是目前經濟發達國家最為普遍的社會問題之一，根據國際糖尿病聯盟估計指出在2001年全世界糖尿病人口為1億五千萬人口，2011年為3億六千萬人口，而到了2030年，將會成長至五億五千萬人口[1]。糖尿病及其後續的併發症不單是在健康照護問題，對於國家的經濟以及社會也是一項很大的負擔。根據台灣健保統計指出，自2000年至2009年糖尿病的人口數自七十萬七千人成長至122萬三千人，且發生率也在增加中[2]，在台灣統計十大死因也居於第五位，同時因糖尿病所引發併發症所造成的健保照護費用也逐年增加，因此早期防治糖尿病已是國家目前重點衛生政策之一[3]。

在引發糖尿病的危險因子中，最重要的是肥胖。肥胖對身體所產失的不良影響已經是眾所皆知。根據美國心臟協會指出，肥胖對於冠狀動脈疾病是一個主要的獨立預測因子，且會與其他的心血管因子相互交互作用，如高血壓、高血脂、胰島素抗性和高胰島素血症[4]，同時也增加了罹患高血壓、糖尿病、癌症（乳癌、卵巢癌、大腸直腸癌、攝護腺癌等）的發生機率[5-7]。其中特別以胰島素阻抗程度為影響未來發展代謝症候群、心腦血管疾病最重要的獨立因子[8-10]

由於肥胖已是目前全球化浪潮下最重要的健康議題，因此行政院衛生署也將民國100年定為全民「要動動(100)」年，訂下全國減重600噸目標，並於1月24日由行政院吳院長敦義宣布啟動「健康100 臺灣動起來」健康體重管理計畫，希望能降低國人肥胖的比率，提醒國人重視體重管理，減少罹患慢性病的機率，提升國民的健康。

2. 問題狀況或發展需求

肥胖症，特別是腹部的肥胖，是第2型糖尿病的一個主要危險因素，不僅如此，肥胖症也是多種非傳染疾病例如高血壓，心臟血管疾病等的危險因素。肥胖症在世界各國均日漸多見，而第2型糖尿病之盛行率亦隨之增加，由於糖尿病會引起多種慢性併發症，包括視網膜病變、神經病變、腎病變、以及加速動脈硬化等，造成病患本身與家屬的痛苦、和社會之損失；更引起日趨嚴重的公共衛生問題。

早期的研究發現肥胖的程度就是第2型糖尿病最主要的環境因素[11]，其後美國 Nurse Health Study 追蹤 84000 人達 16 年，亦發現 BMI 為 30-34.9 者，以後患第2型糖尿病的機率高達 20.1 倍，而 BMI 超過 35 的更高高達 38 倍。[12]美國第三次全國營養與健康調查(NHANES)則發現男性 BMI 為 30-34.9 者，患第2型糖尿病的機率為正常體重者 10.1 倍。[13] 1993 至 1996 年進行的台灣國民營養調查(Nutrition and Health Survey in Taiwan) 資料顯示每

當 BMI 上升一單位，糖尿病的發生隨之增加，odd ratio 為 1.13 [14]；進一步的分析發現患第 2 型糖尿病的機率與腰圍(代表內臟脂肪)有關。[15]

糖尿病合併血脂異常的機會達到 50% 左右，而合併肥胖的糖尿病患者合併血脂異常的機率更是高達 75% 左右[16]，一部份是因為高胰島素血症及胰島素抗性，血中游離脂肪酸增加，使得富含三酸甘油酯的脂蛋白顆粒(triglyceride-rich lipoprotein particle，例如極低密度脂蛋白)由肝臟製造增加，一部份原因是分解此顆粒的酶(例如脂蛋白脂解酶 lipoprotein lipase，簡稱 LPL)的功能因受胰島素抗性之影響而降低。國家膽固醇教育計畫成人治療第三版中有鑑於糖尿病患者罹患心臟血管疾病後的預後很差，而且有相當部分糖尿病患者有隱藏性心臟血管疾病，所以做出最重要的建議之一，就是將所有糖尿病患者視同已有罹患冠狀動脈心臟病一樣，也就是皆是次級預防(secondary prevention)。治療首在控制低密度脂蛋白膽固醇濃度，此建議已經數個大型介入性研究中包括 Simvastatin Therapy in Scandinavian Simvastatin Survival Study (簡稱 4S), Cholesterol and Recurrent Events (簡稱 CARE), and Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (簡稱 LIPID) 等研究證實[16]。而根據 2013 年 American Heart Association guideline 對於糖尿病患者膽固醇指標的建議，也建議糖尿病患者的低密度脂蛋白血中濃度應控制在 70mg/dL 以下以降低心血管的發病機率。[17]

雖然目前市面上，降低血脂用藥中，已有膽固醇合成抑制劑 Statins 類為常用的降血脂藥物之一，但其副作用也相對較多如腸胃不適及肝功能指數上升、肌肉酸痛及橫紋肌溶解症等，因此糖尿病患者也傾向從飲食或另類療法尋求可降血脂或預防血脂升高的方式。

紅麴在本草綱目(西元 1590 年)記載著性甘、溫、無毒，「主治消食活血，健脾燥胃。治赤白痢，下水穀，釀酒破血行藥勢，殺山嵐瘴氣、打撲傷損，治女人血氣痛及產後惡血不盡。」，中國藥學大辭典對紅麴的主治功能則描述如下：消食活血、健脾燥胃，治赤白下痢，下水穀。本試驗「壽美降脂一號」源自於特選紅麴菌種，以紅麴梗米發酵而來，於 2005 年取得衛生署「醫師處方用藥」許可，成為國內第一個「中藥新藥」，裡面除含膽固醇合成抑制劑，尚有其他天然成分如下：

1. Statins (Lovastatin & other monacolins)：可抑制 HMG-CoA 還原酶之作用，所以可抑制膽固醇合成，同時可以降低低密度脂蛋白(LDL-C)，提升高密度脂蛋白(HDL)，預防心血管疾病。
2. 不飽和脂肪酸 Unsaturated fatty acid
3. 大腦的化學傳遞物質 γ -GABA(Gamma-Aminobutyric Acid)
4. 植物固醇 Phytosterols
5. 異黃酮 Isoflavones

根據研究指出”壽美降脂一號”除具有目前最常使用西藥 Statins-like 之迅速治療血脂異常效果[17]，且具備傳統中藥之優點，同時具有更少的副作用及更廣泛的適應性。但是紅麴在臨床試驗上對於糖尿病合併肥胖患者族群的血脂改善程度或防治高血脂的效果卻沒有大型臨床試驗之支持，同時也無針對其與降血糖藥物間的交互作用做更深入的研究。

二、研究計畫目的

近代報告指出紅麴含膽固醇合成酶抑制劑(HMG-Co A 還原酶抑制劑)，根據隨機臨床試驗證實紅麴相關製劑能降低膽固醇於肝細胞內合成，同時可有效降低高血脂患者體內膽固醇約14.9%~23.7%及降低低密度膽固醇約21%~27.6%不等，另一方面也證實可有效降低高血脂患者的三酸甘油脂達15.8%，同時也降低apolipoproteinB達26.0%[18-19]。最重要的是在臨床上觀察到紅麴制劑導致患者副作用機率相較於目前治療高血脂的藥物所產生的副作用如肝功能上升或肌肉發炎導致CPK上升則是大幅的降低，這些結果顯示該藥物在高血脂治療不僅病患耐受性良好且安全，有效。近日動物實驗也指出紅麴製劑在代謝症候群模型小鼠可有效降低脂肪肝、因肥胖引發的發炎反應、以及胰島素阻抗，甚至是心血管保護因子adiponectin也有顯著的提高，此作用可能是透過調節抑制PPAR- α gene的活化表現以減少adipose tissue的分化以及抑制脂肪合成，同時也透過抑制患者食慾達成[20]。而在另一個動物實驗則是發現紅麴可有效改善由streptozotocin引發糖尿病的小鼠模型的血糖控制程度[21]，但是紅麴在臨床試驗上對於改善胰島素阻抗的證據卻沒有大型臨床試驗之支持，同時也無針對糖尿病合併肥胖患者族群的血脂改善做更深入的研究，因此本試驗旨在以紅麴製劑「壽美降脂一號LipoCol Forte」來評估糖尿病合併肥胖病患在改善代謝症候群比例、降血脂以及改善胰島素阻抗的療效。

另一方面，我們也希望能夠透過此研究探討紅麴對於糖尿病患者合併肥胖對於肥胖相關賀爾蒙(如:leptin, ghrelin, insulin, adiponectin等)及胰島素阻抗的影響。肥胖問題在二、三十年前，大都認為是行為的問題，主要是吃太多、不運動、生活作息不正常所造成。直到1996年發現瘦體素

(leptin)後，造成肥胖的機轉愈來愈清楚。瘦體素是由體內脂肪細胞分泌之一種蛋白質，它會經由血液循環至下視丘，進而抑制食慾中樞，減少飲食。理論上如果體脂肪愈多，瘦體素也會升高，從而抑制進食之行為，達到飲食與體脂肪累積這兩者之間的平衡。而如同整個內分泌系統的平衡失調一樣，若這種負回饋的循環作用中，出現失衡情況，此種抑制食慾的行為則會改變，而產生肥胖[19]。近來也陸續發現Ghrelin, adiponectin等hormone peptide與食慾控制及人體能量儲存、利用皆有關係，同時也跟代謝症候群的形成有密切相關[22-23]，因此透過hormone peptide 的評估可更客觀評估紅麴對於體內能量代謝的影響。

另一方面，中醫醫學最重要的精神即為”治未病”，目前在期刊已發表多種中草藥對於降低血糖、控制肥胖有一定程度的幫助 [24]，但是對於糖尿病患者的證型與肥胖相關賀爾蒙(如:leptin, ghrelin, insulin, adiponectin 等)的關係仍尚未建立客觀的資料分析。

因此若能透過中醫對證型的診斷建立證型與胰島素、肥胖相關賀爾蒙、生活品質的相關性，即可作為對於糖尿病患者合併肥胖患者普及的胰島素阻抗篩檢工具，指導臨床上對於患者的衛教及提早對糖尿病的預防及治療，降低糖尿病的發生率以減少多種糖尿病併發症的龐大醫療支出，以達到”預防勝於治療”的目的。

三、研究方法

(1) 研究對象與場所：

本研究對象以台北市立聯合醫院中醫院區、林森院區門診病人為主，本計畫將收集 70 位已診斷為糖尿病大於半年且合併 BMI $\geq$ 27 或女性腰圍 $\geq$ 80 公分或男性腰圍 $\geq$ 90 公分的糖尿病肥胖病患為研究對象。

(2) 研究期間：103 年 8 月 1 日起至 104 年 07 月 31 日止

(3) 試驗設計方式：

A. 試驗設計

以隨機、對照、雙盲方式進行，符合本臨床實驗之納入、排除標準之患者，經實驗前講習說明，隨機分為二組，以糯米粉為安慰劑，A 組（壽美降脂一號紅麴膠囊-安慰劑組）、B 組（安慰劑組-壽美降脂一號紅麴膠囊），每組收集病人 35 人，一共 70 人。

A 組（壽美降脂一號紅麴膠囊 LipoCol Forte™-安慰劑組）：先給予紅麴膠囊 600mg，每日早晚服用，共服用四周後，再給予安慰劑以同樣劑量及服法給予四周，共計八周。

B 組（安慰劑組-壽美降脂一號紅麴膠囊 LipoCol Forte™）：先給予安慰劑 600mg，每日早晚服用四周，再給予紅麴膠囊 600mg，以同樣劑量及服法再給予四周，共計八周。

B. 隨機分配步驟

本計畫為雙盲隨機試驗，利用 SAS 系統軟體，設計出一組隨機表，用沉狀排列隨機分派 (permuted-block randomization method)，來決定依據時間先後順序進入實驗之受試者，應該接受何種組別處理。參與本計畫之臨床醫師並不知道其所治療的病患為何組，所有資料由計畫主持人所掌握。

(4) 受試者收案及排除標準

(一). 收案標準：

1. 年齡 20 歲至 65 歲
2. 第二型糖尿病病患>半年，且接受穩定(total daily dose 未變更 > 3 個月)的血糖藥物治療或飲食控制
3. BMI $\geq$ 27 或男性腰圍 $\geq$ 90 公分、女性腰圍 $\geq$ 80 公分
4. 試驗對象無服用任何影響脂質的藥物
5. 有能力獨自完成簽署同意書

(二). 排除標準：

1. 試驗前四周內曾接受血脂肪調整藥物者
2. 伴服會影響血脂肪濃度之藥物者
3. 內分泌疾病（甲狀腺、性腺、腦下垂體功能異常）
4. 肝功能異常（GOT、GPT 高於正常值兩倍以上）
5. 腎功能異常（serum creatinine 大於正常值 2.5 倍以上）
6. 懷孕、產後半年內，以及授乳中的婦女
7. 6 個月內有嚴重合併症如急性肝炎、心肌梗塞、腦中風、嚴重外傷、重大手術者
8. 對接受治療順從性不佳者經醫師評估不適合加入者。

(5)樣本數推估

70位可評之受試者，考慮有10-20%受試者可能退出臨床實驗，預估約有60位受試者參與本實驗。

(6) 主要評估項目

在進入試驗時、第四周及第八周做以下評估

1. 主要評估項目

- A. 代謝症候群比率，根據2005 國際糖尿病聯合會（International Diabetes Federation）定義：具有中心肥胖，再加上以下標準其中兩種以上者，即被定義為有代謝症候群：
 1. 腰圍：男 90 公分，女 80 公分
 2. 三酸甘油脂大於 150 毫克/公合。
 3. 男性高密度脂蛋白膽固醇低於 40 毫克/公合、女性低於 50 毫克/公合。
 4. 血壓大於等於 130/85 毫米汞柱。

5. 空腹血糖大於等於 100 毫克/公合。

- B. HOMA-IR、空腹血糖(sugar AC)、HbA1C
- C. 空腹血脂肪 (TG, Chol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C))

(7)次要評估項目

- A. 肥胖相關賀爾蒙insulin, leptin, ghrelin, adiponectin、HOMA-IR
- B. apoB100、apoA1、glucagon like peptide-1(7-36)、HSCRP
- C. 身體質量指數 (BMI)、腰圍 (WC)、腰臀比 (Waist-Hip-Ratio, WHR)、血壓、心跳
- D. 生活品質問卷 (SF12) 及WHO生活品質問卷(WHO-BREF-QOL)(附件一)
- E. 肝腎功能(ALT、AST、Cr)、CPK
- F. 中醫肥胖證型體質問卷

(8) 評估指標之測量方式

I. 身體質量指數 (BMI)

- A. 受測者緊著輕便衣物，雙手下垂，雙腳併攏，測量身高（公分至小數以下一位）及體重（公斤至小數以下一位）
- B. 依公式計算身體質量指數：身體質量指數＝體重（公斤）/身高（公尺）²

II. 腰臀圍之測量：受測者緊著輕便衣物，雙手下垂雙腳併攏，以標準皮尺在自然呼吸終期 (Ostlund et al., 1990)，測量腰圍及臀圍（公分至小數以下一位）。測量時受測者閉目，測量者為同一人，每次測量三次，取其平均值，測量之結果不讓受測者知道。

- A. 腰圍 (WC)：側面肋骨最下緣與前上腸骨脊中點水平線
- B. 臀圍：兩側股骨大轉子水平線
- C. 腰臀比 (Waist-Hip-Ratio, WHR)：腰圍/臀圍

III. 生活品質評估：本研究採用世界衛生組織 (WHO) 生活品質問卷台灣版 (SF12)，此問卷為世界衛生組織以及國際間評估生活品質時廣泛採用的問卷，為一般心理測驗工具。

IV. 血液檢查：所有血液檢查都使用標準化模式。抽血在上午八點至九點間完成，且受試者必須空腹超過8小時，來檢測受試者血中次要療效指標的濃度。

V. 血液檢查：triglyceride (TG)，Cholesterol (Chol)，high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)，low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)。

VI. insulin：血漿中的 insulin 濃度將使用放射性同位元素標識的免疫檢定法

- (Linco Research, Inc., St. Charles, MO, USA)。
- VII. Adiponectin: 部分全血樣本將在4°C 離心, 取1ml 的血漿急速冷凍 (-80°C) 來做荷爾蒙分析。血漿中adiponectin 的濃度將用放射性同位元素標識的免疫檢定儀器 (Linco Research, Inc., St. Charles, MO, USA)。這個儀器使用 double-antibody/ polyethylene glycol 技術, 利用 125I-labeled adiponectin以及一個多種類的adiponectin rabbit antiserium。
- VIII. Ghrelin: 血漿中ghrelin 濃度將使用放射性同位元素標識的免疫檢定法 (Linco Research, Inc., St. Charles, MO, USA), 以125I-labeled ghrelin 作為追蹤標的。這個分析方式測定的極限值為10ng/ml。
- IX. GLP-1: 血漿中GLP-1 濃度將使用放射性同位元素標識的免疫檢定法 (Linco Research, Inc., St. Charles, MO, USA), 以125I-labeled GLP-1 作為追蹤標的。
- X. ApoB100: 血漿中ApoB100 濃度將使用放射性同位元素標識的免疫檢定法 (Linco Research, Inc., St. Charles, MO, USA), 以125I-labeled ApoB100 作為追蹤標的。
- XI. ApoA1: 血漿中ApoA1 濃度將使用放射性同位元素標識的免疫檢定法 (Linco Research, Inc., St. Charles, MO, USA), 以125I-labeled ApoA1 作為追蹤標的。
- XII. GIP: 血漿中GIP 濃度將使用放射性同位元素標識的免疫檢定法 (Linco Research, Inc., St. Charles, MO, USA), 以125I-labeled GIP 作為追蹤標的。
- XIII. HSCRP
- XIV. 肥胖患者中醫體質量表

(9) 資料統計分析方式

- A. 資料分析母群體: 了解實驗目的並同意加入此觀察型試驗之所有患者
- B. 提早終止實驗、退出實驗、以及缺失資料之處理: 對於缺失資料之整理, 將採用 last-value-carried-forward (FOCF) 順序, 進行缺失資料的估算。
- C. 一般統計方法
2. 所有統計檢定將以雙邊 (two-side), 以顯著水準為0.05之方式執行。
 3. 所有信賴區間為95%信賴區間

(9) 基本資料分析方法

- 甲、針對連續變量, 將使用 parametric 或 nonparametric two-way ANOVA 來進行組間比較
- 乙、針對類別變量, 使用 Cochran-Mantel-Haenszel statistics for control 來進行組間比較。
- 丙、當比較其基本資料有差異時, 對於連續量變將使用 Generalized Estimating Equations 方法, 針對類別變量, 使用 Paired t-test 或 Generalized Estimating Equation。

(10) 評估指標分析方法

評估各種不同組別的身體質量指數 (BMI) 及腰圍、腰臀比、血壓、心跳及血脂肪、胰島素阻抗指數、肥胖相關賀爾蒙、生活品質有何差異，將使用 parametric 或 nonparametric two-way ANOVA 來進行組間比較。同時將以 independent t test 來檢定有特定證型與無特定證型組間在基本資料、比較其身體質量指數 (BMI) 及腰圍、腰臀比、血壓、心跳及血脂肪、胰島素阻抗指數、肥胖相關賀爾蒙、生活品質有何差異。同時並以不同證型的症狀積分對腰圍、身體質量指數、血脂肪做多線性迴歸 (multiple linear regression) 檢視哪個證型對於糖尿病患者合併肥胖及高血脂影響最大，同時以邏輯式迴歸檢驗不同證型對於糖尿病患者合併肥胖及高血脂的機率倍數大小

(11) 操作步驟

I. 經收案之受測者 → 病史詢問 → 基本資料填寫 → 基準點受試者資料收集

甲、測量：身體質量指數 (BMI)、腰圍 (WC)、腰臀比 (Waist-Hip-Ratio, WHR)

乙、填寫：MOS-SF12, WHOQOL, 肥胖中醫證型體質量表

丙、抽血 AC sugar, HbA1C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), TG, Chol, insulin, leptin, ghrelin, adiponectin、apoB100、apoA1、glucagon like peptide-1(7-36)、HSCRP、肝腎功能 (ALT、AST、Cr)、CPK

II. 隨機分為 A 組和 B 組，A 組先服用壽美降脂一號四周，B 組先服用安慰劑四周，

III. 四周結束後再次測量填寫問卷及抽血，A 組則改服用安慰劑四周，B 組則改服用壽美降脂一號四周

IV. 再接受實驗結束後評估

甲、測量：身體質量指數 (BMI)、腰圍 (WC)、腰臀比 (Waist-Hip-Ratio, WHR)

乙、填寫：MOS-SF12, WHOQOL, 肥胖中醫證型體質量表

丙、抽血：AC sugar, HbA1C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), TG, Chol, insulin, leptin, ghrelin, adiponectin、apoB100、apoA1、glucagon like peptide-1(7-36)、HSCRP、肝腎功能 (ALT、AST、Cr)、CPK

(12) 不良事件反應：

抽血過程可能產生血壓升高、出血、疼痛等不適感，若護理不當可能造成感染情形。一但有副作用產生，即停止試驗，嚴重的副作用會按照針刺危險處理流程緊急處理及進一步治療。另一方面，若在服用本藥物過程中出現肝腎功能異常 (GOT、GPT 超出兩倍以上；肌酸酐大於正常值 2.5 倍

以上)或 CPK 指數增高，或任何不適的狀況或未預期的不良反應，將會立即停藥，計畫主持醫師會將相關資料整理後，盡速通報人體試驗委員會及主管機關，並填寫不良事件回報單，整理相關資料並作案例編號，交給人體試驗委員會審查是否須提會討論。

(1) 不良反應事件 (adverse event)。

(2) 生命徵象檢查 (vital signs) 包括血壓、脈搏、身高及體重。

(3) 身體檢查、肝腎功能檢查、CPK 指數。

不良事件之定義：

Adverse Event	1	2	3	4	5
Anorexia	食欲降低，飲食習慣沒有改變	進食有改變，沒有顯著體重減輕或營養失調，有口服營養補充劑	顯著體重減輕或營養失調；有 IV 輸液、管灌或 TPN 治療	具威脅生命之後果	瀕死
Nausea	食欲降低，飲食習慣沒有改變	進食有改變，沒有顯著體重減輕或營養失調。有 <24hrs 的 IV 輸液	顯著體重減輕、不充分之熱量或液體攝取；有 >24hrs IV 輸液、管灌或 TPN 治療	具威脅生命之後果	瀕死
Diarrhea	每天解便超過平日次數，但 <4 次	每天解便超過平日 4-6 次，有 <24hrs 的 IV 輸液治療	每天解便 >6 次；有 >24hrs IV 輸液治療	具威脅生命之後果	瀕死
Vomiting	24 小時內 1-2 次	24 小時內 2-5 次，有 <24hrs 的 IV 輸液治療	24 小時內 >6 次；有 >24hrs IV 輸液或 TPN 治療	具威脅生命之後果	瀕死
Weight loss	比平時減少 5-10%，無治療介入	比平時減少 10%-20%，有營養治療介入	比平時減少 >20%，有 >24hrs IV 輸液、管灌或 TPN 治療	具威脅生命之後果	瀕死
Pain	沒有妨礙到日常功能之輕微疼痛	中度疼痛 (VAS5-7)，疼痛程度或止痛劑之使用影響到日常功能，但不影響 ADL	嚴重疼痛 (VAS>7)，疼痛程度或止痛劑劇烈影響 ADL	失能	瀕死
Hemorrhage, specified	輕微，不需輸血	不需輸血	需輸血	需較大之非選擇性介入	瀕死
Other GI symptoms	沒有妨礙到日常功能	明顯之不舒適，影響到日常功能，但不影響 ADL	需治療之介入，影響 ADL	具威脅生命之後果	瀕死

(13)研究架構

收案之患者，符合年齡 20 歲至 65 歲，第二型糖尿病病患>半年，且接受穩定(total daily dose 未變更 > 個月)的血糖藥物治療且 BMI $\geq$ 27，男性腰圍 $\geq$ 90 公分，女性 $\geq$ 80 公分，符合納入排除條件70位

填寫：基本資料、肥胖中醫證型體質量表、MOS-SF12，WHOQOL
測量：身體質量指數 (BMI)、腰圍 (WC)、腰臀比 (Waist-Hip-Ratio, WHR)
抽血：AC sugar, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), TG, Chol, insulin, leptin, ghrelin, adiponectin, apoB100、apoA1、glucagon like peptide-1(7-36)、HSCRP、肝腎功能(ALT、AST、Cr)、CPK

隨機分組

A 組 (壽美降脂一號紅麴膠囊-安慰劑組) (35人)

B 組 (安慰劑組-壽美降脂一號紅麴膠囊) (35人)

先給予紅麴膠囊 600mg，每日早晚服用，共服用四周後，抽血及填寫問卷並接受測量，再給予安慰劑以同樣劑量及服法給予四周，共計八周。

先給予安慰劑 600mg，每日早晚服用四周後，抽血及填寫問卷並接受測量，再給予紅麴膠囊 600mg，以同樣劑量及服法再給予四周，共計八周。

填寫：基本資料、肥胖中醫證型體質量表、MOS-SF12，WHOQOL
測量：身體質量指數 (BMI)、腰圍 (WC)、腰臀比 (Waist-Hip-Ratio, WHR)

A. 抽血：AC sugar、HbA1C、high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), TG, Chol, insulin, leptin, ghrelin, adiponectin, apoB100、apoA1、glucagon like

統計各項數據，以評估紅麴膠囊對於糖尿病患者降低代謝症候群比率及血脂肪及胰島素阻抗之療效和肥胖賀爾蒙變化、同時評估其安全性，另一方面評估不同證型的糖尿病患者在血脂肪及肥胖相關賀爾蒙的影響

(14) 其他

- i. 招募個案方式為由門診或資料中選出合適者，通知他們來參加。
- ii. 發放及服用壽美降脂一號膠囊方式為：二組 samples 外形完全相，以 code 編碼，並於獨立空間貯存，受試者做完基本資料之後（CASE REPORT FORM），給予受試者藥物。服用方式為早晚餐飯後半小時服用，連續八週。
- iii. 並於受試者回診時會詢問及紀錄其剩餘藥物量及服用情形，並將其紀錄在 CASE REPORT FORM 中
- iv. 評估生活品質為每次回診時填寫 SF12 問卷
- v. 抽血方式及時間為：
 1. 受試者在納入試驗前、接受四周藥物後及結束試驗後各抽血一次以比較服用「壽美降脂一號」之前後變化。
 2. 請受試者在抽血前一晚空腹，並於第二天早上依約定間前來抽血。
- 乙、檢體存放於-80°C 冷凍保存，最後再一併送檢。
- vi. 干擾因素控制分析：
 - i. 受試者之服藥情形(例：西藥服用種類等)、飲食狀況、生活習慣等等，於每月回診時，以 compliance 問卷紀錄，並加以分析研究。
- vii. 個人資料保護措施：
 1. 計畫執行項下所有人員均填寫「資訊安全保密切結書」各乙份。
 2. 資料填寫之相關紙本記錄、電子檔必須每日上鎖，由專人保管。
 3. 受試者以身分代碼顯示，出現姓名部分以「林 OO」顯示。
 4. 資料之謄打只限於上鎖之專用電腦，並由專人負責。
 5. 本計畫之受試者資料只用於本研究，不另做他途使用。

(15) 藥劑之製備、儲存與運送

1. 壽美降脂一號膠囊之製備
 - A. 壽美降脂一號膠囊(LipoCol Forte™)經中會字第88057924號公告，核定為新藥，由莊松榮製藥廠公司制備並提供，許可證如圖一。
 - B. 本試驗組壽美降脂一號含1.16% HMG-CoA inhibitor (0.95% lovastatin)，安慰劑以（糯米粉）成分做成。
 - C. 所有樣品經食品工業研究所及工研院分析，重金屬殘留都符合標準，檢驗報告，成份分析如圖二。

圖一

行政院衛生署藥品許可證 資審文件號碼:CM10010471 衛署藥製字第047152號																			
中文名稱: 壽美降脂一號膠囊 英文名稱: LipoCol Forte Capsules 類別: 本藥須由醫師處方使用 劑型: 膠囊劑 包裝種類: 4-1000粒塑膠瓶及10粒紅箔片X1-100片盒裝 處方: 每膠囊(600mg)中含有: 紅蠟..... 600 mg 0號深紅色膠囊... 1 粒 適應症: 高膽固醇血症, 高三酸甘油脂血症。 效能: 消食活血, 健脾降胃。 前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明 行政院衛生署署長 侯勝茂 發證日期 玖拾肆 年 季 月 季拾 有效日期 玖拾玖 年 季 月 季拾 <table><tr><td>核准</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>展延</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>至</td><td>100年3月31日</td><td>年 月 日</td><td>年 月 日</td></tr><tr><td>文號</td><td>0990001752</td><td></td><td></td></tr></table> ccmpA 000472				核准				展延				至	100年3月31日	年 月 日	年 月 日	文號	0990001752		
核准																			
展延																			
至	100年3月31日	年 月 日	年 月 日																
文號	0990001752																		
<table><tr><td>變更事項核准文號核准日期</td><td>變更事項核准文號核准日期</td><td>變更事項核准文號核准日期</td><td>變更事項核准文號核准日期</td></tr><tr><td>藥商名稱變更 為: 壽美藥品股份有限公司 097000530 0214</td><td>藥商名稱變更 為: 彥臣生技藥品股份有限公司 098000039 981012</td><td></td><td></td></tr></table>				變更事項核准文號核准日期	變更事項核准文號核准日期	變更事項核准文號核准日期	變更事項核准文號核准日期	藥商名稱變更 為: 壽美藥品股份有限公司 097000530 0214	藥商名稱變更 為: 彥臣生技藥品股份有限公司 098000039 981012										
變更事項核准文號核准日期	變更事項核准文號核准日期	變更事項核准文號核准日期	變更事項核准文號核准日期																
藥商名稱變更 為: 壽美藥品股份有限公司 097000530 0214	藥商名稱變更 為: 彥臣生技藥品股份有限公司 098000039 981012																		
限制項目: 新藥監視, 依本署 88 年 10 月 20 日衛署中會字第 88057924 號公告核定為新藥																			



Chuang Song Zong Pharmaceutical Co., Ltd Ligang Plant
No. 119-95, Sanhe Rd., Ligang Shiang,
Pingtung, Taiwan, R.O.C.
Tel: 886-8-7734343 Fax: 886-8-7734346

CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT : 壽美降脂一號膠囊 LipoCol Forte Capsules Manufacturing date : 2013/10/25
BATCH No. : SM001305 Expiry date : 2016/10/24
DOSAGE FORM : Capsules Date of analysis : 2013/11/08

DETERMINATION	SPECIFICATION	RESULT	TEST METHOD
Description	#0 Deep red color capsule, filling purple-red powder	Conform	Q08-SM001
Average Weight	700mg±10%	704.24mg	Q08-SM001
Weight variation	± 10%	Pass	Q08-SM001
Disintegration test	≤ 30 min	20'07"~27'17"	Q08-SM001
Loss On Drying	≤ 9.00%	3.77%	Ph.PRC 2010
Total Ash	≤ 5.00%	2.85%	Ph.PRC 2010
Acid-Insoluble Ash	≤ 2.00%	0.23%	Ph.PRC 2010
Dil. EtOH Extract	≥ 12.00%	24.86%	Ph.PRC 2005
H ₂ O Extract	≥ 10.00%	22.61%	Ph.PRC 2005
Heavy Metal Limit Test			ICP-OES, QL (mg/kg)
Arsenic (As)	< 1.0 mg/kg	ND	0.63
Coppers (Cu)	< 50.0 mg/kg	3.97 mg/kg	0.31
Lead (Pb)	< 5.0 mg/kg	<1.56 mg/kg	1.56
Mercury (Hg)	< 0.2 mg/kg	ND	0.06
Cadmium (Cd)	< 0.5 mg/kg	0.37 mg/kg	0.16
Pesticides Limit Test			Ph.Eur 6.
1. Total DDT	≤ 0.2ppm	ND	GC/MS/MS
2. Total BHC	≤ 0.2ppm	ND	GC/MS/MS
Microbial Limit Test			Ph.Eur 7.
Total Aerobic Microbial Count	≤ 10000 CFU/g	<10 CFU/g	Ph.Eur 2.6.12
<i>E. coli</i>	Absent in 1g	Negative	Ph.Eur 2.6.13
<i>Salmonella</i>	Absent in 10g	Negative	Ph.Eur 2.6.13
Identification			Q08-SM001
lovastatin		Positive	TLC
Assay			Q08-SM001
lovastatin	4.79~6.61mg/Cap.	5.84 mg/Cap.	HPLC
Citrinin Limit Test	< 1.0ppm	ND	LC/MS/MS, MDL(ppb) 4.0

Doc. No.: Q08-SM001-06 ; Version No.: 02

Chuang Song Zong Pharmaceutical Co., Ltd
Ligang Plant



Shu-Tuan Chiang
2013. 11. 11

Shu-Tuan Chiang

Manager of Q.A. Dept.

四、研究結果

本次實驗共有 85 位患者簽屬受試者同意書，進入實驗者為 70 位，其中 35 位為 A 組，35 位為 B 組；中間退出 14 位，A 組 6 位，原因有五位是因時間無法配合抽血，一位因血糖控制較差，故調整血糖藥而無法繼續參加；B 組退出 8 位，有四位因血糖控制不佳故退出，一位是因發生皮膚癢，懷疑是藥物過敏後退出，三位是時間無法配合，最後完成試驗者共有 56 位，A 組 29 位，其中有 26 位為女性，3 位為男性；B 組共 27 位，其中有 18 位女性，9 位男性，如流程圖一。

從基本資料來看(Table 1)，A 組平均年齡為 55.7 ± 7.0 ，B 組平均年齡為 54.9 ± 8.0 ，統計上並無顯著差異。A 組體重為 $70.5 \pm 10.3\text{kg}$ ，B 組則平均為 $75.1 \pm 13.8\text{kg}$ ，兩組比較也無顯著差異，其他不管在身體質量指數或者是腰圍部分也都沒有顯著差異。而在基本生化資料方面，兩組不管在肝腎功能，血糖、血脂部分如膽固醇、三酸甘油脂都無顯著差異，肥胖相關賀爾蒙如 adiponectin、ghrelin、leptin、脂化蛋白等也都無顯著差異。

從 Table 2 我們可以看到兩組的體重、身體質量指數或者是腰圍、臀圍在第一階段治療或是第二階段治療後的組間比較皆無顯著差異。但在腰臀圍比部分，A 組在第一階段的紅麴治療後，其腰臀圍比有顯著的比 B 組服用安慰劑一個月後還來的小(A 組 0.88 ± 0.05 ; B 組 0.91 ± 0.05 , $p=0.02$)；但是 B 組在第二階段經由紅麴治療一個月後，其腰臀圍比在兩組則又無顯著差別。而在組內比較部份，我們發現 B 組在第一階段服用完纖維素後，體重跟身體質量指數都顯著的下降($75.2 \pm 13.8\text{kg}$ to $74.8 \pm 13.7\text{kg}$, $p=0.04$; $29.5 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$ to $29.4 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$, $p=0.04$)但在服用紅麴階段則無顯著改變；而在 A 組，不管在第一階段服用紅麴或是第二階段服用安慰劑，體重與身體質量指數都無顯著改變。在腰臀圍部分，B 組可見在第一階段治療後，臀圍顯著下降，腰臀圍卻顯著上升，但

在經過第二階段紅麴膠囊治療後，腰臀圍則又顯著的下降，在 A 組則不管在第一或第二階段都無顯著差異。

在生化部分，飯前血糖不管 A 組或 B 組在組間或組內，在接受紅麴治療後或者接受安慰劑治療後，都無顯著差異。在總膽固醇部分，我們發現在第一階段時，A 組接受紅麴治療後相較於 B 組接受安慰劑治療後的總膽固醇顯著的較低(167.7 ± 24.8 mg/dL and 190.5 ± 32.2 mg/dL, $p=0.004$)，但是進入第二階段治療時，A 組服用安慰劑一個月後的總膽固醇相較於 B 組服用紅麴一個月的指數又顯著的較高(208.5 ± 31.3 mg/dL and 164.9 ± 32.6 mg/dL, $p<0.001$)。而在組內比較時，A 組在接受紅麴治療時，總膽固醇顯著的下降(195.2 ± 33.3 mg/dL to 167.7 ± 24.8 mg/dL, $P<0.001$)，但改回服用安慰劑治療後，總膽固醇又顯著的上升(167.7 ± 24.8 mg/dL to 208.5 ± 31.3 mg/dL, $p<0.001$)。在 B 組也可見到一樣的情況，在服用安慰劑時，總膽固醇無顯著變化，但在接受紅麴治療後，總膽固醇則顯著的降低(190.5 ± 32.2 to 164.9 ± 32.6 , $p<0.001$)。但在三酸甘油脂以及高密度脂蛋白部份，兩組不管在組間或組內都沒有顯著差異。而 A 組在接受紅麴治療後的低密度脂蛋白明顯低於 B 組服用安慰劑治療後的指數(107.8 ± 26.3 and 126.5 ± 31.9 mg/dL, $p=0.02$)；而當第二階段 A 組接受安慰劑治療，B 組接受紅麴治療後，A 組的低密度膽固醇卻顯著高於 B 組的數值(151.2 ± 32.3 and 106.8 ± 30.4 , $p<0.001$)。在組內比較時，A 組接受紅麴治療後低密度膽固醇顯著降低，但在接受安慰劑治療時，低密度膽固醇卻顯著升高；而在 B 組接受安慰劑治療後，低密度膽固醇無顯著變化，但在接受紅麴治療後，其低密度膽固醇也顯著的降低。

而在肥胖相關賀爾蒙部份，我們可以發現兩組在 insulin, HOMA-index, 或者是 adiponectin 不管在服用紅麴或安慰劑前後都無顯著變化。但可見 A 組在服用紅麴後組內的 ghrelin 有顯著的下降($p=0.05$)；而 A 組在服用完

紅麴再服用安慰劑後，其組內的 leptin 濃度也有顯著下降($P=0.04$);但組間比較時，ghrelin 和 leptin 則都無顯著差異。在 apolipoprotein A1 部分，則可見兩組在組間比較時，A 組服用紅麴後或者服用安慰劑階段後，其濃度都比 B 組來的高($P=0.02$)，雖然組內比較並無顯著。而 A 組在服用紅麴治療後，其組內 apolipoprotein B100 也顯著的下降($P=0.003$)，但在服用安慰劑後其濃度又顯著的上升($p<0.001$);在 B 組卻無此種現象。在組間比較則發現，A 組在服用安慰劑後的 apolipoprotein B100 濃度顯著的比 B 組服用紅麴後的指數還要來的高。

在 Table 3，比較服用紅麴後與服用安慰劑後的時期比較發現，在服用紅麴後其腰臀圍比顯著比服用安慰劑時期下降 0.05%($P=0.04$)，而其總膽固醇更是顯著下降 $12.8\pm14.1\%$ ($P<0.001$);而其三酸甘油脂也顯著下降 $10.0\pm25.2\%$ ($P<0.001$)，低密度脂蛋白更顯著下降 $15\pm21.7\%$ ($p<0.001$)。而在 apolipoprotein B100，也可見紅麴組顯著下降 $5.1\pm35.9\%$ ($p=0.001$)。

Table 4 可見在經過紅麴治療後，糖尿病患者的身體生活品質方面的分數提升，其他方面則無顯著變化；在服用安慰劑時，則各方面生活品質無顯著差異。

五、討論

在本次研究中，我們證實了紅麴膠囊可顯著改善糖尿病患者合併肥胖症的腰臀圍、總膽固醇、三酸甘油脂、跟低密度脂蛋白以降低其發展為代謝症候群的機率，而其機轉一部份可能透過改善糖尿病患者血中的 apolipoprotein B100 濃度以達到降低低密度脂蛋白的作用。

過去研究指出糖尿病合併血脂異常的機會達到 50% 左右，一部份是因為高胰島素血症及胰島素抗性，血中游離脂肪酸增加，使得富含三酸甘油酯的脂蛋白顆粒(triglyceride-rich lipoprotein particle，例

如極低密度脂蛋白)由肝臟製造增加，一部份原因是分解此顆粒的酶(例如脂蛋白脂解酶 lipoprotein lipase，簡稱 LPL)的功能因受胰島素抗性之影響而降低。使得極低密度脂蛋白與高密度脂蛋白間的三酸甘油酯及酯化膽固醇互相交換增加，高密度脂蛋白上的三酸甘油酯易受肝臟脂酶分解，降低了血中高密度脂蛋白膽固醇濃度。至於低密度脂蛋白膽固醇濃度雖然與非糖尿病患差不多，但其顆粒較小，密度較高，所以低密度脂蛋白顆粒總數較非糖尿病者多，加上長期高血糖使低密度脂蛋白上的表面蛋白 B 受糖化作用，容易被氧化，也容易被吞噬細胞吞噬形成泡沫細胞(foam cell)，沈積血管壁上[25]。在本實驗中，我們的患者也表現出此種特性，包含三酸甘油酯較高以及低密度脂蛋白較高，但是在高密度脂蛋白卻無降低。

過去已有多個實驗研究指出，紅麴含膽固醇合成酶抑制劑(HMG-Co A 還原酶抑制劑)，根據隨機臨床試驗證實紅麴相關製劑能降低膽固醇於肝細胞內合成，同時可有效降低高血脂患者體內膽固醇約 14.9%~23.7% 及降低低密度膽固醇約 21%~27.6%不等，另一方面也證實可有效降低高血脂患者的三酸甘油酯達 15.8%，同時也降低 apolipoproteinB 達 26.0%[18-19]。近日動物實驗也指出紅麴製劑在代謝症候群模型小鼠可有效降低脂肪肝、因肥胖引發的發炎反應、以及胰島素阻抗，甚至是心血管保護因子 adiponectin 也有顯著的提高，此作用可能是透過調節抑制 PPAR- γ gene 的活化表現以減少 adipose tissue 的分化以及抑制脂肪合成，同時也透過抑制患者食慾達成[20]。而在另一個動物實驗則是發現紅麴可有效改善由 streptozotocin 引發糖尿病的小鼠模型的血糖控制程度[21]，但是紅麴在臨床試驗上對於改善胰島素阻抗的證據卻沒有大型臨床試驗之支持，同時也無針對糖尿病合併肥胖患者族群的血脂肪做更深入的研究。而在本實驗中，紅麴並無如預期的改善糖尿病合併肥胖症的血糖或

者是胰島素阻抗程度，也沒有如預期改變其體重的作用，原因或許也跟我們服用的時間較短也有影響，未來或許需要更大規模以及更長時間的治療的研究來證實其對血糖以及減重的作用。但從我們實驗卻可發現經紅麴一個月的治療後，腰臀圍比卻有顯著的下降，在過去研究也指出，腰臀圍比相較於身體質量指數或血壓、血脂可更準確的預測其未來心血管疾病的發生率[26]。因此我們可合理的推測，當服用紅麴的時間拉長時，或許可降低糖尿病合併肥胖患者的心血管疾病發生率。

在血脂部分，服用紅麴一個月後顯著使得膽固醇、三酸甘油脂及低密度膽固醇降低。根據最近 NCEP-ATPIII 認為糖尿病的風險應視同已有冠心病，所以大多數糖連病人的 LDL-c 濃度應治療到小於 100 mg/dl。未達目標者 (> 100 mg/dl) 應考慮加強其行為治療及血糖控制 [27]。在我們的試驗結果中，雖然服用紅麴一個月後，LDL 尚未降到 100mg/dL 以下，但是根據過去研究[18]，再延長服用時間達兩個月，其降低的幅度更可達到 21~27.6%，因此可證實紅麴也可透過降低低密度膽固醇，改善糖尿病患者的代謝症候群以達到保護心血管的作用。

另一方面，我們發現當患者服用一個月紅麴後，下一個月停止服用時，其血脂包含膽固醇、低密度膽固醇就又回復到原本的數值，根據過去的紅麴在高血脂患者的臨床試驗[18]，其治療期間為兩個月，但是也無後續的追蹤抽血數值。而在我們試驗中，治療時間只有一個月就達到顯著的降血脂作用，但是要延長其降血脂作用，一部分可能還是需較長時間的服用達到改善胰島素抗性的作用，才能有效提高其因胰島素抗性而作用下降的脂蛋白分解酶活性，以達到長期降血脂的作用。

而在肥胖賀爾蒙部分，我們發現 A 組在服用完第一階段紅麴後 ghrelin 有顯著下降，在第二個月接受安慰劑治療後，其 leptin(瘦素)也顯著的下降。Ghrelin 乃是由胃黏膜細胞分泌的一種賀爾蒙，具有刺激攝食及減少脂肪的利用，影響體內血糖代謝及胰島素分泌等作用。而過去研究指出，

ghrelin 的濃度在糖尿病患者的血液濃度中是比正常人增加的[28]，而隨著 ghrelin 增加，發展為代謝症候群的機率也越高，所以從我們的實驗可發現，紅麴或許也可透過改善糖尿病患者的 ghrelin 濃度，以降低其發展為代謝症候群機率。但是另一方面，在 B 組服用紅麴時並無觀察到此種現象，從其基礎血糖及糖化血色素平均值來看，B 組的糖尿病程度也較嚴重，服用的平均控制血糖藥物也較多，因此紅麴降低 ghrelin 的作用或許也只能在輕症的糖尿病患者有如此效果。而 Leptin 的中文名稱為瘦素，過去研究證實，瘦素主要可作用於下丘腦受體，下調神經肽 Y 的分泌，抑制食欲，減少能量攝入，增加能量消耗，抑制脂肪合成而發揮維持體質量相對穩定的作用。但是後來發現越肥胖的患者血液中瘦素的濃度也越高，而其下視丘的瘦素濃度也越低，因此才發現瘦素抵抗這樣的現象導致肥胖的程度更加惡化[29]。而在我們的試驗中發現服用紅麴期間 leptin 雖然沒有顯著改變，但是在第二個月服用安慰劑時卻有顯著的下降，但在 B 組則不見此變化，推測或許紅麴膠囊也有改善 leptin resistance 的功能來達到保護心血管的功用，而其改善作用並非立即可見，須經過一段時間作用，只是在 B 組也不見此變化，或許也只有在輕症的糖尿病有此種作用。而在 apolipoprotein 部份，APO-A1 和 APO-B 分別是 HDL 和 LDL 的主要載脂蛋白，前者是防止發生血管病變的保護因子，後者則對血管病變起促進作用。根據過去研究指出，糖尿病患者血液中的 apo-A1 相較於一般人較低，而 apo-B 濃度則相較於一般人較高[30]。而在我們的實驗中可見經過紅麴治療後 apo-A1 的濃度有顯著的升高，而 apo-B 濃度有顯著的降低，這也跟過去在高血脂患者的紅麴試驗中的結果一致[18]。因此我們可以合理推測紅麴製劑一部份也透過降低 apo-B100 的濃度來達到保護糖尿病患者血管病變的作用。

在副作用方面，目前治療高血脂的西醫藥物所產生的副作用如肝功能上升或肌肉發炎導致 CPK 上升屢屢發生，而在我們試驗當中，並無患者有產生

顯著的不良藥物反應，在肝功能跟 CPK 也都在正常範圍內，退出試驗的患者中只有一例是因皮膚搔癢懷疑是藥物過敏反應，但在停藥後一周即自然痊癒，其他都是因血糖本身控制不佳或者因有事無法配合抽血退出，因此紅麴製劑應用在糖尿病合併肥胖患者是個耐受性良好、安全又有效降低血脂，保護心血管的藥物。

此實驗仍存在許多限制，第一、男女比例較為懸殊，因為女性在更年期後又更容易受賀爾蒙缺乏影響，加重高血脂的情況，因此未來可能需設計更多試驗針對男性或女性不同探討。第二、紅麴治療時間過短，由於此試驗為交叉實驗，因此在時間上又需要更長時間的追蹤，受限於經費以及患者遵從性的問題，故只讓患者服用一個月的紅麴。未來應設計延長服用時間至兩個月或三個月，並追蹤後續的血糖血脂變化。第三、交叉試驗中缺乏了 wash-out 的期間，由於經費及患者遵從性的問題，糖尿病患者也多排斥一個月連續抽兩次血，因此我們中間沒有 wash-out 的時間，因此 A 組在第二階段有些數據上的變化可能跟紅麴的作用時間較長有關係，未來在設計更大規模的實驗時應納入考量。

因此在這個實驗中我們證實了紅麴製劑可顯著改善糖尿病合併肥胖患者的腰臀圍、總膽固醇、三酸甘油脂、及低密度脂蛋白血中濃度，以降低他們發展為代謝症候群的機率，同時也達到保護心血管的作用。其機制可能一部分透過降低 ghrelin 濃度以及改善 leptin resistance 的作用；另一部分可能透過降低 apo-B100 的濃度來達到保護糖尿病患者血管病變的作用。其詳細機轉仍尚待更大規模的臨床試驗結果加以佐證，並追蹤其停藥後的血糖血脂變化。從以上結果，我們也可確定紅麴製劑對於糖尿病和病肥胖患者來說是一個安全且有效降低血脂，保護心血管的替代藥物。

六、參考文獻

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Brussels. Available at: <http://archive.diabetesatlas.org/content/previous-editions-idf-diabetes-atlas>
2. Jiang Y-D, et al., Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Taiwan: Analysis of the 2000e2009 Nationwide Health Insurance database, Journal of the Formosan Medical Association (2012) xx, 1-6
3. The Taiwan declaration on diabetes. Available : www.diabetes.org.tw/wddte_wdd4.jsp;
4. Wilding RT: Science, medicine and the future: Obesity treatment *BMJ* 1997;315(7114):997-1000
5. Lin CJ, Liu JT, Chang CH, Nowalk MP. Association of obesity and chronic diseases in Taiwan. *Asia Pac J Public Health* 2006;18:8–14.
6. Must A, Spadano J, Cokley EH, Field AE, Colditz AE, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523–1529.
7. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care*. 1979;2:154 –160.
8. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care*. 1979;2:154 –160.
9. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res*. 1985;15:41– 46.
10. 潘恆嘉, 黃國晉, 陳慶餘 “胰島素阻抗與代謝症候群”, 基層醫學, 21(10), p.273-277
11. West KM, Kalbfleish JM. Diabetes in Central America *Diabetes* 1970;19:656-63
12. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345(11):790-7
13. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282(16):1523-9
14. Pan WH, Flegal KM, Chang HY, Yeh WT, Yeh CJ, and Lee WC. Body mass index and obesity-related metabolic disorders in Taiwanese and US whites and blacks: implications for definitions of overweight and obesity for

- Asians. *Am J Clin Nutr* 2004;79:31–9.
15. Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes. A prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2000;23:465-71
 16. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285:2486-2497
 17. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;():.
 18. Lin CC, Li TC, Lai MM. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* rice in subjects with hyperlipidemia. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2005;153:679—86.
 19. Liu, Jianping, et al. "Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Chinese medicine* 1.1 (2006): 4.
 20. Fujimoto, Makoto, et al. "Study of the Effects of Monacolin K and Other Constituents of Red Yeast Rice on Obesity, Insulin-Resistance, Hyperlipidemia, and Nonalcoholic Steatohepatitis Using a Mouse Model of Metabolic Syndrome." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012 (2012).
 21. Verdich C, Toubro S, Buemann B, et al. Leptin levels are associated with fat oxidation and dietary-induced weight loss in obesity. *Obes Res* 2001;9:452–461.
 22. Diz-Chaves Y. Ghrelin, appetite regulation, and food reward: interaction with chronic stress. *Int J Pept*. 2011;2011:898450.
 23. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006 May;8(3):264-80.
 24. Weidong Xie, Yunan Zhao, and Yaou Zhang Traditional Chinese Medicines in Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2011, Article ID 726723, 13 page
 25. Gleissner, C. A., Sanders, J. M., Nadler, J., & Ley, K. (2008). Upregulation of aldose reductase during foam cell formation as possible link among diabetes, hyperlipidemia, and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular*

- biology*, 28(6), 1137-1143.
26. Welborn, T. A., Dhaliwal, S. S., & Bennett, S. A. (2003). Waist-hip ratio is the dominant risk factor predicting cardiovascular death in Australia. *Medical Journal of Australia*, 179(11/12), 580-585.
 27. Parris, E. S., Lawrence, D. B., Mohn, L. A., & Long, L. B. (2005). Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes care*, 28(3), 595-599.
 28. Wiedmer, P., Nogueiras, R., Broglio, F., D'Alessio, D., & Tschöp, M. H. (2007). Ghrelin, obesity and diabetes. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*, 3(10), 705-712.
 29. Levin, B.E. and A.A. Dunn-Meynell. Reduced central leptin sensitivity in rats with diet-induced obesity. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283: R941–R948, 2002.
 30. Lopes-Virella, M. F., Wohltmann, H. J., Mayfield, R. K., Loadholt, C. B., & Colwell, J. A. (1983). Effect of metabolic control on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein levels in 55 insulin-dependent diabetic patients: a longitudinal study. *Diabetes*, 32(1), 20-25.

Figure1. Trial Profile and Design

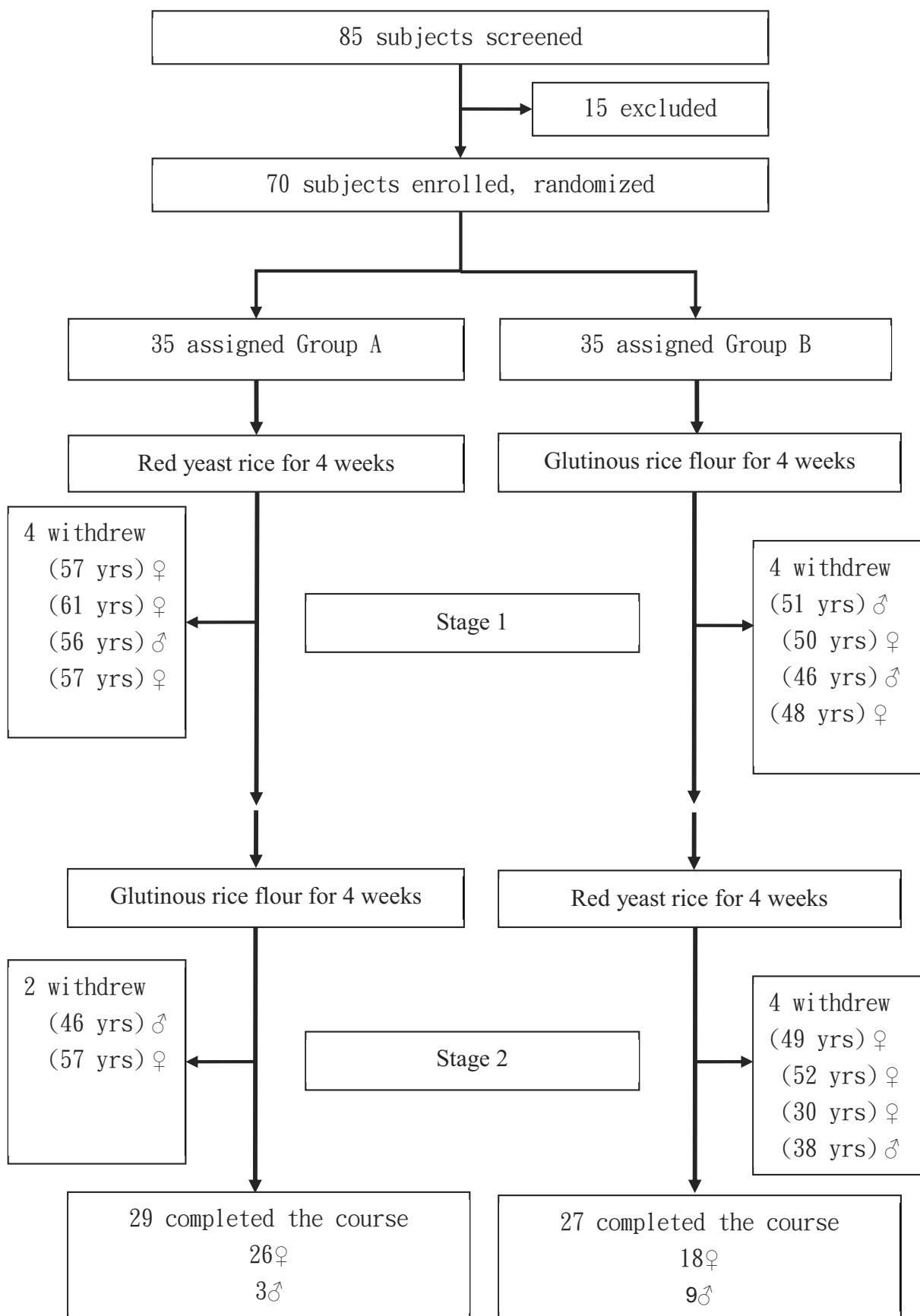


Table 1. Characteristics of Participants at Baseline

Characteristics	group A (n=29) mean (SD)	group B (n=27) mean (SD)	p value
Anthropometric data			
Age, yrs	55.7(7.0)	54.9(8.0)	0.69
Weight, kg	70.5(10.3)	75.1(13.8)	0.16
Height, cm	158.2(6.7)	159.3(7.9)	0.59
Body Mass Index, kg/m ²	28.2(3.7)	29.5(4.2)	0.21
Waist Circumference (WC), cm	92.8(6.6)	95.8(7.9)	0.13
Hip Circumference (HC), cm	105.5(6.9)	107.1(8.2)	0.43
Waist hip ratio	0.88(0.04)	0.90(0.05)	0.21
Biochemical data			
Creatinin	0.64(0.10)	0.72(0.18)	0.06
GPT	35.2(19.1)	32.3(14.5)	0.53
CPK	101.5(97.9)	89.2(55.6)	0.57
Fasting blood sugar, mg/dL	130.5(43.2)	144.9(57.2)	0.29
Glycohemoglobin, %	6.76(1.4)	7.28(2.08)	0.26
Total cholesterol, mg/dL	195.2(33.3)	187.1(33.8)	0.38
Triglyceride, mg/dL	170.2(74.2)	220.6(239.6)	0.29
High density lipoprotein, mg/dL	50.0(9.7)	45.9(15.0)	0.23
Low density lipoprotein, mg/dL	134.2(33.5)	123.6(29.2)	0.21
Hormone peptides			
Insulin, IU/L	13.5(5.0)	14.9(8.0)	0.53
HOMA-IR index (GLP)	95.9(80.2)	69.2(74.6)	0.29
Adiponectin, ug/mL	7078.8(1983.0)	6543.7(2951.1)	0.51
Ghrelin, pg/mL	666.9(544.5)	590.9(488.1)	0.65
Leptin, ng/mL	18.3(12.1)	15.8(13.3)	0.56
Apolipoprotein A1, mg/dL	166.0(32.4)	156.4(33.1)	0.37
Apolipoprotein B100, mg/dL	111.6(26.9)	106.1(21.6)	0.48

Table 2. Measurements at Different Stages and the Days after Intervention

measurments	stage	days	Group A n=29 mean (SD)	Group B n=27 mean (SD)	p-value
Weight, kg	1	0	70.5 (10.3)	75.2(13.8)	0.16
	2	-	70.5 (10.5)	74.8 (13.7)	0.19
	p-value for pair t-test		0.81	0.04*	
	2	-	70.5 (10.5)	74.8 (13.7)	0.19
	3	-	70.2(10.1)	74.9 (13.8)	0.15
	p-value for pair t-test		0.15	0.43	
Body Mass Index, kg/m ²	1	0	28.2(3.7)	29.5(4.2)	0.21
	2	-	28.2(3.7)	29.4(4.1)	0.25
	p-value for pair t-test		0.92	0.04*	
	2	-	28.2(3.7)	29.4(4.1)	0.25
	3	-	28.0(3.7)	28.2(7.0)	0.89
	p-value for pair t-test		0.21	0.31	
Waist Circumference (WC), cm	1	0	92.8(6.6)	95.8(7.9)	0.13
	2	-	92.8(8.1)	96.4(7.9)	0.09
	p-value for pair t-test		0.98	0.21	
	2	-	92.8(8.1)	96.4(7.9)	0.09
	3	-	92.8(6.3)	95.5(8.6)	0.19
	p-value for pair t-test		1.00	0.15	
Hip Circumference (HC), cm	1	0	105.5(6.9)	107.1(8.2)	0.43
	2	-	105.2(6.6)	105.8(8.5)	0.78
	p-value for pair t-test		0.58	0.01*	
	2	-	105.2(6.6)	105.8(8.5)	0.78
	3	-	104.9(6.1)	106.6(8.9)	0.41
	p-value for pair t-test		0.53	0.23	
Waist hip ratio	1	0	0.88(0.03)	0.90(0.05)	0.21
	2	-	0.88(0.05)	0.91(0.05)	0.02
	p-value for pair t-test		0.82	0.01	
	2	-	0.88(0.05)	0.91(0.05)	0.02
	3	-	0.88(0.03)	0.90(0.05)	0.29
	p-value for pair t-test		0.71	0.03	

measurments	stage	days	Group A n=29 mean (SD)	Group B n=27 mean (SD)	p-value
Fasting blood sugar , mg/dL	1	0	130.5(43.2)	144.9(57.2)	0.29
	2	-	136.2(45.1)	146.4(54.9)	0.45
p-value for pair t-test			0.23	0.71	
	2	-	136.2(45.1)	146.4(54.9)	0.45
	3	-	128.0(30.9)	151.2(59.8)	0.08
p-value for pair t-test			0.09	0.32	
Total cholesterol, mg/dL	1	0	195.2(33.3)	187.1(33.8)	0.37
	2	-	167.7(24.8)	190.5(32.2)	0.004*
p-value for pair t-test			<0.001**	0.35	
	2	-	167.7(24.8)	190.5(32.2)	0.004
	3	-	208.5(31.3)	164.9 (32.6)	<0.001**
p-value for pair t-test			<0.001**	<0.001**	
Triglyceride, mg/dL	1	0	170.2(74.2)	220.6(239.6)	0.29
	2	-	156.7(63.3)	247.3(346.6)	0.17
p-value for pair t-test			0.17	0.32	
	2	-	156.7(63.3)	247.3(346.6)	0.17
	3	-	168.0(77.7)	188.9(206.0)	0.62
p-value for pair t-test			0.29	0.06	
High density lipoprotein, mg/dL	1	0	50.0(9.7)	45.9(15.0)	0.23
	2	-	51.0(8.2)	46.9(16.1)	0.24
p-value for pair t-test			0.43	0.37	
	2	-	51.0(8.2)	46.9(16.1)	0.24
	3	-	52.5(10.4)	47.0(13.5)	0.10
p-value for pair t-test			0.47	0.92	
Low density lipoprotein, mg/dL	1	0	134.2(33.6)	123.6(29.2)	0.21
	2	-	107.8(26.3)	126.5(31.9)	0.02*
p-value for pair t-test			<0.001**	0.43	
	2	-	107.8(26.3)	126.5(31.9)	0.02
	3	-	151.2(32.3)	106.8(30.4)	<0.001**
p-value for pair t-test			<0.001**	<0.001**	

measurments	stage	days	Group A n=29 mean (SD)	Group B n=27 mean (SD)	p-value
Insulin, IU/L	1	0	13.5(5.0)	14.9(8.0)	0.53
	2	-	18.8(17.9)	16.9(10.6)	0.64
	p-value for pair t-test		0.15	0.31	
	2	-	18.8(17.9)	16.9(10.6)	0.64
	3	-	15.2(5.5)	17.0(8.6)	0.37
p-value for pair t-test			0.37	0.65	
HOMA-IR index (GLP)	1	0	95.9(80.2)	69.2(74.6)	0.29
	2	-	104.2(118.4)	91.2(87.0)	0.66
	p-value for pair t-test		0.55	0.44	
	2	-	104.2(118.4)	91.2(87.0)	0.66
	3	-	128.8(52.5)	118.9(78.3)	0.60
p-value for pair t-test			0.39	0.27	
Adiponectin, ug/mL	1	0	14.2(4.0)	13.1(5.9)	0.51
	2	-	12.8(4.2)	10.36(5.8)	0.09
	p-value for pair t-test		0.09	0.20	
	2	-	12.8(4.2)	10.36(5.8)	0.09
	3	-	12.4(4.7)	11.2(6.0)	0.42
p-value for pair t-test			0.46	0.47	
Ghrelin, pg/mL	1	0	666.9(544.5)	590.9(488.1)	0.65
	2	-	403.9(121.7)	490.0(263.5)	0.14
	p-value for pair t-test		0.05*	0.41	
	2	-	403.9(121.7)	490.0(263.5)	0.14
	3	-	454.5(157.3)	523.3(357.8)	0.38
p-value for pair t-test			0.17	0.66	
Leptin, ng/mL	1	0	18.3(12.1)	15.8(13.3)	0.56
	2	-	22.1(11.6)	17.3(13.2)	0.18
	p-value for pair t-test		0.23	0.60	
	2	-	22.1(11.6)	17.2(13.4)	
	3	-	17.7(10.5)	15.7(12.3)	0.53
p-value for pair t-test			0.04*	0.55	
Apolipoprotein A1, mg/dL	1	0	166.0(32.4)	156.4(33.1)	0.37
	2	-	176.8(23.3)	153.7(41.9)	0.02*
	p-value for pair t-test		0.11	0.22	
	2	-	176.8(23.3)	153.7(41.9)	0.02*
	3	-	177.0(26.2)	156.4(36.1)	0.02*

p-value for pair t-test			0.83	0.82	
Apolipoprotein B100, mg/dL	1	0	111.6(26.9)	106.1(21.6)	0.48
	2	-	90.0(23.6)	101.4(27.9)	0.12
p-value for pair t-test			0.003*	0.79	
	2	-	90.0(23.6)	101.4(27.9)	0.12
	3	-	129.2(26.4)	95.9(20.3)	<0.001**
p-value for pair t-test			<0.001**	0.17	
CPK	1		101.5(97.9)	89.2(55.6)	0.57
	2		98.5(82.3)	82.5(43.5)	0.69
			0.55	0.43	
	2		98.5(82.3)	82.5(43.5)	0.69
	3		95.7(87.3)	83.7(44.8)	0.48
			0.65	0.35	

Table 3. % Reductions in Outcomes of Red yeast rice and glutinous rice after 4 weeks of Treatment

n=56	Red yeast rice	Glutinous rice flour	
Cases reductions, %	mean (SD)	mean (SD)	p value
Weight, kg	-0.1 (1.2)	-0.4(1.5)	0.17
Body Mass Index, kg/m ²	-1.8(13.4)	-0.4(1.5)	0.43
Waist Circumference (WC), cm	-0.4(4.1)	0.5(4.8)	0.29
Hip Circumference (HC), cm	0.1(2.5)	-0.8(2.6)	0.07
Waist hip ratio	-0.5(4.3)	1.3(4.8)	0.04*
Fasting blood sugar , mg/dL	4.6(17.3)	-0.6(15.1)	0.09
Total cholesterol, mg/dL	-12.8(14.1)	14.6(18.2)	<0.001**
Triglyceride, mg/dL	-10.0(25.2)	12.8(36.7)	<0.001**
High density lipoprotein, mg/dL	2.9(13.0)	2.7(13.6)	0.93
Low density lipoprotein, mg/dL	-15.2(21.7)	25.1(33.9)	<0.001**
Insulin, IU/L	29.3(106.7)	1.4(30.6)	0.10
HOMA-IR index	370.8(774.7)	381.4(703.5)	0.95
Adiponectin, ug/mL	24.3(143.0)	-5.9(27.2)	0.18
Ghrelin, pg/mL	40.0(293.8)	13.5(48.6)	0.56
Leptin, ng/mL	42.8(135.0)	22.9(132.2)	0.49
Apolipoprotein A1, mg/dL	8.8(35.7)	2.3(15.2)	0.28
Apolipoprotein B100, mg/dL	-5.1(35.9)	21.1(34.0)	0.001**

Table 4 Quality of life score change after 4 week treatment

	Red yeast rice stage (n=56)			Glutinous rice flour stage (n=56)		
	Before treatment	After 4 weeks treatment		Before treatment	After 4 weeks treatment	
WHOQoL- BREF Scores	P-value			P-value		
Physical	62.26(15.28)	68.29(14.24)	0.019*	67.27(14.54)	69.54(15.79)	0.227
Psychological	74.97(14.23)	73.76(12.30)	0.387	71.32(17.85)	76.97(13.70)	0.059
Social	75.79(13.26)	75.44(11.64)	0.825	75.51(12.90)	76.97(10.87)	0.386
Environmental	76.50(12.43)	74.50(10.94)	0.223	76.92(11.64)	76.97(11.12)	0.98
SF-12 Scores						
PCS	46.99(5.67)	46.87(5.86)	0.879	46.30(7.88)	48.73(6.41)	0.081
MCS	44.70(9.86)	46.29(8.30)	0.246	45.02(9.99)	45.66(10.18)	0.665