

Metformin 治療第2型糖尿病患限制的探討

蕭淑華¹ 吳達仁²

國立成功大學醫學院附設醫院 藥劑部¹ 內科部內分泌新陳代謝科²

摘要

許多大型試驗的結果顯示，metformin除了降低血糖外，還有不增加體重、可預防大小血管併發症、及無低血糖風險等種種好處。根據目前歐美與我國各權威專科醫學會公布之第2型糖尿病治療指引，metformin一直是首選治療藥物。然而長久以來，與metformin相關的藥物不良反應(ADR)如乳酸中毒(lactic acidosis)一直是臨床人員的憂慮。既有仿單與醫療行政機構明定諸多使用限制，其中腎功能不全(男性血清肌酸酐(serum creatinine) ≥ 1.5 mg/dL、或女性血清肌酸酐 ≥ 1.4 mg/dL)更是明白數字規範。腎功能不全又是第2型糖尿病常見的併發症，是以metformin雖屬首選又具優越療效之治療藥物，也可能隨時因肌酸酐濃度稍許波動而被停用，病人也因而可能衍生血糖失控問題。審慎地檢討限制因素之臨床意義是必要的。尤其決定腎功能不全的數據與切點，才可以免除乳酸中毒的顧忌又兼顧血糖控制。分析現有針對metformin、腎功能、與乳酸中毒間關係之臨床實證研究，可以瞭解何以近年來權威學術團體對腎功能不全漸趨一致地以eGFR < 30 ml/min訂為不建議使用metformin的切點。年齡因素事實上重點也是在eGFR，而不是年齡數字規範。Metformin使用在心肺功能不全患者的研究仍有限，然而目前結果似乎也指向不須有過度嚴苛標準。

關鍵詞：二甲雙胍 (Metformin)
腎功能不全 (Renal insufficiency)
乳酸中毒 (Lactic acidosis)
第2型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus)

前言

Metformin在1920年代即被合成，當時已發現它有降血糖的功能。在接續的二十年，研究風潮轉移到了胰島素和sulfonylurea類藥物的開發，metformin暫時被遺忘了。直到1940年代晚期對metformin研究的興趣又重新點燃。在1957年，法國醫生Jean Sterne發表了第一篇metformin治療糖尿病的臨床研究。接著它陸續

在1958年被介紹到英國，1972年到加拿大，1979年到法國，而後盛行到全歐洲，但美國卻遲至1995年才核准其上市。它上市歷史在加拿大超過40年，在英國更超過50年。

根據英國國家健康與臨床卓越指引 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)¹、國際糖尿病聯盟 (International Diabetes Federation, IDF)²、與美國糖尿病學會 (American Diabetic Association, ADA) 與歐洲糖

尿病研究學會(European Association for the Study of Diabetes, EASD)所公佈的治療共識³、以及中華民國糖尿病學會公佈之糖尿病臨床照護指引中⁴，metformin均被列為第2型糖尿病人藥物治療的首選。然而臨床經常的困境卻是：因病患血清肌酸酐濃度一點超標[男性血清肌酸酐(serum creatinine) ≥ 1.5 mg/dL、或女性血清肌酸酐 ≥ 1.4 mg/dL]，醫藥人員寧可不用或隨時停用metformin以防可能的乳酸中毒(lactic acidosis)發生，既而也衍生病人常因而血糖控制惡化。目前各醫療單位均強調醫療正確性，意即依醫療行政法規與仿單。所以，上述困境與臨床醫師作為，也是目前的必然。

鑑於最近一些研究對已往metformin之疑慮漸有澄清，本文回顧當前學術研究現況，希望對形成醫療學術共識有些貢獻。期待日後醫療行政單位與藥廠仿單也有較一致性聲明，俾醫師、病患、與國家社會資源均得最大利益。

Metformin 的藥理及藥物不良反應 (Adverse Drug Reaction, ADR)

Metformin為一種雙胍類(biguanides)藥物。雙胍類藥物用於治療第2型糖尿病，主要作用為降低肝臟的糖質新生(gluconeogenesis)。其機轉為活化細胞內AMPK (AMP-activated protein kinase)。AMPK是一重要細胞代謝傳感器，細胞藉著AMPK的活化，啟動異化作用產生ATP，減少內臟脂肪及膽固醇的合成，並且抑制肝臟糖質新生。metformin可能是經由輕微和短暫的抑制線粒體呼吸鏈複合物I (mitochondrial respiratory chain complex I)，造成肝臟能量減少狀態，繼而激活AMPK^{5,6}。Metformin另有增加肝臟與週邊肌肉組織對胰島素的敏感性與降低腸道對葡萄糖的吸收的作用。由於metformin並不直接作用於胰臟 β 細胞，因此在單獨使用時，造成低血糖的風險相當低。

Metformin生體可用率約50%-60%，並主要在小腸被吸收。它血漿蛋白結合不高，口服給藥的最大血漿濃度約在2小時後，通常達到Cmax為1-2 mcg/mL。Metformin不經改變於尿中排出，且不經過肝臟代謝或膽汁排泄。口服

投予後，約90%被吸收的藥物在最初24小時內經由腎臟途徑排出，血漿清除半衰期約為6小時，然而對於腎臟功能不佳的病人而言，其排除半衰期也會隨之延長⁷。

Metformin最常見的藥物不良反應(ADR)為腸胃不適：會有噁心、腹瀉、腹部不適、脹氣、食慾不振等腸胃副作用，發生機率在低劑量metformin用藥約有5%，在大劑量則約有20~30%。其他ADR還有血中維生素B12的濃度下降等。造成臨床的困擾的主要ADR是「乳酸中毒」的風險。因為乳酸中毒的死亡率約高達50%⁸，因此在臨床上受到很大的關注。

雙胍類藥物與乳酸代謝

乳酸是身體無氧呼吸的代謝產物，在體內產生的乳酸可由三種途徑排除：腎臟排泄、糖質新生、與氧化代謝。經由腎臟代謝僅貢獻所有乳酸代謝的10-20%；因腎臟排泄閾達6 - 10 mM，會經由腎臟排泄途徑更可說只是極少部份；體內大多乳酸代謝仍經糖質新生與氧化作用。臨床上組織灌流不足和缺氧均會導致乳酸中毒，為臨床常見代謝性酸中毒之一。Phenformin與metformin同屬雙胍類藥物。Phenformin治療會促使乳酸進入血漿和增加血漿乳酸濃度，它也會抑制乳酸氧化作用與損害乳酸之氧化磷酸化作用，並且增加由肌肉釋放的乳酸。但metformin在結構與藥物動力學方面，與phenformin有差異。在對乳酸的代謝與轉化方面，metformin與phenformin的藥理表現更大不相同。metformin與粒腺體細胞膜的附著性較差、抑制電子傳遞鏈與葡萄糖氧化的作用較低，少干擾細胞乳酸的氧化磷酸化作用。在學理上，metformin造成乳酸中毒的風險似乎比phenformin要低⁹。

根據metformin 2009版藥品仿單，腎功能不全患者(男性血清肌酸酐(serum creatinine) ≥ 1.5 mg/dL、或女性血清肌酸酐 ≥ 1.4 mg/dL)或隨時可具致腎功能劇變的情況，如：休克、心肌梗塞、敗血症等列為metformin的使用禁忌¹⁰。另外提警告(Warnings)與注意(Precautions)事項，也列入年齡大於80歲、血管內注

射含碘顯影劑、接受手術等隨時可導致腎功能劇變之警告狀況。其他同列禁忌症者尚有對 metformin 過敏者與急慢性代謝性酸中毒等情況。由於 90% 左右的 metformin 由腎臟排除，對於腎臟功能不全的患者¹¹，升高的 metformin 血中濃度，可能使堆積的乳酸轉化代謝不足，發生「乳酸中毒」的可能性就會增加。

查考 metformin 使用規範中之「女性血清肌酸酐大於 1.4 mg/dL 和男性血清肌酸酐大於 1.5 mg/dL」禁忌使用，這是基於「以每日 3g 劑量的 metformin 達穩定狀態下，要在 24-48 小時內腎臟可輕易排除 metformin 的能力」所估算出¹²。事實上，腎臟能夠從容排除 3g 的 metformin 的能力，肌酸酐濃度是可以上推至 1.8~2.0 mg/dL¹²。但當時選擇將切點設得較低，以女性 1.4 mg/dL 和男性 1.5 mg/dL，是為加寬安全邊緣範圍，以進一步降低部分病患可能使用 metformin 後，卻未定期監測腎臟功能所產生不經意的風險¹²。

Metformin 造成乳酸中毒文獻分析

Misbin 等學者依據 1995 年 5 月到 1996 年 6 月間 FDA 接到的 metformin 相關之乳酸中毒案通報，整理出確診 47 例 metformin 相關之乳酸中毒的病例，對照當時約百萬人使用，估計其發生率約每十萬人年 5 例⁸。當時仿單也依這些案例臨床特徵列為禁忌症。

Stades 等學者研究自 1966 年至 1999 年所有與 metformin 相關之乳酸中毒的案例報告。發現這些案例都至少擁有一個以上可能造成乳酸中毒的危險因子，案例體內的乳酸濃度與死亡率均和 metformin 濃度無關聯性，而且血漿中肌酸酐 (serum creatinine) 與體內乳酸濃度、metformin 濃度、以及死亡率也不相關¹³。此結果與 Lalau 等學者之研究結論「metformin 相關之乳酸中毒之預後與體內乳酸濃度或 metformin 濃度無關聯性」是一致的¹¹。

Bodmer 等學者於 2008 年利用英國一般執業研究資料庫 (U.K.-based General Practice Research Database) 所進行的巢式病例對照研究 (Nested Case-Control Study)¹⁴，在 50,048 名第 2 型糖尿病患者中，僅 6 名被發現在使用降血糖藥物時產生

乳酸中毒，其中所有人都有至少一個以上可能導致乳酸中毒的危險因子。據此數據則乳酸中毒的發病率為以 metformin 治療者每 10 萬人-年約為 3.3 例；以磺醯尿素類藥物治療者每 10 萬人-年約為 4.8 案件。此觀察性研究導出的結論是：乳酸中毒的出現的主要決定因素是病人潛藏的疾病而非是特定的藥物處理。

2010 年 Salpeter 等學者所發表的研究¹⁵共收錄了 347 件研究 (含 209 篇比較性研究與 138 篇世代研究)，共比較一組 70,490 metformin 使用人-年與另一組 55,451 非 metformin 使用人-年，結果兩組均無任何一例死亡或未死亡的乳酸中毒案例。若以布阿松 (Poisson) 統計法推算真實的乳酸中毒發生率上限，則使用 metformin 的發生率為每十萬人-年中 4.3 個案例，而未使用 metformin 的發生率則為每十萬人-年中有 5.4 個案例。分析其中有作乳酸濃度的研究，發現未使用 metformin 的試驗者體內乳酸濃度或乳酸濃度的淨改變量，均與使用 metformin 者無顯著的差異。作者結論根據研究報告總結：目前並無法證實 metformin 比起其他降血糖藥，會增加產生乳酸中毒的風險或是增加體內的乳酸濃度。

2012 年 BMJ 發表大型的觀察性研究¹⁶：在瑞典共收錄 51,675 位第 2 型糖尿病患者，平均追蹤 4 年，研究 metformin 療法與其他降血糖藥物相比之療效與安全性，其中子研究結果顯示：在腎功能不全的患者 (eGFR 介於 30-60 ml/min/1.73 m²) 中，metformin 與胰島素或其他降血糖藥物相比，並沒增加乳酸中毒的風險。

另外，心臟衰竭已經不再被認為是使用 metformin 的絕對禁忌症。甚至對併有心衰竭且患有第 2 型糖尿病的患者，metformin 可能是唯一不會造成風險的藥物^{17,18}。2007 年 Eurich 等學者對患有心衰竭的第 2 型糖尿病人所做的系統性回顧分析¹⁸，metformin 不論與胰島素或 sulfonylurea 類藥物比較，均可降低全死因的死亡率。2013 年 Eurich 等學者再發表的觀察性研究的系統性回顧，納入 9 個世代研究共包括 34,000 名患者，整體證據顯示在併有心衰竭之第 2 型糖尿病的患者，metformin 與其他降血糖藥物治療的同樣安全。metformin 的使用可以降

低總死亡率。metformin應該被認為是治療合併心衰竭之第2型糖尿病患者的首選藥物¹⁹。心臟功能不全在加拿大已經從禁忌症中刪除，值得我們後續關切²⁰。此外，美國老人醫學會雖然對老人併腎臟功能不全時不建議使用metformin，但其對老人主要在強調腎臟功能監測，而不提及年齡超過80歲之限制²¹。

Rachmani 2002年所發表的研究中²²，納入了393位血清肌酸酐濃度介於1.47 mg/dL至2.48 mg/dL的第2型糖尿病人，其中含266位有冠狀動脈疾病、94位有心衰竭、91位有慢性阻塞性肺病(COPD)。所有人在試驗開始前均已使用metformin，開始進行試驗後，其中一半的個案被隨機分派至停止使用metformin的組別，另外一半則繼續使用。結果發現，在追蹤的四年內，停止使用metformin的實驗組在身體質量指數(Body mass index, BMI)以及糖化血色素(hemoglobin A1c)均高於持續使用metformin的對照組。兩組個案體內的乳酸濃度也沒有差異，亦沒有任何乳酸中毒的個案。乳酸的濃度被發現只與BMI和血清肌酸酐濃度成關連。而在大小血管併發症與總死亡率的部份，在兩組之間也沒有任何的差異。因此，作者認為當病人的血清肌酸酐濃度維持穩定，即使已超出建議範圍，仍舊沒有足夠的證據支持必須停止metformin的使用²²。

臨床治療指引建議之比較

即使許多研究指出metformin與乳酸中毒之間可能不存在直接的關係，但在臨床上，仍可能因共病症與metformin一同作用而增加乳酸堆積的風險。如何兼顧療效與安全性，是臨床治療的重要課題。2012年美國糖尿病學會(ADA)與歐洲糖尿病研究學會(EASD)之共識聲明引用Cochrane Database分析結果與其他研究說明：若病人之eGFR ≥ 30 ml/min，metformin的使用是安全的，而沒有再提血清肌酸酐值²。美國糖尿病專家們呼籲FDA應更新目前的臨床處方指引，而改以英國國家健康與臨床卓越指引(National Institute for Health and Clinical Excellence)以及澳洲和加拿大糖尿病學會所建議的

eGFR值為參考¹²。他們建議eGFR介於60-45 ml/min/1.73M²的患者，可繼續或者開始使用metformin；eGFR介於45-30 ml/min/1.73M²者，應減少metformin的劑量50% 或使用最大劑量的一半，並每3個月密切監測腎功能；eGFR小於30 ml/min/1.73M²者應停止使用。若預期eGFR可能大幅波動時，應格外的謹慎使用。台灣鄰近的日本也是建議eGFR值作參考，禁用切點也是eGFR 小於30 ml/min/1.73M²，而調整劑量狀況也切在45 ml/min/1.73M²。過去一般要求預期近日執行含顯影劑之檢查，應停止用metformin數天，後續追蹤eGFR未惡化再回復原來之metformin治療。然而根據2010年Radiology雜誌的建議是：只要執行檢查當天早上停用metformin至48小時腎功能回穩後即可恢復使用²³。

國內糖尿病學會公佈的2013年糖尿病整合指引綱要中²⁴，均建議為避免發生乳酸中毒，病人合併肝、腎、心臟功能不全時，不建議使用metformin。男性血清肌酸酐濃度 ≥ 1.5 mg/dL 或女性血清肌酸酐 ≥ 1.4 mg/dL、或估計的腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 30 ml/min、年齡超過80歲、和接受顯影劑檢查的病人，都不建議開始使用metformin^{4,24}。惟在2012年版的治療指引有列等級：證據等級是屬低的，但建議強度屬強烈建議。證據與建議明白地揭示學術研究與臨床醫療現況間的差異⁴。

有鑑於過量使用metformin自殺而發生乳酸中毒的案例：有文獻報告健康年輕女性刻意服用100克metformin，3小時後產生乳酸中毒²⁵。另根據仿單內記載metformin超高劑量(含50克以上)，32%病例發生乳酸中毒¹⁰。所以metformin過量與乳酸中毒之關係，仍不能忽視。

以下建議中華民國糖尿病學會改版治療指引時，腎功能之限制或許以「eGFR ≥ 30 ml/min 且持續追蹤穩定」為可以使用metformin之基本原則；視eGFR $<$ 或 > 45 ml/min為調整劑量的切點。以「若逢可能引起腎功能驟變之狀況時(如：脫水、嚴重感染、休克、血管內注射含碘顯影劑等)，或組織血氧不足之狀況時，宜暫時停止使用。待狀況改善穩定後再定處

方。」為謹慎處方之註記。

仿單修訂是會隨學術上的闡明或醫療行政法規而改版，當然步調一定較緩慢。事實上述年齡與顯影劑方面，在仿單已修改至與學術研究較一致，惟腎功能不全部分，目前台灣仿單仍明訂以男性血清肌酸酐濃度 ≥ 1.5 mg/dL或女性血清肌酸酐 ≥ 1.4 mg/dL為禁忌症。既稱禁忌症，執行醫療業務自然須據此保守地依循。期待日後仿單或醫療行政法規能朝「以eGFR < 30 ml/min為禁忌症，追蹤腎功能變化作為特別注意事項」的方向進行修訂。

結語

近年來臨床研究指出，metformin在許多「metformin相關乳酸中毒」事件中的角色，須被重新評估，各種共病症才是導致乳酸中毒的主因。臨床上以病人之eGFR ≥ 30 ml/min作規範，有實證證明可以安全地使用metformin。鑑於輕中度腎功能不全病患占第2型糖尿病患者很大的比率，希望確保metformin治療安全的情況下，eGFR ≥ 30 ml/min的糖尿病患，似應有以metformin治療之權利。

參考文獻

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes (update). CG66. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2008: 13-4.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-79.
- International Diabetes Federation (IDF) Clinical Guidelines Task Force. New Global Guideline for Type 2 Diabetes 2012: 55-7.
- 中華民國糖尿病學會。2012糖尿病臨床照護指引。初版。台北，2012，45-6。
- Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167-74.
- Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, Hardie DG. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. *Diabetes* 2002; 51: 2420-5.
- Philbrick AM, Ernst ME, McDanel DL, Ross MB, Moores KG. Metformin use in renal dysfunction: is a serum creatinine threshold appropriate? *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 2017-23.
- Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338: 265-6.
- Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 550-4.
- Bristol-Myers Squibb. Glucophage (metformin) package insert. Princeton, NJ; 2009 Jan.
- Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 1995; 18: 779-84.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431-7.
- Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med* 2004; 255: 179-87.
- Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycaemia. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086-91.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD002967.
- Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012; 2: e001076. pii: e001076. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001076.
- Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010; 53: 2546-53.
- Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335:497.
- Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 395-402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162.
- Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Changes in labelling for metformin use in patients with type 2 diabetes and heart failure: documented safety outweighs theoretical risks. *Open Medicine* 2011; 5: 33-4.
- Sue Kirkman M, Briscoe VJ, Clark N, et al. Consensus Development Conference on Diabetes and Older Adults. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 2342-56.
- Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes

- mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 428.
23. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic Review of Current Guidelines and their Evidence Base on Risk of Lactic Acidosis after Administration of Contrast Medium for Patients receiving Metformin. *Radiology* 2010; 254: 261-69.
24. 中華民國糖尿病學會。2013年糖尿病整合指引綱要。初版。台北, 2013.
25. Basturk T, Balkan B, Aytekin M, Unsal A, Alagol A. Lactic acidosis due to metformin overdose. What treatment should be? a case report and review of the literature. *BANTAO J* 2009; 7: 44-6.

Restriction of Metformin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Shu-Hwa Hsiao¹, and Ta-Jen Wu²

¹Department of Pharmacy and ²Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan

Many large-scale clinical studies demonstrated that metformin therapy had the beneficial effects of lowering blood sugar and preventing micro- and macrovascular complications. In addition, it had no risk of body weight gain and hypoglycemia. According to the current guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus, metformin has been the first-line treatment of choice. However, metformin-associated lactic acidosis has long been a clinical concern. Both package insert of the manufacture and medical administrative bodies list many conditions as restrictions for metformin use. Of the restrictions, renal insufficiency (serum creatinine concentration ≥ 1.5 mg / dL for males, or ≥ 1.4 mg / dL for female) is the most well known. Under the condition of renal dysfunction, most clinicians would like to follow this regulation at the cost of glycemic control. Since renal insufficiency is a common complication in type 2 diabetes, metformin may be withdrawn at any time during the therapy. Thereafter, the new problem of poor glycemic control followed. Determining a critical level for renal insufficiency is very practical to avoid risk of lactic acidosis and get the benefits of metabolic control. Reviewing study about metformin-associated lactic acidosis and renal function, most academic associations or societies consistently suggest eGFR <30 ml / min as the cut-off level that metformin should not be used. In elderly with type 2 diabetes, the key factor is eGFR value rather than the age itself. Although research about metformin use in patients with cardiac or pulmonary insufficiency is still limited, the recent data favor to relax these restrictions. (*J Intern Med Taiwan* 2014; 25: 1-6)