

การเปลี่ยนแปลงภาวะดีต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี

และผู้ป่วยเอชไอวีในช่วงระยะเวลา 6 เดือน



นายศราวุฒิ มากลั่น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

6 MONTHS FOLLOW UP OF INSULIN RESISTANCE IN HIV WITH HEPATITIS-C
CO-INFECTION AND HIV WITHOUT HEPATITIS C INFECTION.

Mr. Sarawoot Marklon



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเปลี่ยนแปลงภาวะดีต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ เอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีและผู้ป่วยเอชไอวีในช่วง ระยะเวลา 6 เดือน
โดย	นายศราวุฒิ มากล้ำ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ นายแพทย์ โอบาส พุทธเจริญ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ แพทย์หญิง อัญชลี อวิหิงสานนท์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภากาศ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ นายแพทย์ โอบาส พุทธเจริญ)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ แพทย์หญิง อัญชลี อวิหิงสานนท์)
.....กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน)
.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(นายแพทย์ วีรวัฒน์ มโนสุทธิ)

ศราวฤทธิ มากกลิ่น : การเปลี่ยนแปลงภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีและผู้ป่วยเอชไอวีในช่วงระยะเวลา 6 เดือน. (6 MONTHS FOLLOW UP OF INSULIN RESISTANCE IN HIV WITH HEPATITIS-C CO-INFECTION AND HIV WITHOUT HEPATITIS C INFECTION) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. นพ. โอบาส พุทธเจริญ, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม:อ. พญ. อัญชลี อวิหิงสานนท์, 41 หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีในช่วงระยะเวลา 6เดือน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

วิธีดำเนินการ: ประชากรที่ศึกษาคือผู้ป่วยเอชไอวีและ/หรือผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี จาก The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration.(HIVNAT) จากการศึกษา NCT 00411983 ที่ยังมีการตรวจติดตามในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2556 - มิถุนายน พ.ศ. 2556 รวม 57 คน ทำการเก็บข้อมูลระดับอินซูลินในเลือด (mU/L) และระดับน้ำตาล (mg/dL) นำมาคำนวณภาวะดื้อต่ออินซูลินโดยใช้ HOMA- IR score และทำการเก็บข้อมูลซ้ำที่ 6 เดือน รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ยและค่ากลางตามกลุ่มประชากรที่ศึกษาคือผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวโดยเลือกประชากรที่มีเพศ อายุ และค่าเม็ดเลือดชนิด CD4 ใกล้เคียงกัน นำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงภาวะดื้อต่ออินซูลินที่ 6 เดือน และปัจจัยที่ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของการดื้อต่ออินซูลิน

ผลการศึกษา: จำนวนประชากรที่ศึกษารวม 77 รายมาจากผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 44 คนและผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 51 คน ค่า HOMA-IR ตั้งต้นในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 1.82 (SD = 0.97) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเท่ากับ 1.59 (SD = 1.04) ที่ 6 เดือนพบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 39 คน ค่า HOMA-IR ที่ 6 เดือนเท่ากับ 1.95 (SD = 1.18) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวี 38 คน ค่า HOMA-IR ที่ 6 เดือนเท่ากับ 1.93 (SD = 1.0) ทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ย HOMA-IR 21 คน คิดเป็นร้อยละ 55.3 และ 28 คน คิดเป็นร้อยละ 73.7 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.043$ ปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของ HOMA-IR คือการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาล ($p < 0.01$) มี odd ratio = 12.95 การเคยได้รับยา Protease inhibitor ร่วมด้วย ($p=0.027$) มี odd ratio เท่ากับ 0.258 และ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย ($p=0.022$) มี odd ratio เท่ากับ 0.265

สรุปผลการศึกษา: จำนวนการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินโดยการใช้ค่า HOMA-IR ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีในช่วงระยะเวลา 6เดือน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ในขณะที่ การเคยได้รับยาด้านไวรัสสูตรที่มี Protease inhibitor ร่วมด้วยหรือการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยเป็นปัจจัยที่ช่วยลดความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญ

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ปีการศึกษา 2556

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

5574162030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: HIV/HCV COINFECTION / INSULIN RESISTANCE / DIABETIC MELLITUS / LIPID METABOLISM / HOMA-IR

SARAWOOT MARKLON: 6 MONTHS FOLLOW UP OF INSULIN RESISTANCE IN HIV WITH HEPATITIS-C CO-INFECTION AND HIV WITHOUT HEPATITIS C INFECTION. ADVISOR: OPASS PUTCHAROEN, M.D., CO-ADVISOR: ANCHALEE AVIHINGSANON, M.D., 41 pp.

Objective: To study the incidence of insulin resistance by HOMA-IR in patients infected with HIV and hepatitis C in the past 6 months compared with patients HIV infection without hepatitis C

Methods: Study population was patients with HIV and / or hepatitis C patients from The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration. (HIVNAT) NCT 00411983 study also monitored during January 2556 - June 2556. Total 57 patients were collected insulin level (mU / L) and fasting plasma glucose (mg / dL) which were calculated insulin resistance by using HOMA-IR score. Data were re-collected at next 6 months, reported as the mean and median demographic study of patients with infections of HIV with HCV compared with patients who were infected with HIV that matching by gender, age, and the CD4 level. Then analyzed the correlation of insulin resistance changing at next 6 months and risk factors affecting the increase of insulin resistance .

Result: The study population included 77 cases of patients. Co-infection with HIV and hepatitis C were 44 patients and HIV only were 51 patients. The HOMA-IR results in co-infection with HIV and hepatitis C group was 1.82 (SD = 0.97) and in HIV only group was 1.59 (SD = 1.04). At next 6 months, co-infection with HIV and hepatitis C group only was 39 people, the HOMA-IR at 6 months was 1.95 (SD = 1.18) and HIV only group was 38, the HOMA-IR at 6 months was 1.93 (SD = 1.0). The number of patients in mean HOMA-IR increased group in co-infection with HIV and hepatitis C group were 21 patients, representing 55.3 % and hepatitis C group only were 28 patients, representing 73.7 % with statistical significant by $p = 0.043$. Risk factors that contribute to the increase in HOMA-IR is an increase in glucose levels ($p < 0.01$) with odd ratio = 12.95, Protease inhibitor used ($p = 0.027$) with odd ratio of 0.258 and infection with hepatitis C ($p = 0.022$) with odd ratio of 0.265.

Conclusion: The occurrence of insulin resistance by using the HOMA-IR in Co-infection with HIV and hepatitis C during a period of 6 months compared HIV only is significantly different by statistic. It was found that the increase of glucose as a risk factor , while use of protease inhibitor and hepatitis C coinfection was associated with reduces the risk of increased insulin resistance.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2013

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในงานวิจัยนี้ให้สำเร็จลุล่วงสมความตั้งใจผู้มีรายนามดังต่อไปนี้ที่ได้ช่วยเหลือให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี โดยเฉพาะบุคคลเหล่านี้ที่ให้ความกรุณามาโดยตลอด

1. อาจารย์นายแพทย์ โอบาส พุทธเจริญ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ อาจารย์ประจำหน่วยโรคติดเชื้อที่ให้คำแนะนำ และข้อมูลเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยโดยมาตลอด

2. อาจารย์แพทย์หญิงอัญชลี อวิหิงสานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ให้คำแนะนำ ข้อมูลและแนวคิดของการศึกษาวิจัยผู้ป่วยเอชไอวีจากคลินิกนิรนาม

3. นายแพทย์ วีรวัฒน์ มโนสุทธิ กรรมการวิจัยร่วม และแพทย์ประจำโรงพยาบาลโรงพยาบาลบำราศนราดูร

4. คุณฉวัลย์ เม็งไทสง พี่เจ้าหน้าที่คลินิกนิรนาม และนักสถิติที่ช่วยติดต่อประสานงานช่วยเหลืองานวิจัยมาตลอด

5. คุณนภัสนันท์ เหล่าพรายนาค และพี่เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการที่ช่วยเก็บตัวอย่างเลือด

6. อาจารย์ประจำหน่วยโรคติดเชื้อทุกท่าน

8. แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยาทุกท่าน

9. ผู้ป่วยทุกท่านที่อนุญาตให้ใช้ตัวอย่างเลือดในการวิจัย

10. ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่มอบเงินทุนสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์ให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ท้ายสุดผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา-มารดา และพี่น้องที่เป็นผู้สนับสนุนช่วยเหลือและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

สารบัญ

หน้า

กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญแผนภาพ.....	ฉุ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฅ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	4
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	5
1.4 สมมุติฐาน.....	5
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
1.6 ปัญหาทางจริยธรรม.....	6
1.7 ข้อยกเว้นของการวิจัย.....	6
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	6
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการแก้ไข.....	6
1.10 การบริหารงานวิจัย และตารางการปฏิบัติงาน.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	12
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	12
3.2 ระเบียบการวิจัย.....	12
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	13
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	14
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	15
3.6 การดำเนินการวิจัย (Intervention).....	16

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	17
บทที่ 4 รายงานผลการวิจัย	18
4.1 คุณสมบัติของประชากรในการศึกษา	18
4.2 การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นหลังระยะเวลา 6 เดือน	27
ปัจจัยเสี่ยง.....	31
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	33
รายการอ้างอิง.....	37
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	42



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ตารางการบริหารงานวิจัย และตารางการปฏิบัติงาน	6
ตารางที่ 2 แสดงลักษณะพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา	23
ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลการศึกษาที่ 6 เดือน	30
ตารางที่ 4 แสดงค่าสถิติของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะต่ออิมมูโนในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี	31



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญแผนภาพ

	หน้า
แผนภาพที่ 1 แสดงพยาธิวิทยาของการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี ⁽⁶⁾	2
แผนภาพที่ 2 แสดงพยาธิวิทยาของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีต่อภาวะดื้อต่ออินซูลิน	3
แผนภาพที่ 3 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย	5
แผนภาพที่ 4 แสดงรายละเอียดผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา	19
แผนภาพที่ 5 แสดงสัดส่วนของสาเหตุของการติดเชื้อเอชไอวีในประชากรที่ศึกษา	20
แผนภาพที่ 6 แสดงสัดส่วนการยาในกลุ่ม NNRTIs และ protease inhibitor ในการศึกษา	21
แผนภาพที่ 7 แสดงสัดส่วนของ HCV genotype	22
แผนภาพที่ 8 แสดงสัดส่วนของค่า fibroscan แบ่งตาม Metavir score ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี	26
แผนภาพที่ 9 แสดงผลของยาต้านไวรัสกลุ่มต่างๆ ต่อระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือด หลังจากได้รับยาต้านไวรัส (indinavir, n= 16; saquinavir, n=2; or ritonavir, n=2) or lamivudine (n=9) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านทั้งสองตัว (control, n=12)	34
แผนภาพที่ 10 แสดงผลของยา indinavir เมื่อเทียบกับ lopinavir/ritonavir ต่อระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือดในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเอชไอวีหลังได้รับยาสี่สัปดาห์	35

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี HOMA-IR เพิ่มขึ้นที่ 6 เดือน.....	28
---	----



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

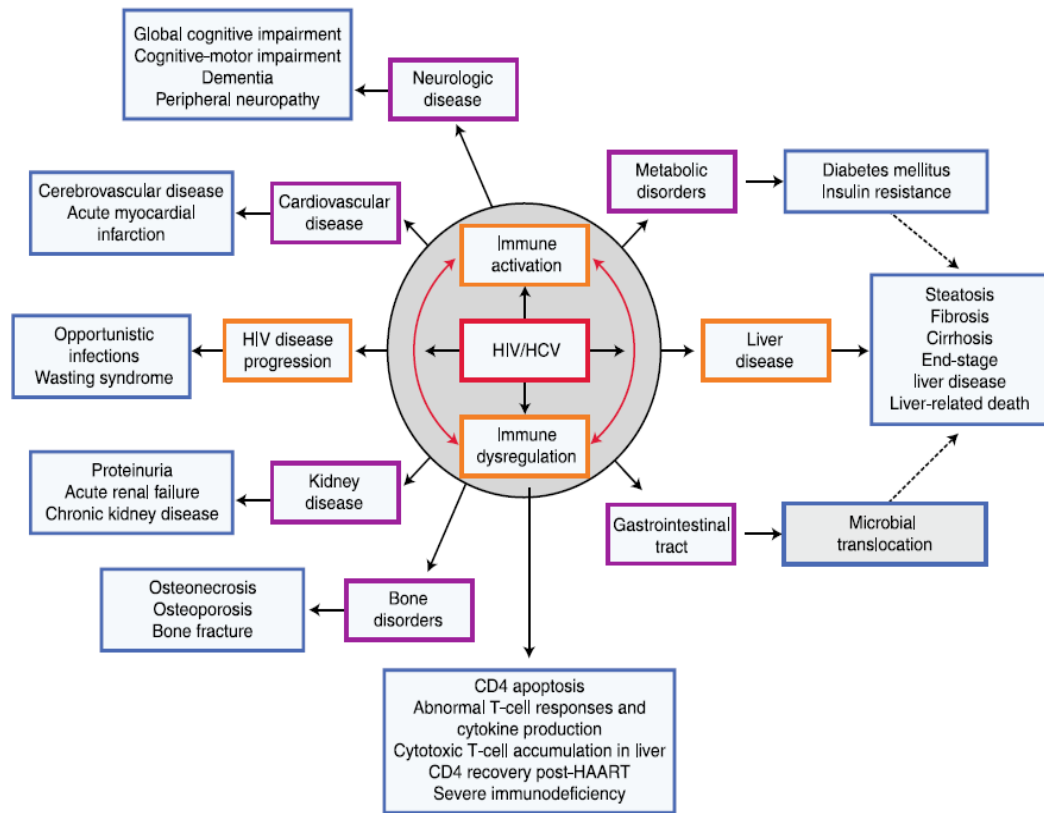
ปัจจุบันประมาณการว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ถึง 33 ล้านคนทั่วโลก⁽¹⁾ โดยรูปแบบของการติดเชื้อหลักนั้นผ่านทางเพศสัมพันธ์ การใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน รวมไปถึงทางเลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือด ซึ่งเป็นการติดต่อเช่นเดียวกับไวรัสตับอักเสบบีและซี ในขณะที่การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นประมาณการว่ามีกว่า 180 ล้านคนทั่วโลก โดยพบว่าเป็นปัญหาสำคัญซึ่งก่อให้เกิดภาวะตับอักเสบริ่ง ตับแข็ง รวมไปถึงมะเร็งตับ และยังเป็นข้อบ่งชี้ลำดับต้นๆ ของการปลูกถ่ายตับในประเทศแถบตะวันตก⁽²⁾

อุบัติการณ์ของการพบการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวี และไวรัสตับอักเสบบี สำหรับประเทศในแถบยุโรปพบการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมากกว่าเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี⁽³⁾ ซึ่งเคยมีรายงานไว้สูงถึงร้อยละ 45 ของผู้ป่วยเอชไอวีทั้งหมดในประเทศแถบยุโรปใต้⁽⁴⁾ ล่าสุดพบว่าการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวี และไวรัสตับอักเสบบีมีอยู่ประมาณ 4 ถึง 5 ล้านคนในประเทศแถบยุโรปตะวันตก ในส่วนของประเทศไทยพบว่ามีผู้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีในคิดเป็นร้อยละ 8.4⁽⁵⁾

รูปแบบของการติดเชื้อนั้น ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีพบว่าส่วนใหญ่ติดต่อผ่านทาง การใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน (IDU) ถึงร้อยละ 72-95 กลุ่มชายรักชาย (MSM) ร้อยละ 1-12 และในกลุ่มติดต่อทางเพศสัมพันธ์ชายหญิง (heterosexual) ร้อยละ 9-27⁽⁶⁾ สำหรับในกลุ่มที่ไม่พบการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยนั้น ก็ยังพบว่าส่วนใหญ่ติดต่อกันผ่านการ ใช้เข็มฉีดยามากกว่าร้อยละ 45⁽²⁾

เนื่องจากความก้าวหน้าของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสทำให้ลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยลงไปได้มากเมื่อเทียบกับในอดีต ซึ่งเดิมสาเหตุของการเสียชีวิตส่วนใหญ่นั้นมาจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ปัจจุบันปัญหาในผู้ป่วยที่รับการรักษามาเป็นเวลานานพบว่าการเสียชีวิตจากการติดเชื้อฉวยโอกาสดังเช่นในอดีตลดน้อยลงมาก มีการเสียชีวิตมากขึ้นมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น⁽⁷⁾ พบว่าความสัมพันธ์ของภาวะน้ำตาลผิดปกติ และ

แผนภาพที่ 1 แสดงพยาธิวิทยาของการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี⁽⁶⁾



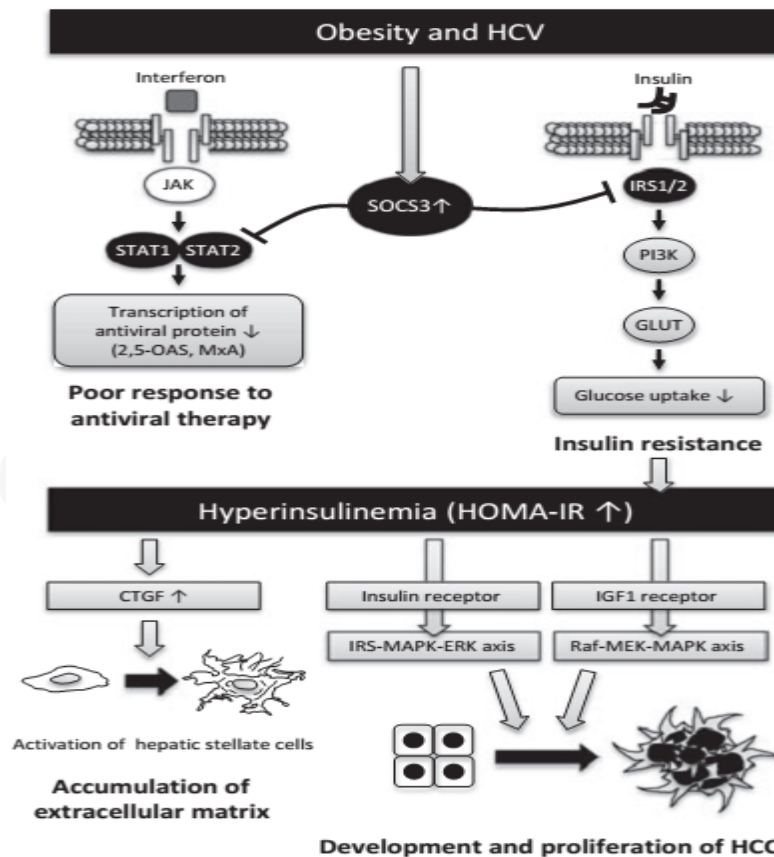
ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม ล้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี⁽⁷⁻⁹⁾ ซึ่งก่อให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น

นอกจากนั้น การติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบียังส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยเอง มีการพยากรณ์โรคที่แย่งและอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น⁽¹⁰⁾ ในส่วนของไวรัสตับอักเสบบีเองนั้น พบว่ามีความผิดปกติของตับ การตอบสนองต่อการรักษาที่ลดลง การเสียชีวิตจากความผิดปกติของตับที่สูงขึ้น นอกจากนี้การติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบียังส่งผลกระทบต่อความผิดปกติอื่นๆ ตามมาอีก⁽⁶⁾ ซึ่งอธิบายผ่านกระบวนการการเกิดความผิดปกติจากทั้งตัวเชื้อไวรัสทั้งเอชไอวีและตับอักเสบบีเองและความผิดปกติผ่านความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ดังที่แสดงในแผนภาพที่ 1 ปัจจุบันเชื่อว่าความผิดปกตินั้นส่งผลกระทบต่ออวัยวะหลายส่วนของร่างกาย เช่น ระบบประสาท ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ ระบบการขับถ่ายปัสสาวะ และในส่วนของความผิดปกติของน้ำตาลที่เกิดขึ้นนั้น พบว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในส่วนของระบบการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิกและฮอร์โมนนั้นส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดและการดื้อต่ออินซูลิน นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในส่วนของระบบทางเดินอาหาร และระบบการทำงานของตับ ส่งผลให้เกิดการทำงานของตับแย่งมากกว่าที่เกิดในภาวะตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียว

ภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบรวมด้วยนั้น สามารถส่งผลกระทบต่อเปลี่ยนแปลงของโรคในส่วนของไวรัสตับอักเสบล่า การศึกษาในปัจจุบันหลาย ๆ การศึกษา แสดงถึงผลเสียของภาวะดื้อต่ออินซูลินที่พบในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบล่า หรือเอชไอวีเอง เช่น การเกิดการอักเสบของตับที่มากขึ้น ภาวะพังผืดในตับ (liver fibrosis) ไขมันสะสมในตับที่มากขึ้น (hepatic steatosis)^(11, 12) การตอบสนองต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบล่า⁽¹³⁾ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคที่แย่ง รวมถึงอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น

พยาธิสภาพของไวรัสตับอักเสบล่าที่ส่งผลกระทบต่อภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยไวรัสเอชไอวีที่มีการติดเชื้อตับอักเสบล่านั้นเชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นการทำงานของ SOCS-3 อันเกิดจากเชื้อไวรัสตับอักเสบล่าซึ่งก่อให้เกิดการยับยั้งการกระตุ้นการสร้างผ่าน STAT1/2 pathway และ IRS1/2 ส่งผลให้เกิดการดื้อต่ออินซูลินมากขึ้น ทำให้เกิดพังผืดในตับมากขึ้นผ่าน IRS-MAPK-ERK axis และอินซูลินที่เหลื่อมมากขึ้นมาจับกับ insulin-like growth factor-1 กระตุ้นการเกิดมะเร็งในตับผ่าน Raf-Mek-MAPK axis⁽¹⁴⁾ ดังแสดงในแผนภาพที่ 2 นอกจากนี้ การกระตุ้นการทำงานของ SOCS-3 ยังส่งผลกระทบต่อ การตอบสนองต่อการรักษาด้วย interferon ที่ลดลงด้วย

แผนภาพที่ 2 แสดงพยาธิวิทยาของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบล่าต่อภาวะดื้อต่ออินซูลิน



HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; IRS, insulin receptor substrate; MAPK, mitogen-activated protein kinase.

ปัจจัยเสี่ยงในของภาวะดื้อต่ออินซูลินที่เกิดขึ้นนั้น จากหลายๆการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่พบไวรัสตับอักเสบรวมด้วยที่มีข้อมูลคือ⁽¹⁵⁻²⁰⁾

- ระยะเวลาของการติดเชื้อทั้งไวรัสตับอักเสบรวมและเอชไอวี
- ปริมาณของเชื้อไวรัสในกระแสเลือดทั้งไวรัสตับอักเสบรวมและเอชไอวี
- ชนิดของเชื้อไวรัสตับอักเสบรวม
- ภาวะตับแข็ง
- อายุที่มากกว่า 30 ปี
- โรคอ้วน
- ประวัติโรคเบาหวานในครอบครัว
- เชื้อชาติ
- ยาบางชนิดที่ได้รับขณะได้รับการรักษา เช่น Antiretroviral drug โดยเฉพาะกลุ่ม protease inhibitor, interferon, pentamidine และ megestrol เป็นต้น

การวัดภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่พบไวรัสตับอักเสบรวมด้วยนั้น ปัจจุบันนิยมใช้การตรวจระดับอินซูลินในเลือด และระดับน้ำตาลในเลือด นำมาคำนวณค่า HOMA-IR ซึ่งมีข้อดีคือ สะดวก รวดเร็ว วิธีการทำไม่ยุ่งยาก และข้อมูลมีการศึกษาอย่างแพร่หลายโดยข้อมูลส่วนใหญ่เป็นการศึกษาของข้อมูลในต่างประเทศ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ที่เก็บข้อมูลของภาวะดื้อต่ออินซูลิน ในกลุ่มผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบรวม เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น รวมถึงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน การเปลี่ยนแปลงระดับค่าของน้ำตาลในเลือดและค่าการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ของระดับไขมันในเลือดในประชากรชาวไทยเพื่อนำมาใช้ในการดูแลผู้ป่วยต่อไป

1.2 คำถามของการวิจัย

- คำถามหลัก (Primary research question)

จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบรวมในช่วงระยะเวลา 6 เดือนเพิ่มมากขึ้นมากกว่าในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่พบไวรัสตับอักเสบรวมด้วยหรือไม่

- คำถามรอง (Secondary research question)
- การเปลี่ยนแปลงค่าของน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ร่วมกับไวรัสตับอักเสบรวม

ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน

- ความชุกของภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยเอชไอวี และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของเชื้อเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบรวมในไทย

- ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะดื้อต่ออินซูลิน ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือดในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่พบไวรัสตับอักเสบบีในช่วงระยะเวลา 6 เดือน
3. เพื่อศึกษาความชุกของภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยเอชไอวี และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีในประเทศไทย
4. เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะดื้อต่ออินซูลิน ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน

1.4 สมมติฐาน

จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนเพิ่มมากขึ้นมากกว่าในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่พบไวรัสตับอักเสบบีหรือไม่

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

แผนภาพที่ 3 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย

$$\text{HOMA-IR} = \text{Fasting plasma glucose (mg/dL)} \times \text{Insulin level (uU/mL)} / 405$$

ปัจจัยที่ส่งผลต่อค่า HOMA-IR ในการศึกษาครั้งนี้ น่าจะมีผลมาจาก

ปัจจัยภายนอก อันมีผลเนื่องมาจากผู้ป่วย

- เวลาในการงดน้ำและอาหารก่อนการตรวจเลือดของผู้ป่วย
- อาหารที่ทานช่วงก่อนตรวจเลือด

ปัจจัยภายนอก อันมีผลจากวิธีการตรวจเลือดวัดระดับ insulin level และ fasting plasma glucose

- ระยะเวลาในการเก็บตัวอย่างเลือด
- การเก็บตัวอย่างเลือด
- เทคนิคและอุปกรณ์ รวมถึงชุดน้ำยาในการตรวจ

1.6 ปัญหาทางจริยธรรม

ครอบคลุมหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อ ได้แก่

- หลักความเคารพในบุคคล (respect for person) คือ ไม่มีการเปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย รวมถึงรักษาความลับของผู้ป่วยเป็นสำคัญ
- หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)
- หลักความยุติธรรม (Justice) คือมีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน

1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย

- ปัจจัยเรื่องระยะเวลาที่คาดว่าจะได้รับเชื้อเอชไอวีหรือไวรัสตับอักเสบบีอาจทำได้ยาก เพราะอาศัยประวัติที่คาดว่าน่าจะได้รับเชื้อ แต่ผู้ป่วยบางรายมีประวัติใช้ยาเสพติดเข้าเส้นเป็นเวลานาน ทำให้ไม่ทราบที่ติดในช่วงเวลาใด
- Compliance ของการรักษาในผู้ป่วยแต่ละคน ไม่สามารถประเมินออกมาได้ชัดเจนซึ่งส่งผลต่อการรักษา
- ระยะเวลาของการศึกษาที่ 6 เดือน อาจทำให้เห็นการเปลี่ยนแปลงที่ไม่มากพอ

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

1. ทราบถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลและค่าทางเมตาบอลิซึมในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เพื่อนำมาประเมินได้ว่าควรติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างไรรวมถึงหาระยะเวลาที่เหมาะสมในการตรวจติดตามได้
2. ทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อระดับน้ำตาลและค่าทางเมตาบอลิซึมในผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่ม

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการแก้ไข

อาจไม่สามารถตามผู้ป่วยกลับมาตรวจติดตามได้ทั้งหมดโดยวิธีการแก้ไขอาจต้องมีค่าตอบแทนซึ่งถือเป็นค่าเดินทางให้แก่ผู้ป่วย

1.10 การบริหารงานวิจัย และตารางการปฏิบัติงาน

ตารางที่ 1 ตารางการบริหารงานวิจัย และตารางการปฏิบัติงาน

แผนการดำเนินการ	2555						2556												
	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ทบทวนวรรณกรรม																			
การศึกษาเตรียมงาน																			
รวบรวมข้อมูล																			
วิเคราะห์ข้อมูล																			
สรุปและเขียนรายงาน																			
รายงานผล																			

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

อินซูลินเป็นฮอร์โมนสำคัญในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) คือภาวะที่มีการใช้อินซูลินมากขึ้นกว่าปกติเพื่อให้ระดับน้ำตาลกลับมาอยู่ในระดับปกติ ซึ่งอาจรวมหมายถึงอินซูลินที่ร่างกายสร้างเองหรือ อินซูลินที่ได้จากนอกร่างกาย⁽²¹⁾ การวัดระดับอินซูลินในเลือดนั้น มีวิธีการตรวจหลายวิธี วิธีการตรวจที่เป็นมาตรฐานอ้างอิงคือ hyperinsulinemic euglycemic clamp หรือวิธีอื่น ๆ เช่น insulin suppression test หรือ oral glucose tolerance test (OGTT) เป็นต้น ซึ่งทำได้ยากและต้องใช้เวลาในการตรวจ รวมถึงการเตรียมผู้ป่วยซึ่งทำได้ยาก การวัดภาวะดื้อต่ออินซูลินโดยการใช้ HOMA-IR (homeostatic model assessment insulin resistance) ปัจจุบันมีการใช้อย่างแพร่หลาย อาศัยระดับอินซูลินและค่าของระดับน้ำตาลในเลือดเพื่อบอกถึงการทำงานของเบต้าเซลล์ในตับอ่อนซึ่งนำมาใช้ตั้งแต่ปี 1985 อธิบายผ่านการทำงานย้อนกลับเป็นวัฏจักรของระดับน้ำตาลในเลือดผ่านการสร้างจากตับและผ่านการหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อนโดยการศึกษาของ D R Matthews และคณะ และปรับปรุงค่าในปี 1996 โดยมีปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อระดับการตรวจวัดค่า เช่น การเก็บตัวอย่างเลือด ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกที่เกิดขึ้น ค่าที่ตรวจได้จากเครื่องมือที่ต่างชนิดกันยังมีความหลากหลาย และยาบางชนิดเช่นยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ปัจจุบันมีการศึกษา มากกว่า 500 การศึกษาที่นำค่า HOMA-IR มาใช้เพื่อวัดระดับของภาวะดื้อต่ออินซูลิน และการทำงานของเบต้าเซลล์⁽²²⁾ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (Insulin resistance, IR) ในประชากรปกติ นั้น ในประเทศไทยมีการศึกษาของ Do และคณะศึกษาภาวะดื้อต่ออินซูลินในประชากรชาวไทย โดยใช้ค่า HOMA-IR ที่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยพบว่ามีค่าเท่ากับ 1.56 และ 1.64 ในเพศชายและหญิงตามลำดับ แต่ไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีหรือในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับ อับติการณ์ที่มีข้อมูลนั้นมาจากการศึกษาของ Squillace และคณะซึ่งพบอุบัติการณ์ในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับร้อยละ 47.7 และในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่มีไวรัสตับอักเสบบีอยู่ที่ร้อยละ 32 โดยใช้ค่า HOMA-IR > 3.8 ในการบอกภาวะดื้อต่ออินซูลินซึ่งมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การศึกษาของ Squillace และคณะ⁽²⁰⁾ ทำการศึกษาแบบเฉพาะช่วงเวลา (Cross section study) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยเอชไอวี 1,041 ราย ซึ่ง 373 รายมีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบีและพบว่ามีค่า HOMA-IR มากกว่า 3.8 ในกลุ่มที่มีการตรวจพบแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบีนั้นมากกว่าในกลุ่มที่ไม่พบแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบีอย่างมีนัยสำคัญเท่ากับร้อยละ 47.7 และ 32.7 ตามลำดับ

($p < 0.0001$) และเมื่อดูถึงปัจจัยต่างๆ ที่ส่งผลให้พบภาวะดื้อต่ออินซูลินคือ การที่มีระดับแอลดีแอลหรือไตรกลีเซอไรด์ที่สูง การดื่มสุรา การขาดการออกกำลังกาย ปริมาณ CD-4 ที่สูงขึ้น สัดส่วนของเอวและสะโพกที่สูง และการตรวจพบแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบี

ข้อมูลในทางระบาดวิทยานั้น พบว่าจากข้อมูลการศึกษาของ Palacios และคณะ⁽²³⁾ ทำการศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวี โดยเป็นการศึกษาวินิจฉัยเชิงพรรณนา เก็บข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วยในสเปนเริ่มตั้งแต่ มิถุนายน 2002 ร่วมกับเก็บข้อมูลไปข้างหน้าจนถึงมิถุนายน 2003 เพื่อดูข้อมูลในผู้ป่วยที่ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสจนถึงที่ 48 สัปดาห์หลังการรักษาพบว่า ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 120 ราย เมื่อเลือกใช้ HOMA-IR > 3.8 พบว่าการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินเมื่อติดตามการรักษาไป 48 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 13) โดยที่ 5 ราย (ร้อยละ 3.6) พบว่าเป็นเบาหวาน ปัจจัยที่ส่งผลในผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินคือไวรัสตับอักเสบบี (β -coefficient 5.22, 95%CI 1.3-20.33; $p=0.01$) และการได้รับ indinavir (β -coefficient 5.45, 95%CI 1.3-22.8; $p=0.02$) ปัจจัยที่พบร่วมกับเบาหวานคือ BMI ที่สูง (β -coefficient 1.72 for each $2\text{kg}/\text{m}^2$, 95%CI 1.54-1.94; $p=0.02$) และการเกิด lipodystrophy ที่ 48 สัปดาห์ (β -coefficient 5.59, 95%CI 1.45-21.5; $p=0.01$)

การศึกษาของ Mark W. Hull และคณะ⁽²⁴⁾ ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (Prospective cohort study) ที่ 48 สัปดาห์ ในผู้ป่วยเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีชาวแคนาดาที่ไม่เป็นเบาหวาน พบว่าในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 156 ราย พบค่า HOMA-IR ที่มากกว่า 2 ตั้งแต่เริ่มการศึกษาที่ร้อยละ 56 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับค่า HOMA-IR ที่มากกว่า 2 คือค่า BMI ที่มากกว่า 25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร [adjusted odds ratio 3.66, 95% confidence interval (CI) 1.70–7.92] อัตราของการเกิดภาวะพังผืดในตับในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีที่มีค่า HOMA-IR มากกว่า 2 สูงกว่าในกลุ่มที่มีค่า HOMA-IR น้อยกว่า 2 (16.32 per 100 person-years, 95% CI 6.68–25.97 VS. 7.95 per 100 person-years, 95% CI 0.16–15.75) ในกลุ่มที่มีค่า HOMA-IR มากกว่า 2 สัมพันธ์กับการเกิดภาวะพังผืดในตับอย่างมีนัยสำคัญ (adjusted hazard ratio 7.71, 95% CI 2.55–23.36)

ในส่วนของภาวะดื้อต่ออินซูลินนั้น ส่งผลต่อการดำเนินโรคในผู้ป่วยเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีโดยก่อให้เกิดภาวะไขมันในตับ (hepatic steatosis) ในการศึกษาของ Sulkowski และคณะ⁽²⁵⁾ พบว่าในผู้ป่วยเอชไอวีที่รับยาต้านไวรัส กลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย พบภาวะ hepatic steatosis มากกว่าในประชากรปกติ แต่กลับไม่ขึ้นกับลักษณะของการติดเชื้อเอชไอวี เช่น ระดับ CD-4 หรือปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด⁽²⁶⁾ และไม่สัมพันธ์กับการได้รับยาต้านไวรัส⁽²⁷⁾ การวัดค่าและการแปลผลของ HOMA-IR นั้นมีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกับการเกิดพังผืดในตับ ที่เพิ่มขึ้น การศึกษาก่อนหน้านี้กลับไม่พบความสัมพันธ์ของสองสิ่งนี้ดังเช่นการศึกษาของ

Merchante และคณะ⁽²⁸⁾ ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยผู้ป่วยเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือการศึกษาของ Halfon และคณะ⁽¹²⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี 170 รายเทียบกับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียว พบความสัมพันธ์ของภาวะดื้อต่ออินซูลินต่อ hepatic steatosis และ liver fibrosis เฉพาะในผู้ป่วยที่มีไวรัสตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียว แต่ในการศึกษาถัดมาของกลุ่มเดิม กลับพบว่าเมื่อใช้ค่า transient elastography ในการประเมินภาวะ liver fibrosis กลับพบความสัมพันธ์ของภาวะดื้อต่ออินซูลินกับการเกิดภาวะ hepatic steatosis ในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี⁽¹¹⁾

ในส่วนของความผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือดและระดับไขมันในเลือดนั้น จากข้อมูลการศึกษาของ Visnegarwala และคณะ⁽²⁹⁾ ทำการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของการเกิดเบาหวานและไขมันในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี โดยเป็นการศึกษาแบบการวิจัยเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่งแบบตัดขวาง (Cross-sectional descriptive analysis) จากการศึกษา Flexible Initial Retrovirus Suppressive Therapies (FIRST CPCRA 058) ในประชากร 417 รายจากทั้งหมด 1389 รายที่นำมาศึกษาดูความผิดปกติทางเมตาบอลิกที่พบ พบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดเบาหวานสูงร้อยละ 9 ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี ในขณะที่ผู้ป่วยเอชไอวีเพียงอย่างเดียว พบว่า การเกิดเบาหวานสูงร้อยละ 3 (9% vs. 3%, $p = 0.003$) เมื่อพิจารณาข้อมูลทางระบาดวิทยาของประชากรในกลุ่มที่ศึกษาที่พบว่ามีความสำคัญพบว่าในกลุ่มที่มีการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีนั้นพบว่ามีอายุมากกว่า (43 ปี เปรียบเทียบกับ 37 ปี) และมีประวัติการใช้สารเสพติดทางเส้นเลือด (ร้อยละ 55 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 3) มีระดับการ AST สูงกว่า (61 U/L. เปรียบเทียบกับ 39U/L.) ระดับ ALT (55U/L. เปรียบเทียบกับ 43U/L.) และพบว่าระดับของโคเลสเตอรอลในเลือดในกลุ่มที่มีการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีต่ำกว่าผู้ป่วยเอชไอวีเพียงอย่างเดียวที่ 3.97 และ 4.25 mmol/L. ตามลำดับ เมื่อนำมาพิจารณาโดยวิธี Multivariate analysis ในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี ก็ยังพบว่าความสัมพันธ์ของไวรัสตับอักเสบบีและเบาหวานยังคงมีความสำคัญเมื่อปรับตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ ปริมาณมวลกาย และประวัติเบาหวานในครอบครัว (OR = 3.7, 95% CI: 1.3–11.1, $p = 0.02$) ระดับของ Insulin resistance (HOMR IR) ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองกลุ่ม และอุบัติการณ์ของไขมันผิดปกติในเลือดพบต่ำกว่าในกลุ่มที่มีการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี

นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติของน้ำตาลเพิ่มมากขึ้นแม้เมื่อเทียบกับไวรัสตับอักเสบบีจากไวรัสชนิดอื่น⁽³⁰⁾ เมื่อพิจารณาในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับภาวะตับอักเสบบีนั้น พบว่ามีการเกิดภาวะเบาหวานมากกว่าในภาวะที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียว หรือมีการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีอื่นๆ ร่วมด้วย^(29, 31) ในส่วนของความผิดปกติของไขมันในเลือด พบว่ากลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่พบไวรัสตับอักเสบบีด้วยนั้น กลับพบภาวะไขมันในเลือดสูงลดลงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยเอชไอวีเพียงอย่างเดียว⁽³²⁾

ในส่วนของผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบซีนั้น ผลการศึกษานั้นยังไม่เป็นที่ชัดเจน การศึกษาของ Nasta และคณะ⁽³³⁾ พบว่าภาวะดื้อต่ออินซูลินเป็นปัจจัยสำคัญที่ลดอัตราการเกิด Rapid Virological Response (RVR) หลังการรักษาด้วย Peginterferon และ Ribavirin ผลการศึกษานี้ไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาของ Ryan และคณะ⁽³⁴⁾ ซึ่งเก็บข้อมูลผู้ป่วยเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบซีในสเปนและฝรั่งเศสรวม 456 ราย และ Meta-analysis ของ Eslam และคณะ⁽³⁵⁾ ซึ่งพบว่าภาวะดื้อต่ออินซูลินนั้นส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดี แต่การศึกษาของ Merchante และคณะ⁽³⁶⁾ กลับพบว่าต่างไปจากการศึกษาที่กล่าวมาแล้ว โดยพบว่าการตอบสนองต่อการรักษานั้นขึ้นกับชนิดของไวรัสตับอักเสบซี ปริมาณเชื้อไวรัส และระดับไขมันชนิด LDL แต่ภาวะดื้อต่ออินซูลินกลับไม่พบถึงความสัมพันธ์ต่อการตอบสนองต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบซี

จะเห็นว่าจากการศึกษาค่า HOMA-IR ที่ส่งผลการพยากรณ์ของโรคที่แย่งใน การเกิด liver fibrosis ที่สูงขึ้น พบว่ามีความสัมพันธ์กับค่า HOMA-IR ที่มากกว่า 3.8 จึงเป็นที่มาของการเลือกศึกษาค่า HOMA-IR ในการศึกษาโดยเลือกระยะเวลาการศึกษาที่ 24 สัปดาห์ เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของค่า HOMA-IR ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยของเรา และเก็บข้อมูลในผู้ป่วยชาวไทยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีหรือ หรือมีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบซีซึ่งยังไม่มีข้อมูลมาก่อน

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

1. เป็นการศึกษาแบบ Prospective non-randomized study โดยหลักจะเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของภาวะดื้อต่ออินซูลิน ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อมาร่วมกับเอชไอวี และกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินในช่วงระยะเวลา 6 เดือน
2. เป็นการศึกษาการวิจัย ในเรื่องปัจจัยที่มีผลต่อภาวะดื้อต่ออินซูลินของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยการใช้ multivariate analysis
3. เป็นการศึกษาแบบ Descriptive study เพื่อศึกษาความชุกของภาวะดื้อต่ออินซูลิน ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อมาร่วมกับเอชไอวีและกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน

3.2 ระเบียบการวิจัย

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากร และตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่พบไวรัสตับอักเสบบี และกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่พบไวรัสตับอักเสบบีรวมด้วย

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study Population)

ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินดีเข้าร่วมเข้าโครงการการหลังจากได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้มาจากแผนกผู้ป่วยนอกที่HIVNAT (The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration)

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยนอกที่อายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ทั้งชายและหญิง
2. ได้รับการวินิจฉัยตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อมาร่วมกับเอชไอวีโดยมีผลการตรวจเลือด ทั้ง Anti-HIV, Anti-HCV , ยืนยัน
3. ยังไม่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบี
4. ทั้งกลุ่มได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีและยังไม่ได้รับยา
5. ผู้ป่วยที่ไม่ได้ตั้งครรภ์

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษา Hepatitis C เมื่อมีข้อบ่งชี้
2. ได้รับการรักษาด้วย interferon ขณะที่มีการติดตาม

3. ผู้ป่วยที่ได้รับยา Pentamidine และ/หรือ megestrol
4. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวคือเบาหวาน หรือ ได้รับการรักษาเบาหวานอยู่ หรือได้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด
5. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ระหว่างการศึกษ

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวี หมายถึงผู้ป่วยที่เคยมีการตรวจพบผลบวกของ HIV specific antibody โดยวิธี ELISA หรือ HIV-RNA ของ Roche Amplicor HIV-1 monitor test v 1.5
2. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบซี คือผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ที่ต้องตรวจเลือดพบผลบวกของ Anti-HCV serology โดยวิธี ARCHITECT HBs Ag qualitative assay (ABBOTT Max-Planck-Ring 2, Germany) หรือ ตรวจพบ HBV-DNA โดยวิธี polymerase chain reaction.
3. ภาวะดื้อต่ออินซูลิน คือ ค่าจากการตรวจค่า HOMA-IR ในผู้ป่วยที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3.8 เป็นต้นไป คำนวณจากค่าของ Plasma glucose และ Insulin level เข้าสมการตามการศึกษาของ D R Matthews และคณะ^(37, 38)

$$\text{HOMA-IR} = \text{Fasting plasma glucose (mg/dL)} \times \text{Insulin level (mU/L)} / 405$$

4. Insulin level วัดโดยใช้ชุดตรวจ ARCHITECT Insulin ของบริษัท Abbott โดยใช้ EDTA tube เพื่อเก็บเลือดของผู้ป่วย โดยมีข้อควรระวังคือ ผู้ป่วยที่มี heterophilic antibody ผู้ป่วยที่ได้รับ mouse monoclonal antibody ผู้ป่วยที่ได้รับ insulin ในการรักษา ยากันเลือดแข็งตัว อาจส่งผลต่อค่าการตรวจให้ผิดปกติไป การชุดตรวจแนะนำให้เก็บไว้ในที่ 2-8 องศาเซลเซียส ได้นาน 30 วัน การเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วยผู้ป่วยสามารถเก็บซีรัมไว้ที่ น้อยกว่า -10 องศาเซลเซียส ได้นาน 10 วัน ปริมาณของเลือดตัวอย่างอย่างน้อย 150 ไมโครลิตร

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทำโดยการตรวจเลือดผู้ป่วยโดยให้งดน้ำและอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมงก่อนทำการตรวจเลือด และทำการเก็บเลือดไว้ในอุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสก่อนการตรวจแต่ละครั้ง

5. ดัชนีมวลกาย (Body mass index, BMI) คือ ค่าที่ได้จากการคำนวณจากสมการ

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Weight (kg)} / \text{Height (m)}^2$$

6. Impair fasting plasma glucose (IFG) หมายถึง การตรวจ fasting plasma glucose (mg/dL) ≥ 100 mg/dL.⁽³⁹⁾

7. การวัดค่าความยืดหยุ่นตับ(liver stiffness measurement หรือ transient

elastography) ด้วยเครื่อง FibroScan™ โดยค่าที่ได้มาเปรียบเทียบกับ Metavir scoring system ดังนี้⁽⁴⁰⁾

<u>Stage</u>	<u>Cutoff (kPa)</u>
≥F2	7.1
≥F3	9.5
≥F4	12.5

ค่าที่ต้องการวัด (Outcome)

1. ระดับอินซูลินในเลือด
2. ระดับน้ำตาลในเลือด (fasting plasma glucose)
3. Lipid profile (Triglyceride, cholesterol, HDL)
4. Weight, height and BMI
5. CD4, HIV-Viral load
6. Liver function test, HCV-Viral load, HCV genotype
7. Fibrosis progression โดยใช้ Fibroscan

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ได้มาจากการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง จากค่าสัดส่วนของประชากรระดับความเชื่อมั่นและความคลาดเคลื่อนแล้วนำมาสรุปเป็นช่วงการคำนวณหาขนาดกลุ่มตัวอย่างตามสูตรทางสถิติ

Hypothesis (two groups' comparison)

$$H_0: \square\square - \square\square = 0$$

$$H_a: \square\square - \square\square \neq 0$$

สูตรคำนวณ

n

$$= \frac{(\square_{1-\square/2}\sqrt{2\square(1-\square)} + \square_{1-\square}\sqrt{\square\square(1-\square\square) + \square\square(1-\square\square)})^2}{(\square\square - \square\square)}$$

กำหนดให้

$$P = (P_c + P_e) / 2$$

P_c = การภาวะติดต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีและตับอักเสบบีร่วมกัน เท่ากับร้อยละ 0.48⁽²⁰⁾

P_e = การภาวะติดต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวี เท่ากับร้อยละ 0.32⁽²⁰⁾

α หรือ type I error = 0.05

β หรือ type II error = 0.001

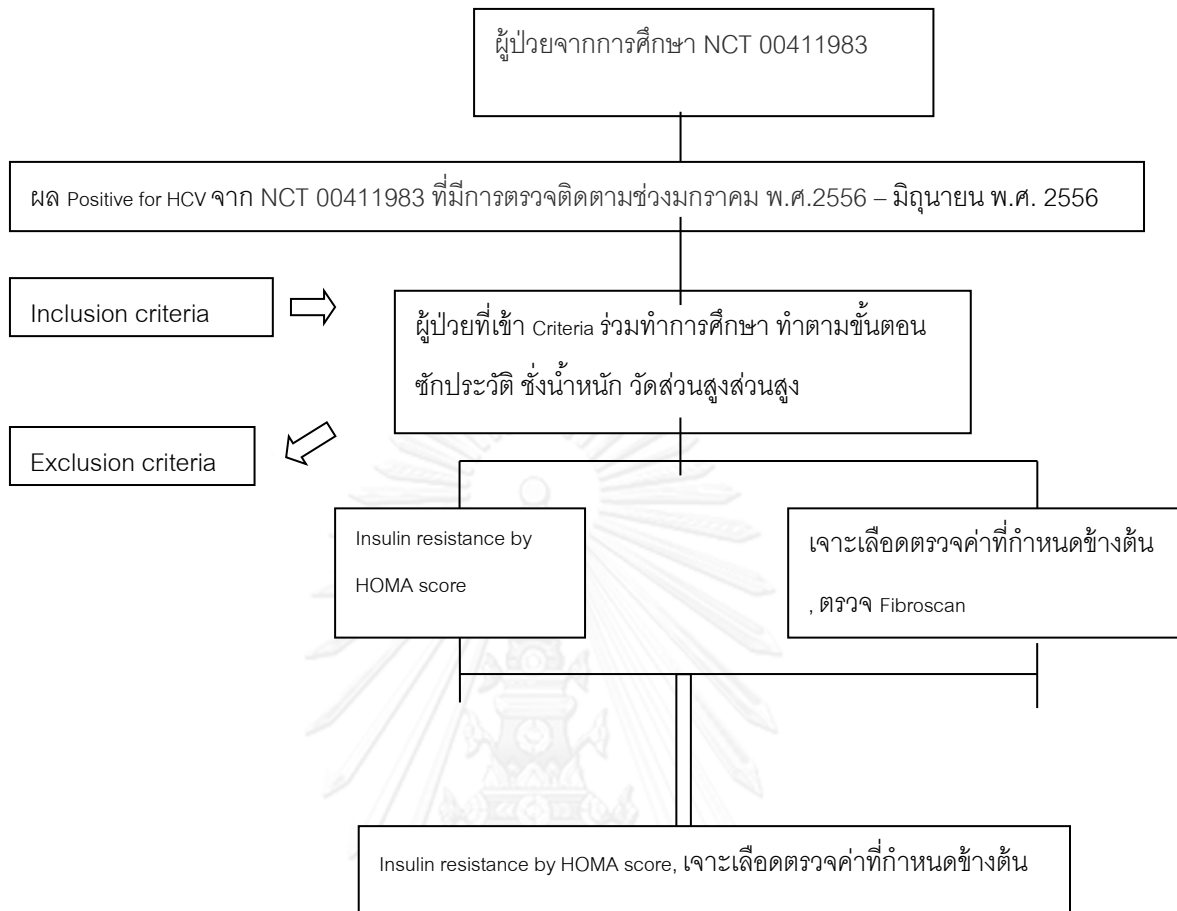
เมื่อแทนค่าตามสูตรข้างต้น คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างได้กลุ่มละ 40 คน ซึ่งคาดว่าจะดำเนินการศึกษาในประชากรทั้งหมด 88 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มละ 44 คน

3.5 การรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยเอชไอวี และผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี จาก The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration.(HIVNAT) จากการศึกษา NCT 00411983 ซึ่งทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยและมีการตรวจติดตามที่คลินิกนิรนาม โดยทำการตรวจติดตามดูผลของ AIDS-defining illness และ non-AIDS defining illness รวมถึงผลจากการใช้ยาต้านไวรัส ทำการเก็บข้อมูลประวัติการรักษา ผลการตรวจร่างกายและประวัติของการได้รับยาต้านไวรัส โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อติดตามดูผลเลือดเบื้องต้นในส่วนของความสมบูรณ์ของเลือด การทำงานของตับ (serum alanine transferase) และ การทำงานของไต (serum creatinine) พิจารณาตรวจระดับเม็ดเลือดชนิด CD4 ระดับไวรัสเอชไอวีในเลือด ตามความเหมาะสมในแต่ละการตรวจติดตาม

การศึกษาเน้นดูข้อมูลของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีโดยเลือดผู้ป่วยที่ยังมีการตรวจติดตามในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2556 จนถึงช่วงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2556 โดยการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าและมีการนัดตรวจเพื่อติดตามดูข้อมูลและการเปลี่ยนแปลงเป็นระยะจนถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2557

กลุ่มควบคุมเลือกสุ่มจากผู้ป่วยเอชไอวีที่ตรวจไม่พบเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากการศึกษาเดียวกันโดยมีปัจจัยคือ เพศ อายุ และระดับ CD4 ที่ใกล้เคียงกัน มีค่า mean ต่างกันไม่เกิน 10%



3.6 การดำเนินการวิจัย (Intervention)

1. เริ่มทำการเก็บข้อมูลจากคลินิกนิรนามจากการศึกษา NCT 00411983 โดยเลือกผู้ป่วยที่ยังมีการตรวจติดตามในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2556 จนถึงมิถุนายน พ.ศ. 2556
2. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ทั้งชายและหญิง ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น โรคตับอักเสบซีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อมาร่วมกับเอชไอวี และผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรังอย่างเดียวที่คลินิกนิรนาม โดยก่อนเริ่มการวิจัยต้องมีการขอความยินยอมจากผู้ป่วยและลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษร
3. ซักประวัติรวมถึงข้อมูลที่ได้จากการบันทึกจากเวชระเบียนของผู้ป่วยจากคลินิกนิรนาม ทั้งข้อมูลพื้นฐานและประวัติเสี่ยงในการติดเชื้อมารวมถึงระยะเวลาที่คาดว่าจะได้รับเชื้อ
4. ส่งผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ตรวจเลือด Insulin level, Serum fasting sugar เพื่อนำมาคำนวณ HOMA score, AS, ALT, Anti-HCV, HCV RNA, HCV genotype, CD4 level, HIV viral load ,ตรวจค่าความยืดหยุ่นตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกน (ถ้ามีผลมาแล้วภายใน 3 เดือนก่อนมาทำ FibroScan ไม่ต้องทำ, กลุ่มผู้ป่วยจากคลินิกนิรนามมีผล FibroScan รวมถึงผลเลือดมาแล้ว ไม่ต้องทำใหม่) ชั่งน้ำหนักวัดส่วนสูงหาค่า BMI
5. นำ HOMA score ทั้งสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกัน นำผลเลือดที่ได้มาคำนวณ ภาวะ Insulin resistance
6. ตามผู้ป่วยมา ที่ 6 เดือนมาตรวจค่า Insulin level, Serum fasting sugar เพื่อนำมา

คำนวณ HOMA score ชั่งน้ำหนักวัดส่วนสูงหาค่า BMI รวมถึงเจาะเลือดเบื้องต้น AST,ALT, CD4 count และ HIV viral load ถ้ามีผลมาแล้วไม่เกิน 3 เดือนไม่ต้องตรวจใหม่

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

ลักษณะทั่วไปทางคลินิกของคนไข้ที่เป็น ข้อมูลลักษณะ category อธิบายเป็นความถี่และร้อยละสำหรับ ในส่วนของข้อมูลที่เป็นลักษณะ continuous ที่มีการกระจายเป็นปกติ รายงานข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) การกระจายตัวไม่เป็นไปตามปกติ รายงานด้วยค่ากลาง (median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (Interquartile range) สำหรับสถิติเชิงอ้างอิง(inferential statistic) ข้อมูลลักษณะ category ใช้วิธี McNemar's test ในส่วนของข้อมูลที่เป็นลักษณะ continuous ที่มีการกระจายเป็นปกติใช้วิธี unpair t-test ในกรณีที่มีการกระจายตัวไม่เป็นปกติ เลือกใช้ Wilcoxon sign-rank test การเปรียบเทียบข้อมูลก่อน-หลัง 6 เดือนใช้วิธี pair t-test

การคำนวณปัจจัยเสี่ยงของการเพิ่มขึ้นของค่า HOMA-IR เลือกใช้วิธี logistic regression ในกรณีที่ปัจจัยเสี่ยงนั้นๆ มีค่า p-value 0.2 จะนำมาคำนวณความเสี่ยงแบบรวม (multivariate analysis) อีกครั้ง โดยรายงานเป็น odd ratio (exp.B) และ p-value (sig.) โดยใช้ program SPSS. Version17.

บทที่ 4

รายงานผลการวิจัย

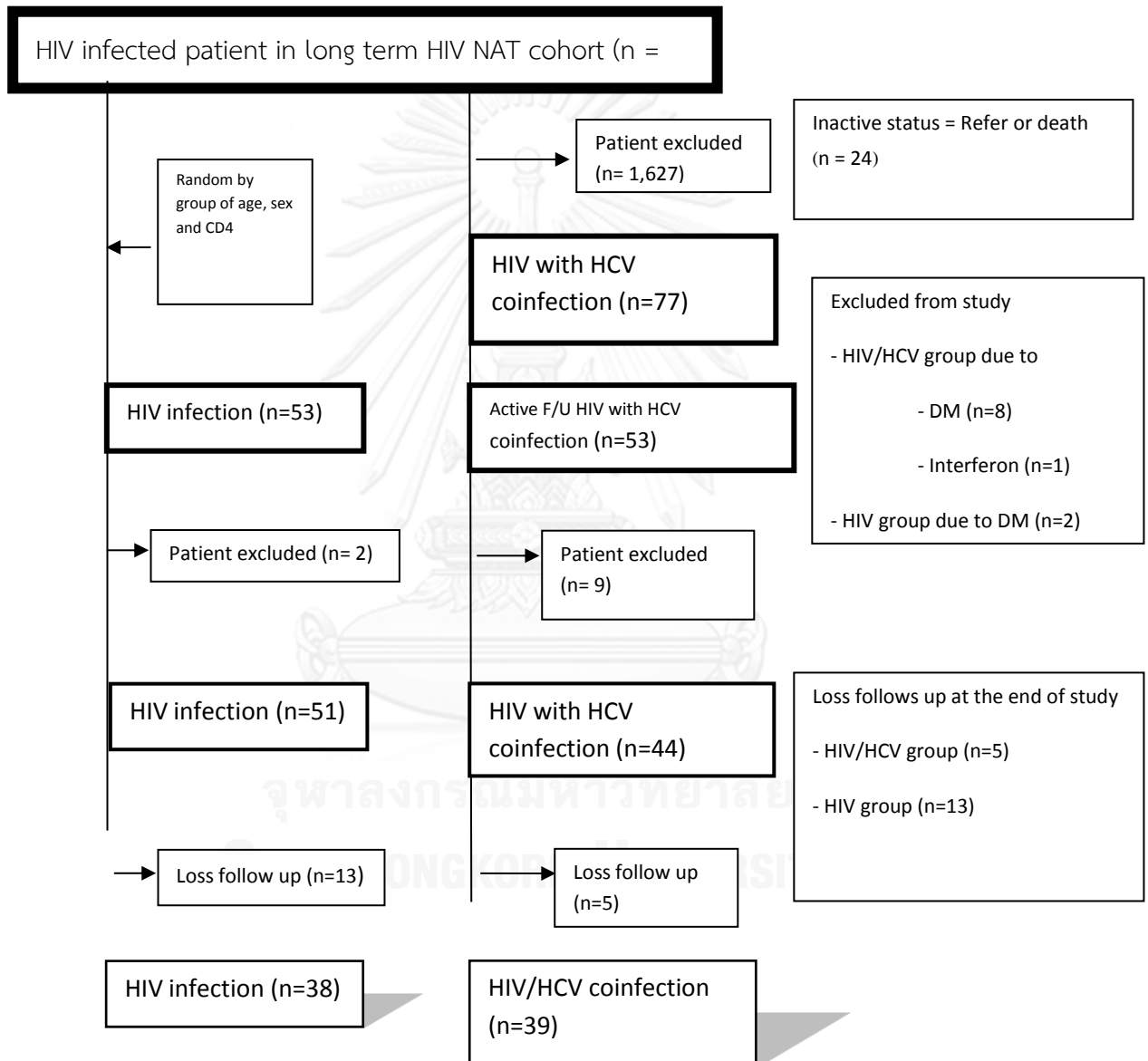
ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 1,680 คนจากการติดตามระยะยาวในการศึกษา NCT 00411983 ตั้งแต่ช่วงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2545 จนถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2556 มีผู้ป่วยที่มีการตรวจพบไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 77 คน โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่ไม่ได้ตรวจติดตามต่อที่คลินิกนิรนามในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2556 จนถึงมิถุนายน พ.ศ. 2557 ออกจากการศึกษา ($n = 24$) โดยมีทั้งผู้ป่วยที่เสียชีวิตก่อนหน้านี้อันและที่ส่งตัวไปรักษาต่อที่สถานพยาบาลอื่น รวมผู้ป่วยที่เข้าข้อกำหนดของการศึกษา จำนวน 53 คน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่ต้องออกจากการศึกษาตามข้อกำหนดเนื่องจากเป็นเบาหวาน 8 คน และ ได้รับยารักษาไวรัสตับอักเสบบี (peg-interferon) 1 คน เหลือผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 44 คน ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีอย่างเดียว มีจำนวน 53 คน มีผู้ป่วยต้องออกจากการศึกษาตามข้อกำหนดเนื่องจากเป็นเบาหวาน 2 คน ขณะที่ทำการศึกษามีผู้ป่วยออกจากการศึกษาเนื่องจากไม่ได้มาตรวจติดตามในระยะเวลาที่กำหนดจำนวน 18 คน โดยเป็นคนไข้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี 5 คนและในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียว 13 คน ดังแผนภาพที่ 4.1 เหลือผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษา รวม 77 คน เป็นกลุ่มที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 39 คน ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีอย่างเดียว มีจำนวน 38 คนดังที่แสดงในแผนภาพที่ 4

4.1 คุณสมบัติของประชากรในการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาแสดงดังในตารางที่ 2 โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีจำนวน 44 คน โดยเป็นเพศชาย 35 คน และเพศหญิง 10 คน ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีจำนวน 51 คน เป็นผู้ชาย 30 คน และเพศหญิง 22 คน อายุเฉลี่ยคือ 42.61 ปี ($SD = 6.15$) และ 42.81 ปี ($SD = 4.95$) ตามลำดับ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีโรคประจำตัว 22 คน ประกอบด้วย hypertension 10 คน dyslipidemia 15 คน COPD 1 คน และ thyrotoxicosis 1 คน โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีโรคประจำตัว 7 คน คิดเป็นร้อยละ 15.9 และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียว 15 คน คิดเป็นร้อยละ 29.4 การตีพิมพ์แอลกอฮอล์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีค่าเฉลี่ยของ body mass index เท่ากับ 21.6 kg/m^2 ($SD = 3.19$) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีค่าเฉลี่ยของ body mass index เท่ากับ 23.5 kg/m^2 ($SD = 3.55$) การตีพิมพ์แอลกอฮอล์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการ

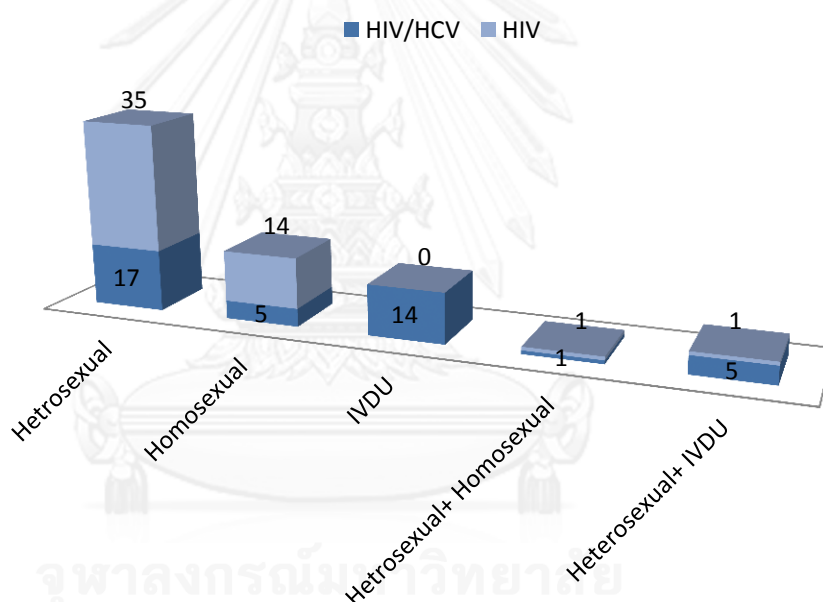
ติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบซีมีจำนวน 23 คน คิดเป็นร้อยละ 50.8 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีจำนวน 23 คน คิดเป็นร้อยละ 46.9

แผนภาพที่ 4 แสดงรายละเอียดผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา



ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีสาเหตุของการติดเชื้อเอชไอวีดังแสดงในแผนภาพที่ 5 โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีการติดต่อทางเพศสัมพันธ์กับคู่นอนต่างเพศ 23 คน การติดต่อทางเพศสัมพันธ์กับคู่นอนเพศเดียวกัน 6 คน และการติดเชื้อจากการใช้เข็มฉีดยา 19 คน ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีการติดต่อทางเพศสัมพันธ์กับคู่นอนต่างเพศ 37 คน การติดต่อทางเพศสัมพันธ์กับคู่นอนเพศเดียวกัน 15 คน และการติดเชื้อจากการใช้เข็มฉีดยา 2 คน โดยมีระยะเวลาของการได้รับการรักษาเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 8.0 ปี (SD = 4.7) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 12.9 ปี (SD = 5.42) ในส่วนของปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวี

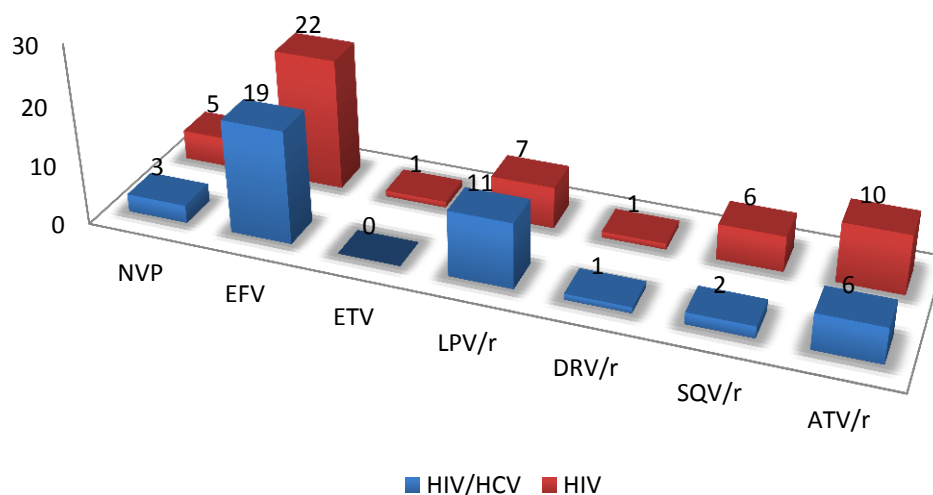
แผนภาพที่ 5 แสดงสัดส่วนของสาเหตุของการติดเชื้อเอชไอวีในประชากรที่ศึกษา



และไวรัสตับอักเสบบีมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 559.41 cell/mm³ (SD = 209.62) โดยมีผู้ป่วยที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 มากกว่า 500 cell/mm³ 27 คน คิดเป็นร้อยละ 61.4 และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 589 cell/mm³ (SD = 243.37) โดยมีผู้ป่วยที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 มากกว่า 500 cell/mm³ 31 คน คิดเป็นร้อยละ 60.8 ในส่วนของปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือด ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีโรคประจำตัวมีค่ากลางน้อยกว่า 50 copies/mm³ (IQR1,IQR3 = < 50, < 50) โดยมีผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวีในเลือด 34 คน คิดเป็นร้อยละ 77.3 และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีค่าเฉลี่ยน้อยกว่า 50 copies/mm³ (IQR1,IQR3 = < 50, < 50) โดยมีผู้ป่วย

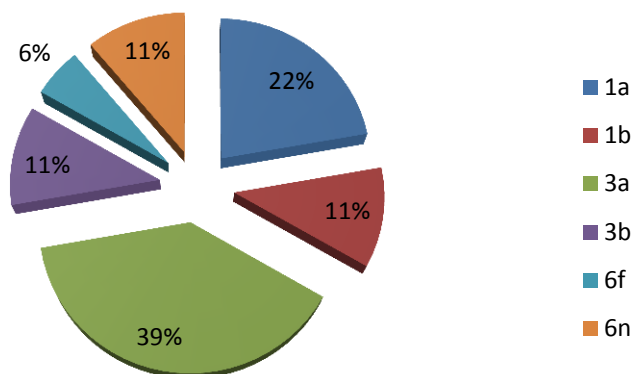
โดยมีผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวีในเลือด 43 คน คิดเป็นร้อยละ 84.3 การรักษาโดยใช้ยาต้านไวรัสในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมี 22 คน คิดเป็นร้อยละ 50.0 โดยมีสัดส่วนของการใช้ยาในแผนภาพที่ 6 คือ nevirapine 3 คน และ efavirenz 19 คน ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียว 28 คน คิดเป็นร้อยละ 54.9 โดยมีการใช้ยา nevirapine 5 คน efavirenz 22 คน และ etravirine 1 คน ส่วนในกลุ่ม protease inhibitor ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวี

แผนภาพที่ 6 แสดงสัดส่วนการยาในกลุ่ม NNRTIs และ protease inhibitor ในการศึกษา



และไวรัสตับอักเสบบีมี 21 คน คิดเป็นร้อยละ 47.7 โดยมีสัดส่วนของการใช้ยาในแผนภาพที่ 7 คือ lopinavir/ ritonavir 11 คน atazanavir/ritonavir 6 คน saquinavir/ritonavir 2 คน และ darunavir/ritonavir 1 คน ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียว 25 คน คิดเป็นร้อยละ 49.0 โดยมีการใช้ยา lopinavir/ ritonavir 7 คน atazanavir/ritonavir 10 คน saquinavir/ritonavir 6 คน และ darunavir/ritonavir 1 คน

แผนภาพที่ 7 แสดงสัดส่วนของ HCV genotype



ชนิดของเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดนั้น ดังที่แสดงในแผนภาพที่ 7 ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวี ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีมีผู้ป่วยที่ตรวจ ตรวจว่าเป็น genotype 1a 8 คน genotype 1b 4 คน genotype 3a 14 คน genotype 3b 6 คน genotype 6f 2 คน และ genotype 6n 4 คน มีการตรวจพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิดบิร่วมด้วย ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเท่ากับ 12 คน โดยพบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี 2 คน คิดเป็นร้อยละ 4.5 และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมี 2 คน คิดเป็นร้อยละ 19.6 ระดับโปรตีนชนิด albumin ในเลือดของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.16 g/dL (SD = 0.6) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.46 g/dL (SD = 0.24) ระดับ serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) ในเลือด ของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 66 IU/L (SD = 59.9) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 31.69 IU/L (SD = 30.58) มีการตรวจ fibroscan เพื่อดูค่า fibroscan transient elastography ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 39 คน มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 10.74 kPa (SD= 9.25)โดยมีสัดส่วนดังในแผนภาพที่ 4.5 คือ Metavir F1-2 16 คน คิดเป็นร้อยละ 41 F2-3 10 คน คิดเป็นร้อยละ 25.6 F3-4 5 คน คิดเป็นร้อยละ 12.8 และ \geq F4 8 คน คิดเป็นร้อยละ 20.5 ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวจำนวน 4 ราย มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 5.48 kPa (SD= 1.71) คือ Metavir F1-2 3 คน คิดเป็นร้อยละ 75 F2-3 1 คน คิดเป็นร้อยละ 25

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา

	HIV and HCV coinfection	HIV	P value
N	44	51	
Sex (male/female)	34/10	30/21	0.53
Age (year)(mean(SD))	42.61(6.15)	42.81(4.95)	0.852
BMI (kg/m ²) (mean(SD))	21.60 (3.19)	23.53(3.59)	0.007
Underlying disease (%)	7 (15.9)	15 (29.4)	0.12
- hypertension	3	7	
- dyslipidemia	2	13	
- COPD	1	-	
- thyrotoxicosis	1	-	
Alcohol drinking (%) ¹	23 (50.8)	23 (46.9)	0.321
HOMA-IR (mean(SD))	1.82 (0.97)	1.59 (1.04)	0.269
HOMA-IR >3.8 (%)	2 (0.05)	4 (0.08)	0.510
Insulin level (uU/mL) (mean(SD))	8.05 (4.13)	7.1 (4.45)	0.29
Fasting plasma glucose (mg/dL) (mean(SD))	91 (6.8)	89.9 (9.9)	0.55
Impair fasting plasma glucose (%)	4 (9.1)	10 (19.6)	0.149
Cholesterol (mg/dL) (mean(SD))	171.31 (39)	207.24 (45)	0.314

Triglyceride (mg/dL) (mean(SD))	130.45 (52.6)	174.75 (93.9)	0.001
High density lipoprotein (mg/dL) (mean(SD))	42.0 (13.5)	46.55 (15.8)	0.959
Creatinine (mg/dL) (mean(SD))	0.86 (0.14)	0.87 (0.11)	0.310
HBV coinfection (%)	2 (4.5)	10 (19.6)	0.028
Albumin (g/dL) (mean(SD))	4.16 (0.6)	4.46 (0.24)	0.07
	HIV and HCV coinfection	HIV	P value
SGPT (U/L) (mean(SD))	66.02 (59.92)	31.69 (30.58)	0.001
Fibroscan transient elastography ³ (kPa) ² (mean(SD))	10.74	5.48	0.203
F1-2	16 (41)	3 (75)	
≥ F2	10 (25.6)	1 (25)	
≥ F3	5(12.8)		
≥ F4	8 (20.5)		
Mode of HIV infection			
- heterosexual (%)	17 (38.6)	35 (68.6)	0.001
- homosexual (%)	5 (14)	14 (27.5)	
- IVDU (%)	14 (31.8)	0 (0)	

- heterosexual+ homosexual (%)	1 (2.3) 5 (11.4)	1 (2) 1 (2)	
- heterosexual+ IVDU (%)			
HIV duration (year) (mean(SD))	8.0 (4.7)	12.9 (5.42)	0.082
HIV viral load (copies/mm ³) (median (IQR))	50 (50-50)	50 (50-50)	0.459
HIV undetectable (%)	34 (77.3)	43 (84.3)	0.383
CD4 mean (cell/mm ³) (mean(SD))	559.41 (209.62)	589.0 (243.37)	0.531
CD4 > 500 cell/ mm ³ cases	17 (38.6)	20 (39.2)	0.954
NNRTIs use (%)	22 (50.0)	28 (54.9)	0.791
- NVP	3	5	
- EFV	19	22	
- ETV	0	1	
	HIV and HCV coinfection	HIV	P value
Protease inhibitor use (%)	21 (47.7)	25 (49.0)	0.468
- LPV/r	11	7	
- ATV/r	6	10	
- SQV/r	2	6	
- DRV/r	1	1	

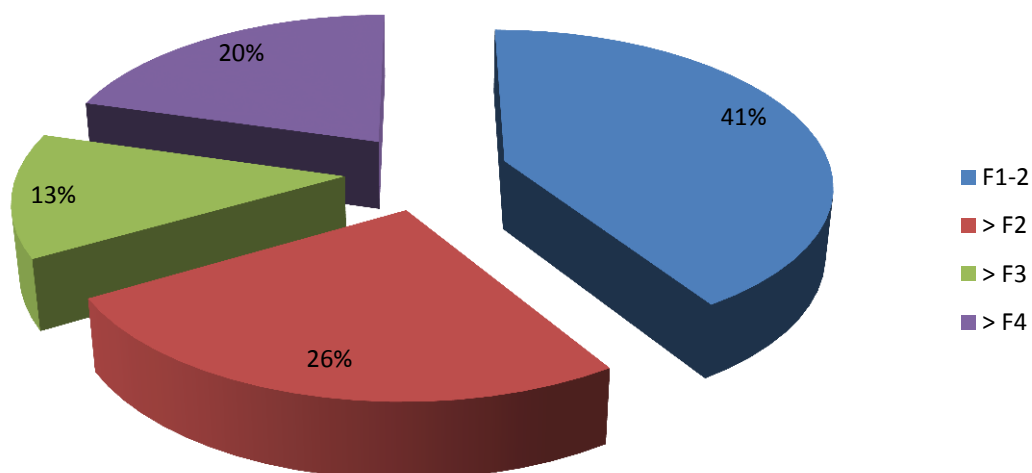
HCV genotype			
- Genotype 1a	8		
- Genotype 1b	4		
- Genotype 3a	14		
- Genotype 3b	6		
- Genotype 6n	4		
- Genotype 6f	2		

¹ nHIV/HCV = 40, nHIV=49

² nHIV/HCV = 39, nHIV=3

³ n = 45 cases

แผนภาพที่ 8 แสดงสัดส่วนของค่า fibroscan แบ่งตาม Metavir score ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ
ร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี



ค่าระดับน้ำตาลตั้งต้นเฉลี่ยในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 90.4 mg/dL (SD = 6.8) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 89 mg/dL (SD = 9.9) ค่า insulin level ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 8.05 mg/dL (SD = 4.14) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 7.1 mg/dL (SD = 4.46) ในส่วนของการติดต่ออินซูลินโดยพิจารณาจากค่า HOMA1-IR ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีค่าเท่ากับ 1.82 (SD = 0.97) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีค่าเท่ากับ 1.59 (SD = 1.04) เมื่อกำหนดให้ภาวะติดต่ออินซูลินที่ $HOMA-IR \geq 3.8$ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีจำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 5 และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีจำนวน 4 คน คิดเป็นร้อยละ 8 ในส่วนของปริมาณ cholesterol ในเลือด มีค่าเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 171.31 mg/dL (SD = 39.0) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีเท่ากับ 207.24 mg/dL (SD = 45.0) ค่าเฉลี่ยของปริมาณ triglyceride ในเลือด เท่ากับ 130.5 mg/dL (SD = 52.6) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี และมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 174.7 mg/dL (SD = 93.9) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียว ปริมาณไขมันชนิด HDL ในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 42 mg/dL (SD = 13.5) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 46.5 mg/dL (SD = 15.8) ค่า creatinine ของกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.85 mg/dL (SD = 0.14) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.86 mg/dL (SD = 0.11)

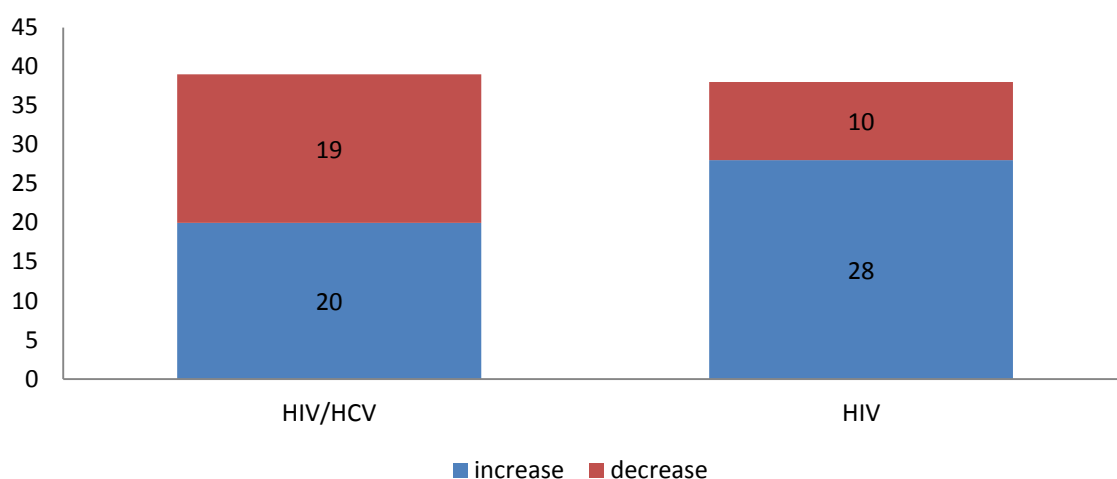
จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย พบว่าข้อมูลที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ ดัชนีมวลกาย การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ระดับ triglyceride และ ระดับ SGPT ในเลือด โดยพบว่ามีค่าสูงในกลุ่มที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวทั้งหมด โดยมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยค่า p-value เท่ากับ 0.007, 0.028, 0.001 และ 0.001 ตามลำดับ

4.2 การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นหลังระยะเวลา 6 เดือน

ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นหลังระยะเวลา 6 เดือน ดังแสดงในตารางที่ 3 ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนที่ติดตามการเปลี่ยนแปลงพบว่า มีผู้เข้าร่วมการติดตามการรักษา ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 39 คน และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีเพียงอย่างเดียวเท่ากับ 38 ค่า HOMA-IR ที่ 6 เดือนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติด

เชื่อมร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 1.95 (SD = 1.18) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื่อมร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียวเท่ากับ 1.93 (SD = 1.0) โดยทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มที่ค่า HOMA-IR เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับเดิม ดังแสดงในแผนภูมิที่ 4.5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื่อมร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี 21 คน คิดเป็นร้อยละ 55.3 และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื่อมร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียว 28 คน คิดเป็นร้อยละ 73.7 ค่าเฉลี่ยของ HOMA-IR ในเลือดที่เพิ่มขึ้นที่ 6 เดือนเฉลี่ย ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื่อมร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 0.13 (SD = 0.89) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื่อมร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียว

แผนภูมิที่ 1 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี HOMA-IR เพิ่มขึ้นที่ 6 เดือน



เท่ากับ 0.39 (SD = 0.92) เมื่อพิจารณาแยกกลุ่มตามการเพิ่มขึ้นและลดลงของค่า HOMA-IR ในเลือด ตามลักษณะการติดเชื่อม พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื่อมร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี กลุ่มที่มีค่า HOMA-IR เพิ่มขึ้น มีค่าเพิ่มขึ้นเท่ากับ 0.8 (SD= 0.32) ในกลุ่มที่มีการลดลงของค่า HOMA-IR นั้น ในขณะที่กลุ่มที่มีการลดลงของค่า HOMA-IR มีค่าลดลงเท่ากับ 0.57 (SD= 0.31) กลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื่อมร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียวนั้น กลุ่มที่มีค่า HOMA-IR เพิ่มขึ้น มีค่าเพิ่มขึ้นเท่ากับ 0.97 (SD=0.34) และกลุ่มที่มีการลดลงของค่า HOMA-IR มีค่าลดลงเท่ากับ 0.9 (SD=0.24) ภาวะดื้อต่ออินซูลินในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื่อมร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีมีจำนวน 4 คน คิดเป็นร้อยละ 10 และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื่อมร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียวเท่ากับ 7 คน คิดเป็นร้อยละ 18

ระดับน้ำตาลในเลือดที่ 6 เดือนมีค่าเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื่อมร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 93.05 mg/dL (SD = 13.17) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื่อมร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียวเท่ากับ 92.45 mg/dL (SD = 9.88) โดยทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มที่ค่าระดับน้ำตาลในเลือดมีค่าเพิ่มขึ้นเฉลี่ย คิดเป็นร้อยละ 52.6 แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื่อมร่วมกันของ

ไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี 21 คน คิดเป็นร้อยละ 51.3 และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียว 20 คน คิดเป็นร้อยละ 39.2 ค่าเฉลี่ยของน้ำตาลในเลือดที่เพิ่มขึ้นที่ 6 เดือนเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 2.56 mg/dL (SD = 14.06) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียวเท่ากับ 2.32 mg/dL (SD = 6.68) ระดับอินซูลินในเลือดของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 8.35 uU/mL (SD = 4.13) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียวเท่ากับ 8.62 uU/mL (SD = 4.45) ค่าไขมันชนิด cholesterol ในเลือดของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 175.35 mg/dL (SD = 33.13) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียวเท่ากับ 213.77 mg/dL (SD = 55.24) ค่าไขมันชนิด triglyceride ในเลือดผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 135.06 mg/dL (SD = 69.59) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียวเท่ากับ 156.77 mg/dL (SD = 75.48) ค่าไขมันชนิด HDL ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 42.3 mg/dL (SD = 13.5) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียวเท่ากับ 44.95 mg/dL (SD = 12.79) ในส่วนของ albumin ในเลือดของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 4.24 g/dL (SD = 0.39) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียวเท่ากับ 4.63 g/dL (SD = 0.32) และค่า SGPT ของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 63.27 U/L (SD = 44.9) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียวเท่ากับ 30 (SD = 23.01)

จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (HOMA-IR > 3.8) ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 4 คน คิดเป็นร้อยละ 7.84 และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียวเท่ากับ 6 คน คิดเป็นร้อยละ 15.79 ผู้ป่วยที่มีภาวะ impair plasma glucose ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 4 คน คิดเป็นร้อยละ 9.1 และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีอย่างเดียวเท่ากับ 10 คน คิดเป็นร้อยละ 25.71

จากข้อมูลการศึกษาที่ 6 เดือน เมื่อนำมาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงกับช่วงเริ่มต้นการศึกษา พบว่าการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยยะสำคัญ การเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีด้วย มีค่า p-value เท่ากับ 0.002 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียว คือ ค่า HOMA-IR ที่วัดได้ ระดับน้ำตาลในเลือดที่ 6 เดือน ระดับอินซูลินในเลือดที่ 6 เดือน และจำนวนเคสที่มีภาวะ impaired fasting glucose โดยมีค่า p-value เท่ากับ 0.012, 0.039, 0.002 และ 0.008 ตามลำดับ

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลการศึกษาที่ 6 เดือน

	HIV and HCV coinfection		P value	HIV		P value
	0 month	6 month		0 month	6 month	
n	44	39		51	38	
HOMA-IR (mean(SD))	1.82 (0.97)	1.95 (1.18)	0.359	1.59 (1.04)	1.93 (1.0)	0.012
	HIV and HCV coinfection		P value	HIV		P value
	0 month	6 month		0 month	6 month	
HOMA-IR >3.8 (%)	2 (4.55)	4 (10.03)	0.002	4 (7.84)	6 (15.79)	0.180
Fasting blood sugar (mg/dL) (mean(SD))	91 (6.8)	93.05 (13.17)	0.262	89.9 (9.9)	92.45 (9.88)	0.039
IFG case (%)	4 (9.1)	6 (15.38)	0.574	10 (19.6)	9 (25.71)	0.002
Insulin level (uU/mL) (mean(SD))	8.05 (4.13)	8.35 (4.57)	0.754	7.1 (4.45)	8.62 (4.84)	0.008
Cholesterol (mg/dL) (mean(SD))	171.31 (39)	175.35 (33.13)	0.543	207.24 (45.01)	213.77 (55.24)	0.137
Triglyceride (mg/dL)	130.45 (52.6)	135.06 (69.59)	0.606	174.75 (93.9)	156.77 (75.48)	0.095

(mean(SD))						
HDL (mg/dL) (mean(SD))	42.0 (13.5)	42.3 (12.85)	0.499	46.55 (15.84)	44.95 (12.79)	0.142
Albumin (g/dL) (mean(SD))	4.16 (0.6)	4.24 (0.39)	0.264	4.46 (0.24)	4.63 (0.32)	0.319
SGPT (U/L) (mean(SD))	66.02 (59.92)	63.27 (44.9)	0.688	31.68 (30.58)	30 (23.01)	0.642

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่มีค่าภาวะตับอักเสบเรื้อรังในการศึกษานี้ เมื่อพิจารณาจากปัจจัยความเสี่ยง และค่าปัจจัยพื้นฐานประชากรที่มีความต่างอย่างนัยยะสำคัญทางสถิติ นำมาคำนวณหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรัง พบว่าปัจจัยที่มีนัยยะสำคัญทางสถิติในการคำนวณแบบ univariate คือ BMI ที่มากกว่า 25 (overweight) มีค่า p-value เท่ากับ 0.023 โดยมี odd ratio เท่ากับ 17.4 แต่เมื่อนำมาคำนวณแบบ multivariate พบว่าไม่มีนัยยะสำคัญทางสถิติ ส่วนปัจจัยที่นำมาพิจารณาปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุ ระยะเวลาการติดเชื้อเอชไอวี การตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวีในเลือด การรักษาโดยใช้ยา protease inhibitor การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีชนิดที่ 3 การตรวจ fibroscan ที่ค่า Metavir \geq 4 ระดับ SGPT และในเลือด ระดับไขมันชนิด triglyceride ในเลือด

ตารางที่ 4 แสดงค่าสถิติของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี

Risk	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odd ratio	P-value	Odd ratio	P-value
Overweight ¹	17.4	0.023		
Triglyceride	1.014	0.112		
HBV coinfection	11.333	0.114		

Metavir ≥ 4	5.200	0.138		
Undetectable HIV ²	4.000	0.202		
HCV genotype3	3.000	0.361		
HIV duration	1.105	0.363		
Age	0.945	0.560		
SGPT	1.005	0.591		
Protease inhibitor use	1.333	0.785		

* พิจารณานัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$ ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ในตารางวิเคราะห์ความเสี่ยงแบบหลายตัวแปรไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ, ¹BMI ≥ 25 , ²HIV-viral load < 40

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เก็บข้อมูลจากคลินิกผู้ป่วยนอกของคลินิคนิรนาม (The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration, HIV-NAT) โดยมีทำการตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นประจำช่วง โดยปกติการนัดตรวจติดตามในปกติมักใช้เวลาตรวจติดตามทุก 3 เดือนถึง 6 เดือน มีการตรวจเลือดตามแนวทางเวชปฏิบัติที่เป็นมาตรฐาน การตรวจภาวะดื้อต่ออินซูลินเป็นการตรวจเพิ่มเติมนอกเหนือจากการตรวจปกติของคลินิก ทำการเจาะเลือดผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา แล้วส่งไปตรวจยังห้องปฏิบัติการในส่วนของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยมีการเก็บตัวอย่างเลือดไว้แล้วทำการตรวจเมื่อรวบรวมตัวอย่างได้เป็นจำนวนมากพอ

การเปลี่ยนแปลงของภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดซีร่วมกับ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเพิ่มขึ้นที่ระยะเวลา 6 เดือนเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาจากพยาธิวิทยาของไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสเอชไอวีต่อตัวเอง⁽³⁵⁾ และหลายๆ การศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินและเบาหวานที่มากขึ้นเมื่อเทียบกับประชากรปกติ^(29, 41, 42) แต่ก็มีบางการศึกษาที่ให้ผลการศึกษต่างกัน ดังเช่นในการศึกษาของ Visnegarwala และคณะพบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นเป็นปัจจัยส่งเสริมสำคัญต่อการเกิดเบาหวาน⁽²⁹⁾ แต่ในส่วนของภาวะดื้อต่ออินซูลินโดยใช้ค่า HOMA-IR ก็พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงจากไวรัสตับอักเสบบีชนิดซี หรือการศึกษาของ Hull และคณะ ที่พบว่าการติดเชื้อไวรัสอักเสบบีร่วมกับไวรัสเอชไอวีเป็นปัจจัยสำคัญส่งเสริมให้ liver fibrosis แย่ลง แต่เมื่อพิจารณาที่ค่า HOMA-IR ก็พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน นอกจากนี้

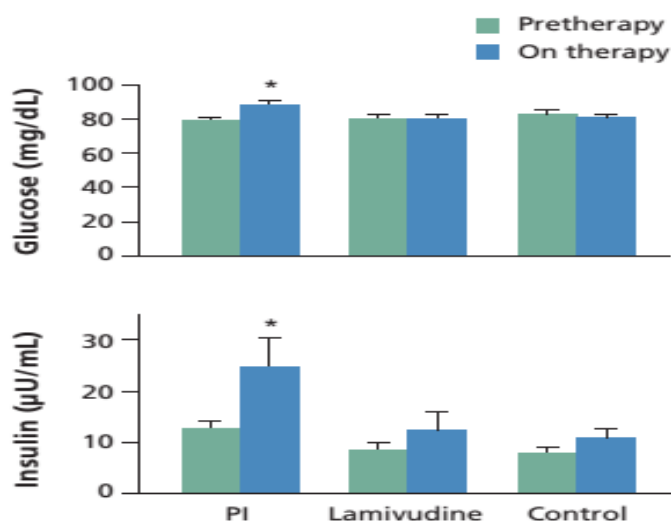
ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียวเท่านั้น พบว่าภาวะดื้อต่ออินซูลินเมื่อติดตามไปที่ระยะเวลา 6 เดือน ไม่ต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ แต่มีนัยยะสำคัญทางสถิติในส่วนของค่า HOMA-IR ระดับน้ำตาลในเลือด ภาวะ impaired plasma glucose และระดับอินซูลินในเลือดสาเหตุหนึ่งอาจเป็นเนื่องจากการคลาดเคลื่อนของการศึกษาที่มีผู้ป่วยออกจากการศึกษาเป็นจำนวนมากถึง 13 คน คิดเป็นร้อยละ 25 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้

ปัจจัยหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงคือความคลาดเคลื่อนจากการวัดค่า HOMA-IR เพียงครั้งเดียว เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่เป็นมาตรฐานแรกเริ่มของ Matthews และคณะ ซึ่งแนะนำให้ใช้ค่าเฉลี่ยจากการตรวจสามครั้ง⁽³⁷⁾ และเนื่องจากเวลาในการศึกษาและงบประมาณที่มีจำกัดนั้น ทำให้การตรวจติดตามเป็นไปได้เพียง 1 ครั้ง ซึ่งค่าที่ได้อาจจะไม่แสดงแนวโน้มที่เกิดขึ้นแท้จริงในผู้ป่วยแต่ละรายได้

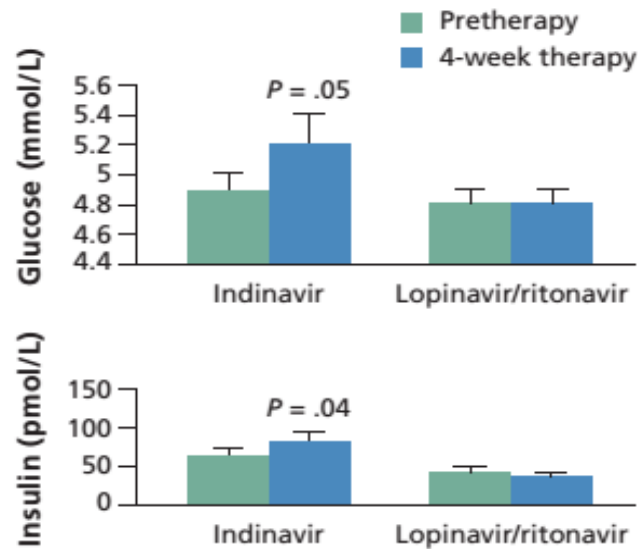
ในส่วนของยาต้านไวรัส การศึกษานี้มีผู้ป่วยรับยาต้านไวรัสเป็นยาในกลุ่ม protease inhibitor คิดเป็นร้อยละ 32.1 โดยมีสัดส่วนของยาดังแผนภูมิที่ 4.4 ข้อมูลจากการศึกษานี้พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม protease inhibitor นั้นไม่จัดเป็นความเสี่ยงของการเพิ่มขึ้นของค่า HOMA-IR ดังเช่นการศึกษาของ Mulligan และคณะ⁽⁴³⁾ และการศึกษาของ Mehti และคณะ⁽¹⁷⁾ พบว่าการได้รับยาในกลุ่ม protease inhibitor เพิ่มขึ้นมานั้นเพิ่มระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือดอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยเอชไอวีเมื่อเทียบกับก่อนและหลังได้รับยาโดยเปรียบเทียบกันดังแผนภาพที่ 5.1 พยาธิสภาพเชื่อว่าเกิดจากยาในกลุ่มนี้มีความสามารถในการจับและยับยั้งการทำงานของ insulin sensitive glucose transporter (GLIT4)⁽⁴⁴⁾ แต่เมื่อพิจารณาจากยาแล้ว ตัวอย่างจากการศึกษาของ Noor และคณะ⁽⁴⁵⁾ ที่ทำการศึกษาโดยใช้ indinavir และการศึกษาของ Lee และคณะ⁽⁴⁶⁾ ที่เลือกใช้ lopinavir/ritonavir ในผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี หลังได้รับยาที่สี่สัปดาห์พบว่าปัญหาเกิดในกลุ่มที่ได้ indinavir มีความเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาล และอินซูลินในเลือดอย่างมีนัยสำคัญต่างกับ lopinavir/ritonavir ซึ่งในผู้ป่วยของเรานั้นไม่ได้รับยา indinavir และยาที่ได้รับส่วนใหญ่ในกลุ่มนี้คือ lopinavir/ritonavir ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่ทำให้ไม่พบว่ายากลุ่ม protease inhibitor ไม่เพิ่มความเสี่ยงของการเพิ่มขึ้นของค่า HOMA-IR และยังให้ข้อมูลไปในทางที่ช่วยลดการเพิ่มขึ้นของค่า HOMA-IR ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีเปรียบเทียบกับเอชไอวีเพียงอย่างเดียว

แผนภาพที่ 9 แสดงผลของยาต้านไวรัสกลุ่มต่างๆ ต่อระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือด หลังจากรับยาต้านไวรัส (indinavir, n= 16; saquinavir, n=2; or ritonavir, n=2) or lamivudine (n=9) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านทั้งสองตัว (control, n=12)

*= มีนัยสำคัญทางสถิติ



แผนภาพที่ 10 แสดงผลของยา indinavir เมื่อเทียบกับ lopinavir/ritonavir ต่อระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือดในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเอชไอวีหลังได้รับยาตีรสปดาห์



ในส่วนของค่าไขมันในเลือดจากการศึกษาี้ โดยเฉพาะไขมันชนิด triglyceride พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพร้อมกับมีค่าต่ำกว่าผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพร้อมกับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้⁽⁴⁷⁾

ภาวะดื้ออินซูลิน เมื่อพิจารณาจากค่า HOMA-IR ซึ่งปัจจุบันมีค่านวน 2 รูปแบบตามการศึกษาของ Matthews และคณะในปี คศ 1985 และ 1998^(37, 38) ซึ่งค่าที่ได้จากการคำนวณมีความแตกต่างกัน และนอกจากนี้ค่ามาตรฐานของภาวะ insulin resistance มีความแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ กลุ่มอายุ และโรคประจำตัวของคนไข้⁽²²⁾ ดังนั้นการเลือกค่า HOMA-IR ที่ใช้เป็นตัวกำหนดภาวะดื้ออินซูลิน จึงอาจจะไม่ใช่ตัวแปรที่ดีเนื่องจากยังไม่มีมาตรฐานในชาวไทยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีที่แน่นอน จากการศึกษาี้พบว่าความชุก (prevalence) ของภาวะดื้ออินซูลิน อยู่ที่ ร้อยละ 4.55 ในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพร้อมกับ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพร้อมกับ มีค่าเท่ากับร้อยละ 10 เมื่อพิจารณาในข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย พบว่าเป็นการที่ไม่รวมผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย ถ้ารวมผู้ป่วยเบาหวานเข้าไปด้วย พบว่าความชุกอาจเปลี่ยนเป็นร้อยละ 19.2 และร้อยละ 11.3 ในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพร้อมกับ และผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพร้อมกับ ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลในประชากรปกติของ Do และคณะ⁽⁴⁸⁾ พบว่าเท่ากับร้อยละ 25.1 ในชาย และร้อยละ 21.5 ในหญิง ซึ่งมีค่า HOMA-IR ที่เท่ากับมากกว่า 1.56 ในชาย และ 1.64

ในหญิง ในค่า HOMA-IR ที่เท่ากัน พบว่าต่างกับการศึกษาของ Squillace และคณะ ซึ่งพบว่า เท่ากับร้อยละ 48 ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีและตับอักเสบซีร่วมกัน และเท่ากับร้อยละ 32 ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียว

ข้อมูลที่มีความสำคัญทางสถิติที่อาจส่งผลกระทบต่อการศึกษาคือ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ค่า SGPT ผู้ป่วยที่มีการตรวจ fibroscan ที่มีค่า Metavir ≥ 4 ค่า Triglyceride และ BMI ซึ่งเมื่อนำมาคำนวณโดยใช้วิธีปัจจัยที่ส่งผลต่อค่า HOMA-IR ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีและตับอักเสบซีร่วมกันพบว่ามึนัยยะสำคัญในส่วนของค่า BMI ที่มากกว่า 25 แต่เมื่อนำมาคำนวณโดยใช้วิธี multivariate พบว่าไม่มีนัยยะสำคัญทางสถิติ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ ระยะเวลาของการศึกษาเพียงแค่หกเดือน เนื่องจากค่า fasting plasma glucose และค่าทางเมตาโบลิคอื่น ๆ มีโอกาสคลาดเคลื่อนได้ในการตรวจนัดแต่ละครั้ง ซึ่งการศึกษาที่นานขึ้น มีการเก็บข้อมูลหลายครั้งน่าจะบอกแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงได้ถูกต้องยิ่งขึ้น อีกปัจจัยหนึ่งคือการตรวจวัดค่าอินซูลินในเลือดดังที่กล่าวไปว่าทำการตรวจวัดเพียงหนึ่งครั้ง ไม่ได้ใช้ค่าเฉลี่ยของสามครั้งดังในการศึกษาต้นแบบเนื่องจากปัจจัยเรื่องงบประมาณที่มีจำกัด

ข้อมูลที่เก็บได้จากการศึกษานี้แสดงถึงความชุกของภาวะดื้อต่ออินซูลินในประเทศไทย โดยใช้ค่า HOMA-IR ซึ่งปัจจุบันมีการศึกษาหลายการศึกษาแสดงถึงประโยชน์ในการตรวจ ซึ่งช่วยพยากรณ์ความเสี่ยงต่างๆ ที่จะเกิดกับคนไข้ การตอบสนองต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบบี การเกิดผลจากการรักษาในระยะยาวอื่นๆ นอกจากการติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยเอชไอวี นอกจากนี้ยังแสดงถึงผลดีในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซึ่งดีกว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียว

รายการอ้างอิง

1. HIV/AIDS JUNPo. AIDS epidemic update. World Health Organization. December 2009(Geneva).
2. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2429-38. Epub 2011/06/24.
3. Chen JJ, Yu CB, Du WB, Li LJ. Prevalence of hepatitis B and C in HIV-infected patients: a meta-analysis. *Hepatob Pancreat Dis*. 2011;10(2):122-7.
4. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005;192(6):992-1002.
5. Jatapai A, Nelson KE, Chuenchitra T, Kana K, Eiumtrakul S, Sunantarod E, et al. Prevalence and Risk Factors for Hepatitis C Virus Infection among Young Thai Men. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(2):433-9.
6. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Current HIV/AIDS reports*. 2011;8(1):12-22. Epub 2011/01/12.
7. Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, La Rosa A, Sampson J, Wentworth D, et al. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. *AIDS*. 2010;24(5):697-706.
8. Hommes MJ, Romijn JA, Endert E, Eeftinck Schattenkerk JK, Sauerwein HP. Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism: clinical and experimental*. 1991;40(6):651-6. Epub 1991/06/01.
9. Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK, Neese RA, Schambelan M. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with human immunodeficiency virus infection. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993;77(4):956-62. Epub 1993/10/01.
10. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2000;356(9244):1800-5.
11. Merchante N, de los Santos-Gil I, Merino D, Gonzalez-Serrano M, Mira JA, Sanz-Sanz J, et al. Insulin resistance is not a relevant predictor of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol*. 2009;50(4):684-92.

12. Halfon P, Penaranda G, Carrat F, Bedossa P, Bourliere M, Ouzan D, et al. Influence of insulin resistance on hepatic fibrosis and steatosis in hepatitis C virus (HCV) mono-infected compared with HIV-HCV co-infected patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;30(1):61-70. Epub 2009/03/19.
13. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Pol S, et al. Insulin resistance impairs sustained virological response rate to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: HOMAVIC-ANRS HC02 Study. *Antiviral therapy*. 2009;14(6):839-45. Epub 2009/10/09.
14. Eslam M, Kawaguchi T, Del Campo JA, Sata M, Khattab MA, Romero-Gomez M. Use of HOMA-IR in hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*. 2011;18(10):675-84. Epub 2011/09/15.
15. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1695-704.
16. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: Association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):416-23.
17. Mehta SH, Moore RD, Thomas DL, Chaisson RE, Sulkowski MS. The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons. *J AIDS-J Acq Imm Def*. 2003;33(5):577-84.
18. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology*. 2003;38(1):50-6. Epub 2003/06/28.
19. Butt AA, Fultz SL, Kwok CK, Kelley D, Skanderson M, Justice AC. Risk of diabetes in HIV infected veterans pre- and Post-HAART and the role of HCV coinfection. *Hepatology*. 2004;40(1):115-9.
20. Squillace N, Lapadula G, Torti C, Orlando G, Mandalia S, Nardini G, et al. Hepatitis C virus antibody-positive patients with HIV infection have a high risk of insulin resistance: a cross-sectional study. *HIV medicine*. 2008;9(3):151-9. Epub 2008/01/26.
21. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *The New England journal of medicine*. 1991;325(13):938-48. Epub 1991/09/26.
22. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.

23. Palacios R, Merchante N, Macias J, Gonzalez M, Castillo J, Ruiz J, et al. Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naive HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*. 2006;11(4):529-35.
24. Hull MW, Rollet K, Moodie EE, Walmsley S, Cox J, Potter M, et al. Insulin resistance is associated with progression to hepatic fibrosis in a cohort of HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2012;26(14):1789-94. Epub 2012/06/29.
25. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, Afdhal NH, Mirel L, Moore RD, et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS*. 2005;19(6):585-92.
26. Bani-Sadr F, Carrat F, Bedossa P, Piroth L, Cacoub P, Perronne C, et al. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients: analysis of risk factors. *AIDS*. 2006;20(4):525-31.
27. Marks KM, Petrovic LM, Talal AH, Murray MP, Gulick RM, Glesby MJ. Histological findings and clinical characteristics associated with hepatic steatosis in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1943-9.
28. Merchante N, Macias J, Ramayo E, Vergara S, Garcia-Garcia JA, Mira JA, et al. Insulin resistance is not associated with liver fibrosis progression in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Journal of viral hepatitis*. 2006;13(7):449-56.
29. Visnegarwala F, Chen L, Raghavan S, Tedaldi E. Prevalence of diabetes mellitus and dyslipidemia among antiretroviral naive patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and HIV-1 compared to patients without co-infection. *J Infection*. 2005;50(4):331-7.
30. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kanda T, Kojima H, Saisho H. Prevalence of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C: Comparison with hepatitis B virus-infected and hepatitis C virus-cleared patients. *Liver Int*. 2008;28(3):355-62.
31. El-Sadr W, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. *Hiv Medicine*. 2005;6(2):114-21.
32. Polgreen P, Flutz SL, Justice AC, Wagner JH, Diekema DJ, Rabeneck L, et al. Association of hypocholesterolaemia with hepatitis C virus infection in HIV-infected people. *Hiv Medicine*. 2004;5(3):144-50.

33. Nasta P, Gatti F, Puoti M, Cologni G, Bergamaschi V, Borghi F, et al. Insulin resistance impairs rapid virologic response in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients on peginterferon-alfa-2a. *AIDS*. 2008;22(7):857-61.
34. Ryan P, Resino S, Miralles P, Cosin J, Lopez JC, Moreno S, et al. Insulin Resistance Impairs Response to Interferon Plus Ribavirin in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus. *J Acq Imm Def*. 2010;55(2):176-81.
35. Eslam M, Lopez-Cortes LF, Romero-Gomez M. The role of insulin resistance in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2011;6(6):553-8. Epub 2011/09/22.
36. Merchante N, de los Santos-Gil I, Merino D, Gonzalez-Serrano M, Mira JA, Sanz-Sanz J, et al. Insulin resistance is not a relevant predictor of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *Journal of hepatology*. 2009;50(4):684-92. Epub 2009/02/24.
37. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. Epub 1985/07/01.
38. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2191-2. Epub 1998/12/05.
39. Grundy SM. Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *The American journal of cardiology*. 2002;90(8A):11i-21i. Epub 2002/11/07.
40. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.
41. Hull MW, Rollet K, Moodie EEM, Walmsley S, Cox J, Potter M, et al. Insulin resistance is associated with progression to hepatic fibrosis in a cohort of HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Aids*. 2012;26(14):1789-94.
42. Palacios R, Merchante N, Macias J, Gonzalez M, Castillo J, Ruiz J, et al. Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naive HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antiviral therapy*. 2006;11(4):529-35.
43. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang MY, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors

independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acq Immun Def Synd.* 2000;23(1):35-43.

44. Hruz PW. Molecular Mechanisms for Altered Glucose Homeostasis in HIV Infection. *American journal of infectious diseases.* 2006;2(3):187-92. Epub 2006/12/23.

45. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwarz JM, Halvorsen RA, Schambelan M, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *Aids.* 2001;15(7):F11-8. Epub 2001/06/16.

46. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, Lo JC, Schwarz JM, Aweeka FT, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *Aids.* 2004;18(4):641-9. Epub 2004/04/20.

47. Polgreen P, Flutz SL, Justice AC, Wagner JH, Diekema DJ, Rabeneck L, et al. Association of hypocholesterolaemia with hepatitis C virus infection in HIV-infected people. *HIV medicine.* 2004;5(3):144-50.

48. Do H. Prevalence of Insulin Resistance and Its Relationship with Cardiovascular Disease Risk Factors among Thai Adults. *Am J Epidemiol.* 2010;171:S125-S.

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายศราวุฒิ มากลั่น เกิดเมื่อวันที่ 23 เมษายน พ.ศ. 2524 อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2548 จากนั้นปฏิบัติงานเป็นแพทย์เพิ่มพูนทักษะ 1 ปี ที่โรงพยาบาลสระบุรี ต่อมาได้ทำงานเป็นแพทย์ประจำและย้ายไปเป็นแพทย์ประจำโรงพยาบาลวังม่วงสหธรรมอำเภอวังม่วง จังหวัดสระบุรี เป็นเวลา 2 ปี จากนั้นได้เข้ารับการศึกษาต่อปริญญาโท สาขาวิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างปี พ.ศ. 2551-2554 และสอบผ่านวุฒิปดษผู้มีควมรู้ความชำนาญทางวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไปเมื่อปีพ.ศ. 2554 หลังจากนั้นได้กลับไปทำงานเป็นแพทย์ประจำ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพิจิตร ปัจจุบันอยู่ระหว่างการฝึกอบรมหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรกรรมโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY