

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในการศึกษานี้ จะแยกเป็น 3 ส่วน ประกอบด้วย

1. โรคเอดส์ และยาต้านไวรัสเอดส์
2. ภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ (lipodystrophy)
3. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

โรคเอดส์ และยาต้านไวรัสเอดส์

1. โรคเอดส์ (AIDS) เป็นโรคที่เกิดจากไวรัสชนิดหนึ่งที่เรียกว่า ไวรัสเอดส์ หรือมีชื่อภาษาอังกฤษว่า HIV (เอช-ไอ-วี) ซึ่งย่อมาจาก human immunodeficiency virus เมื่อไวรัสเอดส์เข้าสู่ร่างกายจะเข้าไปภายในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-Lymphocytes เพื่อแบ่งตัว และจะมีการฟักตัวระยะหนึ่งซึ่งอาจนานเป็นปีหรือนานกว่า 10 ปี โดยไม่มีอาการผิดปกติใดๆ ต่อมาไวรัสจะเพิ่มจำนวนมากขึ้นและแพร่กระจายไปทั่วร่างกาย จนสามารถทำลายภูมิคุ้มกันของร่างกายให้เสื่อมหรือเสียไปเรื่อยๆ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีจึงมักมีการติดเชื้อโรคต่างๆ ได้ง่าย ในที่สุดร่างกายก็ไม่สามารถทนทานได้ และจะเสียชีวิตในที่สุด โรคเอดส์ (AIDS) จึงหมายถึงกลุ่มอาการของภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เกิดขึ้นภายหลัง [19]

2. เชื้อไวรัสเอดส์ (HIV) เป็นไวรัสกลุ่ม retrovirus มีสายพันธุกรรมเป็น RNA สายเดี่ยว เปลือกนอกของเชื้อไวรัสจะมี gp120 และแกน gp41 ที่เชื้อจำเป็นต้องใช้ในการจับกับตัวรับ CD4 และตัวรับร่วม (chemokine coreceptor) ของเซลล์เม็ดเลือดขาว T-lymphocyte เมื่อมีการจับกันแล้ว สายพันธุกรรม RNA ของเชื้อไวรัสเอดส์จะถูกส่งผ่านเข้าเซลล์เม็ดเลือดขาวและถูกเปลี่ยนเป็น DNA ด้วยเอนไซม์ reverse transcriptase กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวให้มีการสร้าง DNA ทำให้มีการเพิ่มจำนวน DNA ของเชื้อไวรัสเอดส์ได้อย่างรวดเร็วจนสามารถทำลายเม็ดเลือดขาวที่เชื้อไวรัสเอดส์อาศัยอยู่นั้นได้ ทำให้ภูมิคุ้มกันโรคเสียไป และล้มป่วยจากการติดเชื้อแทรกซ้อน [19, 20]

3. การติดต่อของโรคเอดส์ [19, 21, 22, 23] การติดเชื้อไวรัสเอดส์โดยหลักใหญ่ๆ มี 3 ทาง คือ

3.1 ทางเพศสัมพันธ์

3.2 ทางการสัมผัสเลือดโดยตรง เช่น การใช้เข็มฉีดยา กระบอกฉีดยาที่ไม่สะอาดร่วมกัน การมีบาดแผลแล้วไปสัมผัสกับเลือดหรือน้ำเหลืองของคนไข้ที่มีเชื้อไวรัสเอดส์อยู่ เช่น

การใช้ของมีคม มีดโกน เข็มสักผิวหนัง เข็มเจาะหูร่วมกัน เป็นต้น การผ่าตัดเปลี่ยนเนื้อเยื่อและอวัยวะ เช่น การผ่าตัดเปลี่ยนไต ปลุกถ่ายไขกระดูก ฯลฯ โดยมีได้ตรวจหาเชื้อไวรัสเอดส์เสียก่อน การผสมเทียมที่ใช้อสุจิจากผู้มาบริจาคโดยมิได้ตรวจหาเชื้อไวรัสเอดส์เสียก่อน การชกต่อยแล้วมีเลือดออก โดยที่เลือดของผู้มีเชื้อไวรัสเอดส์ไปถูกกับบาดแผล หรือเยื่อเมือกของฝ่ายตรงข้าม

3.3 มารดาที่มีเชื้อไวรัสเอดส์ สามารถถ่ายทอดเชื้อไวรัสเอดส์ไปสู่ทารกในครรภ์ ปัจจุบันมีการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก 300 รายต่อปี หรือ ทารกที่ถูกเลี้ยงด้วยน้ำนมของมารดาที่มีเชื้อไวรัสเอดส์ก็สามารถติดเชื้อไวรัสเอดส์ได้เช่นเดียวกัน หากมารดาไม่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ใด ๆ แต่ทารกไม่ได้รับประทานนมมารดา ทารกจะมีโอกาสติดเชื้อจากมารดาประมาณร้อยละ 25 และถ้าทารกได้รับนมมารดาก็จะสูงถึงร้อยละ 40 แต่ถ้ามารดาได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ zidovudine (AZT) เพียงตัวเดียวในช่วงไม่นานก่อนคลอด และทารกได้รับยา AZT ด้วย พบว่าจะลดการติดเชื้อเหลือประมาณร้อยละ 7-8 แต่หากมารดาได้รับยา 2 ตัวเช่น zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) หรือได้รับ AZT ตั้งแต่ครรภ์ 28 สัปดาห์ ร่วมกับ nevirapine (NVP) 1 ครั้งตอนคลอด และทารกได้อีก 1 ครั้ง จะลดการติดเชื้อเหลือเพียงไม่เกินร้อยละ 3 และถ้าหากมารดาได้รับยา 3 ชนิดนานกว่า 4 สัปดาห์ก่อนคลอด ทารกจะติดเชื้อประมาณร้อยละ 1-2 เท่านั้น นอกจากนี้การคลอดโดยการผ่าตัดทางหน้าท้อง (caesarean section) ก่อนจะเจ็บครรภ์หรือมีน้ำเดิน จะช่วยลดการติดเชื้อไวรัสเอดส์ในทารกลงไปได้อีก

4. อาการและการดำเนินโรค [19, 23] ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีอาการแสดงแบ่งออกเป็น 3 ระยะ ดังนี้

ระยะที่ 1 ระยะที่ไม่ปรากฏอาการ (asymptomatic stage or carrier stage) หรือเรียกว่า ระยะติดเชื้อโดยไม่มีอาการ สุขภาพจะแข็งแรงสมบูรณ์เหมือนคนปกติทุกประการ แต่อาจจะเจ็บป่วยเล็กน้อยๆเช่นเดียวกับคนปกติอื่นๆ เป็นไข้หวัด ซึ่งจะหายไปได้เหมือนปกติทั่วไป ไม่มีโรคแทรกซ้อนบางคนอาจจะอยู่ในระยะนี้ 2-3 ปีก่อนที่จะเข้าสู่ระยะต่อไปโดยเฉลี่ยประมาณ 7-8 ปี แต่บางคนอาจจะไม่มีอาการนานถึง 10 ปี หรือนานกว่านั้นก็ได้ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกรายที่อยู่ในระยะนี้แม้จะไม่มีอาการก็สามารถแพร่เชื้อให้กับบุคคลอื่นๆ ได้

ระยะที่ 2 ระยะมีอาการสัมพันธ์กับเอดส์ (Aids Related Complex หรือ ARC) ระยะนั้นนอกจากมีการติดเชื้อไวรัสเอดส์ในกระแสเลือดแล้ว ยังอาจมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่างปรากฏให้เห็นได้ เช่น ต่อมน้ำเหลืองโตหลายแห่งติดต่อกันนานกว่า 3 เดือน น้ำหนักตัวลดลงอย่างรวดเร็วมากกว่าร้อยละ 10 ของน้ำหนักตัวใน 1 เดือน อุจจาระร่วงเรื้อรังเป็นเวลานานเกิน 1 เดือนโดยไม่ทราบสาเหตุ มีฝ้าขาวที่ลิ้นและในลำคอ มีไข้เรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ มีการ

ติดเชื้อแทรกซ้อนที่ไม่ร้ายแรง เช่น เริ่มที่ไม่ลุกลาม วัณโรคที่ไม่แพร่กระจาย เป็นต้น ระยะนี้อาจจะเป็นอยู่นานหลายเดือนหรือเป็นปี แล้วจะกลายเป็นระยะเอดส์เต็มขั้นต่อไป อาจจะรวมระยะต่อน้ำเหลืองโตไว้ในระยะนี้ด้วย แต่เนื่องจากการศึกษาถึงการดำเนินโรคของระยะนี้ดีขึ้น ก็พบว่าพวกที่มีน้ำเหลืองโตนี้ มีการดำเนินโรคคล้ายกับพวกไม่ปรากฏอาการมากกว่า บางคนจึงไม่นับเอาพวกที่มีต่อน้ำเหลืองโตไว้ในระยะนี้

ระยะที่ 3 ระยะเอดส์เต็มขั้น (Full Blown AIDS) หรือเรียกว่า ระยะ "โรคเอดส์" ระยะนี้เป็นระยะที่ภูมิคุ้มกันของร่างกายถูกทำลายลงมาก จนมีผลต่อการป้องกันการติดเชื้อชนิดอื่นๆ เนื่องจากมีเม็ดเลือดขาวถูกทำลายไปจนเหลือน้อยเกือบหมด ทำให้เกิดการติดเชื้อโรคที่ตามปกติไม่สามารถทำอันตรายต่อคนปกติได้ที่เรียกว่า "โรคติดเชื้อฉวยโอกาส" ซึ่งมีอยู่หลายชนิดแล้วแต่จะมีการติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดใดที่ส่วนใดอาการแสดงที่จะพบจึงเป็นได้หลายแบบ เช่น ถ้าเป็นปอดบวมจากเชื้อ *Pneumocystis carinii* ก็จะมีไข้ ไอ หอบ เจ็บหน้าอก ถ้าเป็นเชื้อราของทางเดินอาหารก็จะมีอาการเจ็บคอ กลืนลำบาก ถ้าเป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *Cryptococcus neoformans* และ *Cryptococcus gattii* ก็จะมีอาการไข้ ปวดศีรษะมาก คอแข็ง หรือถ้าเป็นโรคเอดส์ของระบบประสาท โดยตรงก็จะมีอาการความจำเสื่อม สติพั่นเฟื่อง ชึมเศร้า สมองเสื่อม แขนขาชาหรืออ่อนแรงชักกระตุก เป็นต้น บางรายอาจมีมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งหลอดเลือดหรือ Kaposi's Sarcoma โดยปรากฏเป็นจ้ำสีม่วงแดงคล้ำๆ ตามผิวหนัง มะเร็งต่อน้ำเหลือง (lymphoma) พบเป็นก้อนโต ตามที่ต่างๆ ของร่างกาย เป็นต้น เมื่อเข้าสู่ระยะนี้แล้วส่วนใหญ่มะเร็งจะเสียชีวิตในเวลาไม่นาน โดยทั่วไปจะมีชีวิตอยู่ได้เพียง 1-2 ปีโดยเฉลี่ย

5. การตรวจเลือดเพื่อตรวจเชื้อไวรัสเอดส์ เป็นการวัดระดับแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเอดส์ ซึ่งถ้าการตรวจเบื้องต้นด้วยวิธีอีไลซ่า (Elisa: Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay) ซึ่งเป็นวิธีการตรวจหาแอนติบอดีในเลือดว่ามีแอนติบอดีที่ทำปฏิกิริยากับเชื้อไวรัสเอดส์เกิดขึ้นหรือไม่ ถ้ามีก็จะทำให้น้ำยาที่ใช้ทดสอบเปลี่ยนสีแดงว่าเลือดมีผลเป็นบวก คือมีการติดเชื้อไวรัสเอดส์ ซึ่งจะต้องทำการตรวจสอบด้วยวิธีเวสเทิร์นบลอต (western blot) ซ้ำอีกครั้งเพื่อยืนยันว่ามีแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเอดส์จริง ถ้ามีผลเป็นบวกอีกก็แสดงว่ามีการติดเชื้อไวรัสเอดส์ แต่การตรวจอาจให้ผลเป็นลบ (negative) หรือไม่พบแอนติบอดีในกรณีที่เพิ่งได้รับเชื้อ และร่างกายยังไม่ได้สร้างแอนติบอดี ดังนั้นในการศึกษาวิจัยนักวิทยาศาสตร์จะใช้วิธีการหาโปรตีนชนิด P24 เป็นโปรตีนในส่วนแกนกลางของไวรัส ซึ่งเป็นแอนติเจนของตัวเชื้อไวรัสเอดส์ วิธีนี้จะให้ผลการตรวจที่แม่นยำและตรวจพบได้ตั้งแต่ระยะติดเชื้อใหม่ๆ [19, 20, 24]

6. ยาด้านไวรัสเอดส์ [13, 20] หมายถึง ยาที่สังเคราะห์ขึ้นมาเพื่อหยุดยั้งหรือออกฤทธิ์ด้านการแบ่งตัวของเชื้อ HIV การยับยั้งการเกาะจับและเข้าเซลล์ มีกลไกการออกฤทธิ์ 6 กลไก ได้แก่

6.1 กลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) ออกฤทธิ์การยับยั้งขบวนการ reverse transcription การออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้ต้องผ่านขบวนการ phosphorylation ภายในเซลล์ให้กลายเป็น mono-, di-, และ triphosphate compound ในที่สุดจึงจะออกฤทธิ์ได้ กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญ คือ การแย่งจับกับ HIV-RT (inhibitory competitor) และการหยุดยั้งการเรียงตัวของลำดับเบสของ DNA (chain terminator) ยาในกลุ่ม NRTIs ได้แก่ abacavir (ABC) didanosine (ddi) emtricitabine (FTC) lamivudine (3TC) stavudine (d4T) tenofovir (TDF) zidovudine (AZT)

6.2 กลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) เป็นยาที่มีโครงสร้างและสูตรทางเคมีที่แตกต่างกัน แต่มีฤทธิ์แรง (potent) ในการยับยั้งอย่างจำเพาะต่อเอนไซม์ reverse transcriptase (RT) ของ HIV-1 เท่านั้น ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ของ HIV-2 hepatitis, herpes virus และเอนไซม์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจากยาในกลุ่ม NRTIs หลายประการ เช่น NNRTIs เป็น active compounds ที่ออกฤทธิ์ได้เลย โดยไม่ต้องผ่านขบวนการ phosphorylation หรือ metabolism อื่นอีก การออกฤทธิ์ของ NNRTIs เป็นการยับยั้งเอนไซม์แบบไม่แข่งขัน (non-competitive inhibition) คือไม่มีการแย่งจับแข่งกับ native nucleotides แต่เป็นการจับ HIV-1 reverse transcriptase ตรงบริเวณล่างลงมาจาก catalytic site ยาในกลุ่ม NNRTIs จะถูก metabolize เกือบทั้งสิ้นที่ตับ ข้อดีของยาในกลุ่ม NNRTIs ส่วนใหญ่มีฤทธิ์ยาวสามารถรับประทานเพียงวันละ 1-2 ครั้งได้เป็นการง่าย แต่ข้อเสียคือเกิดการดื้อยารวดเร็วมากโดยเฉพาะเมื่อใช้เดี่ยวๆ หรือร่วมกับยาในสูตรที่ล้มเหลวในการรักษามาก่อน และเมื่อเกิดเชื้อดื้อยาจะเกิดการดื้อต่อยาอื่น ๆ ในกลุ่มนี้ด้วย ทั้งนี้เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีสูตรโครงสร้างทางเคมีที่แตกต่างกันจริงแต่ตำแหน่งที่จับ (binding pocket) กับเอนไซม์ reverse transcriptase เป็นตำแหน่งเดียวกันหมดนั่นเอง ยาในกลุ่ม NNRTIs ได้แก่ delavirdine (DLV) efavirenz (EFV) etravirine (ETR) nevirapine (NVP) Rilpivirine

6.3 กลุ่ม Protease Inhibitors (PIs) protease เป็น enzyme ของเชื้อ HIV-1 ซึ่งประกอบด้วยโปรตีน 2 สายที่เหมือนกัน (symmetrical isomer) ประกอบด้วยกรดอะมิโน 99 ตัว มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับการตัดย่อย gag-pol polypeptide precursor เพื่อให้ immature HIV-1 กลายเป็นเชื้อเอชไอวีตัวสมบูรณ์ (mature infectious) ยากลุ่ม PIs ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของ

เชื้อ HIV โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง HIV-1 protease ยาในกลุ่ม PIs ได้แก่ atazanavir (ATV) darunavir (DRV) fosamprenavir (FPV) indinavir (IDV) lopinavir (LPV) nelfinavir (NFV) ritonavir (RTV) saquinavir (SQV) tipranavir (TPV)

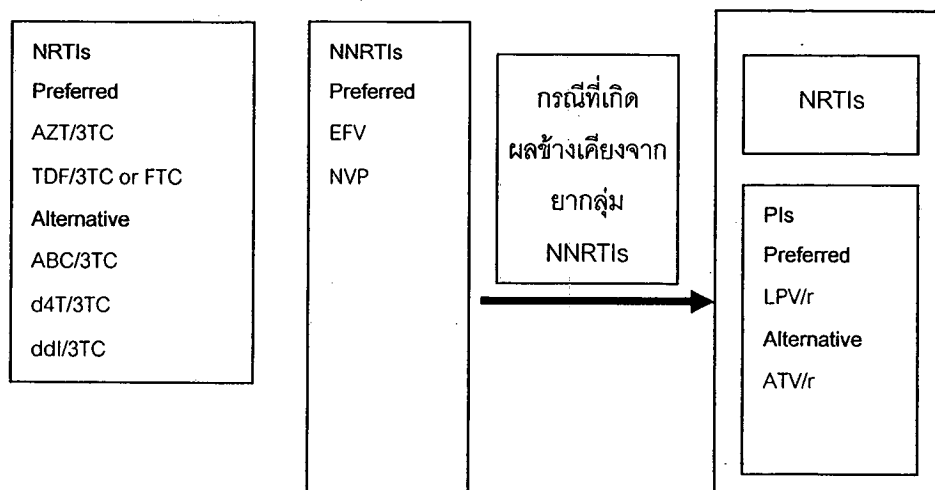
6.4 กลุ่ม Integrase Inhibitor (II) ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง enzyme integrase ซึ่งทำหน้าที่ผสมผสานสายพันธุกรรมของ HIV viral genome เข้ากับ DNA ของ host cell ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ raltegravir (RAL)

6.5 Fusion Inhibitor ออกฤทธิ์ในการป้องกันไม่ให้เชื้อ HIV สามารถหลอมรวม (fusion) กับเยื่อหุ้มเซลล์เพื่อเข้าเป้าหมายได้ โดยยาจะจับกับ gp41 ซึ่งเป็น envelope โปรตีนของเชื้อไวรัส ผลจากการจับของยาทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงตัวของโปรตีนที่จะใช้เพื่อหลอมรวมกับเยื่อหุ้มเซลล์เป้าหมาย ทำให้ในที่สุดเชื้อไวรัสไม่สามารถเข้าเซลล์เป้าหมายได้ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ enfuvirtide (ENF, T-20)

6.6 Chemokine co-receptor antagonist (CCR5 Antagonist) ออกฤทธิ์โดยจับกับ CCR5 coreceptor ของ host cell เพื่อป้องกันไม่ให้ไวรัสที่ต้องการ co-receptor ตัวนี้เข้าสู่เซลล์ได้ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Maraviroc (MVC)

ตามแนวทางปฏิบัติของ สปสช. ปีพ.ศ. 2553 ให้เลือกใช้ยาสูตรผสมกลุ่ม NRTIs เป็นอันดับแรก ได้แก่ AZT/3TC และยาสูตรผสม TDF/3TC หรือ FTC โดยใช้คู่กับยากกลุ่ม NNRTIs ได้แก่ NVP หรือ EFV ส่วนยากกลุ่ม NRTIs ที่ใช้เป็นทางเลือก ได้แก่ ยา ABC/3TC, d4T/3TC, ddI/3TC และถ้าพบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีไม่ทนต่อยากลุ่ม NNRTIs ให้เปลี่ยนเป็นยากกลุ่ม PIs โดยยาที่เลือกใช้เป็นลำดับแรกคือ LPV/r (Lopinavir/Ritonavir) ยาทางเลือกคือ ATV/r (Atazanavir/Ritonavir) (ดังภาพ 1) การศึกษาครั้งนี้เลือกใช้ยา GPO-virZ ซึ่งเป็นยาสูตรผสมขององค์การเภสัชกรรมผลิต ใน 1 เม็ดมีส่วนผสมของยา zidovudine (AZT) lamivudine (3TC) nevirapine (NVP) เป็นยาสูตร HART ที่มีประสิทธิภาพดี รับประทานง่าย คือ รับประทานเพียง 1 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง สามารถผลิตได้ในประเทศไทย และราคาถูก (1,320 บาท ต่อเดือน) เมื่อเทียบกับสูตรพื้นฐานอื่น เช่น สูตร TDF+3TC+NVP (2,880 บาท ต่อเดือน) ต้องรับประทานสูงสุดถึง 3 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง [13]

สูตรยาต้านไวรัสเอดส์: Thai Guidelines 2010 [13]



ภาพ 2 สูตรยาต้านไวรัสเอดส์ตามแนวทางการรักษาปี พ.ศ. 2553

ภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ (lipodystrophy)

1. อาการแสดงและระยะเวลาในการเกิดอาการ [9, 17, 25] เกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายไขมันจนทำให้มีรูปร่างภายนอกเปลี่ยนแปลงไป มีกลุ่มอาการใดอาการหนึ่ง ดังนี้

การเกิดภาวะไขมันฝ่อหรือลีบ (fat atrophy or fat wasting) พบในบางส่วนของร่างกาย ได้แก่ ใบหน้าตอบ ไขมันที่แขนขาลดลง ก้นตอบ

การเกิดภาวะไขมันสะสม (fat accumulation) คือ พบเส้นรอบเอวเพิ่มขึ้น ขนาดหน้าอกขยายเพิ่มขึ้น (gynecomastia) น่องโตขึ้น ในช่องท้อง เกิดอ้วนลงพุง (central obesity) และไขมันสะสมผิดปกติบริเวณต้นคอ (buffalo hump)

การเกิดแบบผสม (mixed syndrome) คือ การเกิดไขมันฝ่อร่วมกับการเกิดไขมันสะสมผิดปกติ โดยมักจะเกิดขึ้นร่วมกับความผิดปกติของระบบเมแทบอลิซึม ได้แก่ ภาวะไขมันในเลือดสูง ระดับน้ำตาลในเลือดสูง การดื้อต่ออินซูลิน หรือเบาหวาน

2. สาเหตุของการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติของผู้ติดเชื้อเอชไอวียังไม่ทราบแน่ชัด อาจมาจากหลายปัจจัย เช่น ตัวเชื้อ ระบบภูมิคุ้มกัน หรือยาต้านไวรัสเอดส์ Galli, et al. [26] มีการรายงานความผิดปกติของการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ และภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ติดเชื้อเอชไอวีเป็นครั้งแรก ว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยากลุ่ม PIs และ NRTIs เนื่องจากผู้ที่มีภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติและได้รับยากลุ่ม PIs ซึ่งผู้ติดเชื้อเอชไอวีมักจะได้รับยาในกลุ่ม NRTIs

ร่วมด้วยเสมอ Van der Valk, et al. [27] ยังพบว่า การใช้ NRTIs และ PIs ร่วมกัน จะเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ PIs ร่วมกัน 2 ตัว ดังนั้น ปัจจุบันจึงคาดว่าสาเหตุของการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติมีความสัมพันธ์กับการใช้ยาต้านไวรัสทั้งในกลุ่ม PIs และ NRTIs

สาเหตุจากยาต้านไวรัสเอดส์ เกิดจากยาในกลุ่ม NRTIs และ PIs โดยที่ Brinkman, et al. [28] เสนอสมมุติฐานว่าอาจจะเกิดจากการที่ยาทำให้เกิดความเสียหายหรือมีพิษต่อไมโทคอนเดรียของเซลล์ ทำให้แหล่งสร้างพลังงานของเซลล์เสียไป เนื่องจากยา NRTIs ไปแย่งจับกับสับสเตรทของเอนไซม์ HIV reverse transcriptase และทำให้การสังเคราะห์ DNA ของไวรัสสิ้นสุดลง นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งเอนไซม์ mitochondrial DNA polymerase gamma (mtDNA polymerase gamma) ซึ่งเอนไซม์นี้มีความสำคัญในกระบวนการ oxidative phosphorylation สำหรับการสร้างพลังงานของเซลล์ใน respiratory chain ซึ่งอยู่ที่ผนังด้านในของไมโทคอนเดรีย โดยยา NRTIs อาจจะไปยับยั้งเอนไซม์ mtDNA polymerase gamma โดยตรง หรือ แทรกตัวเข้าไปใน mtDNA ขึ้นอยู่กับชนิด NRTIs ซึ่งทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์ mtDNA ได้ หรือเกิด mutation ของ mtDNA จากผลที่เกิดขึ้นดังกล่าวจึงทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์ respiratory chain components ต่าง ๆ ได้ ทำให้เกิด oxygen radical species ซึ่งก่อให้เกิดความเสียหายต่อ mtDNA โกล้เคียงต่อไป จากขบวนการดังกล่าวจึงทำให้มีปริมาณ mtDNA ลดลง หรือขาด mtDNA จนทำให้การทำงานของไมโทคอนเดรียเสียไป สมมุติฐานเพิ่มเติมเพื่ออธิบายการเกิดภาวะไขมันสะสมจากเซลล์ไขมันส่วนกลาง เช่น หน้าอกโต พุงป่อง มีหนอกที่คอ (central lipohypertrophy) และ ภาวะไขมันลีบจากเซลล์ไขมันที่อยู่โดยรอบ เช่น แก้มตอบ ไขมันใต้แขนขา ลดลง กันและสะโพกแฟบลง (peripheral lipodystrophy) ดังนี้ ในเซลล์ไขมันส่วนกลาง (central adipocytes) จะมีอัตราการสลายไขมันที่ค่อนข้างสูงกว่าเซลล์ไขมันที่อยู่โดยรอบ (peripheral adipocytes) และเป็นขบวนการที่ต้องใช้พลังงาน ดังนั้นจึงต้องใช้พลังงานจากไมโทคอนเดรียมากกว่า แต่เมื่อการทำงานของไมโทคอนเดรียเสียไปเนื่องจากยาในกลุ่ม NRTIs ทำให้ขบวนการสลายไขมันดังกล่าวลดลง จึงทำให้เกิดการสะสมไขมันใน central และ dorsocervical adipocytes ส่วนภาวะไขมันลีบจากเซลล์ไขมันที่อยู่โดยรอบ (peripheral lipodystrophy) คาดว่าเกิดจากการตายของเซลล์ไขมัน (adipocyte apoptosis) ซึ่งเกิดเนื่องจากไมโทคอนเดรียที่เกิดความเสียหายจะปล่อย apoptosis inducing factor และ cytochrome c ออกสู่ไซโตพลาสซึมไปกระตุ้นเอนไซม์ proteolytic ทำให้มีการสลายของเซลล์ และปลดปล่อยไขมันออกมาทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง

Carr and Cooper [29] ได้เสนอโมเดลของสาเหตุการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ โดยทำการเปรียบเทียบลำดับของกรดอะมิโน ของ catalytic region ของเอนไซม์ HIV-1 Protease

กับโปรตีนของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและพบว่ามีความเหมือนกันระหว่าง catalytic region ของ เอนไซม์ HIV-1 Protease และโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมเมแทบอลิซึมของไขมันคือ cytoplasmic retinoic acid binding protein type 1 (CRABP-1) และ low density lipoprotein receptor related protein (LRP) ถึงร้อยละ 63 และ 58 ตามลำดับ และเชื่อว่าเป็นกลไกสำคัญ ที่ทำให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติภายในเซลล์ไขมันมีโปรตีน CRABP-1 ซึ่งจะเกาะอยู่กับ retinoic acid (RA) และมีหน้าที่ในการนำเสนองาน RA ให้กับเอนไซม์ cytochrome P450 3A isoforms เพื่อเปลี่ยนแปลงไปเป็น cis-9-retinoic acid (cis-9-RA) และไปกระตุ้น retinoid x receptor(RXR) ซึ่งโดยทั่วไป RXR จะจับคู่เป็น heterodimer กับ peroxisome proliferator activated receptor type gamma (PPAR- γ) เมื่อถูกกระตุ้นจะทำให้เกิดการยับยั้ง adipocyte apoptosis และเกิดการเพิ่มจำนวนและขยายขนาดของเซลล์ไขมัน ยาในกลุ่ม PIs จะมีผลไป รบกวนการสร้าง cis-9-RA โดยไปจับกับ CRABP-1 โดยตรง หรือไปยับยั้ง adipocyte apoptosis และเกิดการเพิ่มจำนวนและขยายขนาดของเซลล์ไขมัน ยาในกลุ่ม PIs จะมีผลไปรบกวนการสร้าง cis-9-RA โดยไปจับกับ CRABP-1 โดยตรง หรือไปยับยั้ง cytochrome P450 3A isoforms จากผล ดังกล่าวทำให้ cis-9-RA ลดลงนำไปสู่การเกิด apoptosis และ peripheral adipocyte เนื่องจาก PPAR- γ มักพบในเซลล์ไขมันที่อยู่โดยรอบมากกว่าที่ส่วนกลางของร่างกาย ผู้ติดเชื้อเอชไอวีจึงเกิด ภาวะไขมันลีบ (peripheral fat wasting) และมีการปลดปล่อยไขมันไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride: TG) ออกมาสู่กระแสเลือดเพื่อนำไปเก็บสะสมในเซลล์ไขมันลดลง ส่วนที่ตับมีการลดลงของ ขบวนการนำโคเลสเตอรอลกลับเข้าเซลล์ ส่งผลให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงและเกิดการกระจาย ของไขมันไปยังบริเวณท้อง บริเวณอก ในภาวะที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจน ความผิดปกติของเมแทบอลิซึม ของไขมันดังกล่าวยังส่งผลให้เกิดการดื้อต่ออินซูลิน และเบาหวานชนิดที่ 2 ตามมาได้

3. ผลกระทบของภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติเป็นอาการอันไม่ พียงประสงค์ที่สำคัญและรุนแรงอย่างหนึ่งที่อาจส่งผลกระทบต่อการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ได้ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงรูปร่างลักษณะภายนอกของร่างกาย อาจเป็นการบ่งชี้ว่าผู้ติดเชื้อเอชไอ วีรายนี้มีความผิดปกติหรือมีการติดเชื้อเอชไอวี อาจทำให้ส่งผลกระทบต่อความร่วมมือ (adherence) ในการรับประทานยาต้านไวรัสเอดส์ หรือทำให้การรักษาต้องหยุดลง ภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติทำ ให้ระบบเมแทบอลิซึมมีการเปลี่ยนแปลง อาจเพิ่มอัตราการตายจากโรคอายุรกรรมใหม่ๆ เช่น ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด ทำให้ความเสี่ยงของการเกิดภาวะ atherosclerosis และ atherosclerotic vascular disease เพิ่มขึ้น โรคเบาหวาน โรคไต และ โรคหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งใน ปัจจุบันโรคหลอดเลือดหัวใจนับว่าเป็นโรคที่มีอัตราการตายสูงสุด [3, 5, 6, 7]

4. การตรวจติดตามภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ การวินิจฉัยการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติทำได้หลายวิธี เช่น การใช้เครื่องมือตรวจวัด ได้แก่ computed tomography, nuclear magnetic imaging และ dual energy X-ray absorption (DEXA) ซึ่ง Shevitz, et al. [30] กล่าวว่า การวินิจฉัยโดยการใช้เครื่องมือดังกล่าวเป็นวิธีที่น่าเชื่อถือที่สุด sensitivity = 86.6 % และ specificity = 70% ส่วนวิธีการวัดการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติในการศึกษานี้ทำได้โดย การวินิจฉัยโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาเฉพาะทาง และการรายงานการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติโดยผู้ติดเชืเอชไอวี เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ พชรพร ยิ่งยง [9] และ Chuapai, et al. [17] วิธีวินิจฉัยการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ดังกล่าวมีค่า sensitivity = 60% และ specificity = 45%

5. การรักษาภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ยังไม่มีวิธีการรักษาเป็นมาตรฐาน อาจจะต้องใช้หลายวิธีร่วมกันในการรักษา เช่น การเปลี่ยนยาต้านไวรัสเอดส์ ซึ่งอาจต้องใช้เวลาในการรักษานานถึง 2-3 ปี ถึงจะสามารถกลับมาเป็นปกติ นอกจากนี้การปรับพฤติกรรมเช่น การรับประทานอาหารไขมันต่ำ และการออกกำลังกายแบบ aerobic อาจช่วยในการรักษาภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติได้ การใช้ growth hormone ในขนาด 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อาจช่วยลดไขมันสะสมผิดปกติได้ แต่เมื่อหยุดยาอาการจะกลับเป็นเหมือนเดิมรวมถึงปัญหาราคาแพงและมีผลข้างเคียงมากทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia [9] การศึกษาของ Carr, et al. [31] พบว่า ยากลุ่ม thiazolidinedione จะช่วยรักษาไขมันลิบได้ โดยยากลุ่มนี้ไปกระตุ้น PPAR-gamma ที่ทำหน้าที่ขนส่งไขมันแล้วทำให้เกิด adipogenesis แต่ก็พบว่ายา rosiglitazone ทำให้ระดับ triglyceride และ chloesterol เพิ่มขึ้นจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่มนี้ในการรักษาภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ขณะที่ Saint-marc, et al. [32] Hadigen, et al. [33] พบว่า การใช้ยา metformin 500 mg วันละ 2 ครั้งสามารถเพิ่มความไวของอินซูลิน ทำให้น้ำหนักลด และลด intraabdominal fat ได้ ดังนั้น metformin น่าจะมีประโยชน์ในการรักษาภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติและ insulin resistance ได้ นอกจากนี้ยังมีการฉีด poly-L-lactic acid สามารถรักษาไขมันตอที่หน้าได้ การผ่าตัดไขมันที่สะสมออก หรือฉีดไขมันเข้าไปในบริเวณที่ตอกลับ ก็จะสามารถช่วยแก้ไขความผิดปกติได้

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ (lipodystrophy) ได้แก่

อายุ Bogner, et al. [4] พบว่าอายุที่มากกว่า 40 ปีขึ้นไปเป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ (OR=3.2, 95%CI= 1.247- 8.373, p= 0.016) Galli, et al. [26] ศึกษาในผู้ติดเชืเอชไอวี 212 ราย พบว่าอายุมากกว่า 28 ปี (OR=1.91, 95%CI=1.04-3.51, p=0.036)

เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ Justina, et al. [34] ศึกษาผู้ติดเชื้อจำนวน 74 ราย พบว่าอายุมากกว่า 50 ปีเป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติมากกว่าช่วงอายุ 19-34 ปี 1.09 เท่า Domingo, et al. [35] ศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี 2,358 ราย พบว่าอายุที่มากกว่า 45 ปีขึ้นไปในเพศชาย และอายุที่มากกว่า 55 ปีขึ้นไปในเพศหญิง เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ($p=0.0076$) Bonfanti, et al. [36] พบว่าอายุที่มากกว่า 40 ปีขึ้นไป เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ

เพศ Justina, et al. [34] ศึกษาผู้ติดเชื้อจำนวน 74 รายพบว่า เพศชายมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติมากกว่าเพศหญิง 1.15 เท่า Bonfanti, et al. [36] ศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี 1,480 ราย พบว่า เพศ เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ Freitas, et al. [37] ศึกษาผู้ติดเชื้อจำนวน 345 ราย พบว่า เพศชายร้อยละ 74.8 มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.007$)

BMI Domingo, et al. [35] ศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี 2,358 ราย พบว่า BMI ที่มากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ($p=0.05$)

Lipid profile Domingo, et al. [35] ศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี 2,358 ราย พบว่า ระดับไขมัน HDL ที่น้อยกว่า 35 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ ระดับไตรกลีเซอไรด์ที่มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ($p=0.05$, $p<0.0001$ ตามลำดับ) Freitas, et al. [37] ศึกษาผู้ติดเชื้อจำนวน 345 ราย พบว่า $HDL < 40 \text{ mg/dl}$ และ $triglycerides > 200 \text{ mg/dl}$ มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$, 0.027 ตามลำดับ) Mauss, et al. [38] ระดับไตรกลีเซอไรด์ที่มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($OR=2.3$, $95\%CI=1.3-4.2$, $p<0.01$) ระดับคลอเลสเตอรอลที่มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($OR=1.77$, $95\%CI=1.02-3.14$, $p<0.05$) เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ

CD4 Mauss, et al. [38] ศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี 221 ราย พบว่า CD4 ที่น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($OR=2.2$, $95\%CI=1.1-4.6$, $p=0.03$)

Viral load Chuapai, et al. [17] พบว่า viral load $< 50 \text{ copies/ml}$ ความเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($OR=6.43$, $95\%CI=1.42-29.03$, $p=0.016$) Freitas, et al. [37] ศึกษาผู้ติดเชื้อจำนวน 345 ราย พบว่า viral load $< 50 \text{ copies/ml}$ (ค่าก่อนเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ) มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ

($p=0.029$) Muurahainen, et al. [39] ศึกษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวี 526 ราย พบว่า viral load ที่ < 500 copies/ml ก่อนเริ่มรับยา มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ

Family history Domingo, et al. [35] ศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี 2,358 ราย พบว่าผู้ติดเชื้อที่มีประวัติครอบครัวเป็น CVD เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ (95% CI=13.2-20.6, $p=0.131$)

ระยะเวลาติดเชื้อก่อนรับประทานยา Justina, et al. [34] ศึกษาผู้ติดเชื้อจำนวน 74 ราย พบว่าที่ระยะเวลาการติดเชื้อมากกว่า 5 ปี เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ มากกว่าระยะเวลาน้อยกว่า 3 ปี 1.55 เท่า Domingo, et al. [35] ศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี 2,358 ราย พบว่า ระยะเวลาการติดเชื้อ เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ($p<0.001$) โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 9.08 ปี (พิสัยควอไทล์ 6.26-13.98)

โรคที่เป็นร่วม Domingo, et al. [35] ศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี 2,358 ราย พบว่า ผู้ติดเชื้อที่เป็นความดันเลือดสูง และ เบาหวาน เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ($p<0.001$)

ยาที่ได้รับร่วม Villarroya, et al. [40] Wofford, et al. [41] Ruano, et al. [42] พบว่า ยากลุ่ม antihypertension (beta-blocker และ diuretics) ยากลุ่ม endocrinologic agents (corticosteroids combine pill thiazolidinediones) ยากลุ่ม antipsychotics antidepressants antiepileptic มีผลต่อการเกิดภาวะไขมันผิดปกติ (dyslipidemia) และภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติชนิดสะสมผิดปกติได้

อาหาร Villarroya, et al. [40] ศึกษาผลกระทบการเกิดภาวะไขมันลิบกับไขมันพอกสะสมผิดปกติ พบว่าอาหารไขมันสูงทำให้เกิดทำให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติชนิดไขมันพอกสะสม ปัจจัยด้านอาหารยังไม่พบการศึกษาโดยตรงระหว่างความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันที่ผิดปกติ มีการศึกษาในประเทศไทยของ ศิริรัตน์ คุปติวุฒิ และคณะ [43] ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ปัจจัยด้านอาหารกับภาวะเมแทบอลิซึม (metabolic syndrome) พบความสัมพันธ์ระหว่างการ รับประทานอาหารประเภทแป้ง ของหวาน และอาหารไขมันสูงกับภาวะ metabolic syndrome ($p=0.05$) Estrada, et al. [44] พบว่าภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติมีความสัมพันธ์กับภาวะเมแทบอลิซึม (metabolic syndrome) และภาวะเมแทบอลิซึม (metabolic syndrome) จะเพิ่มการเกิด ภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ

การออกกำลังกาย Justina, et al. [34] ศึกษาผู้ติดเชื้อจำนวน 74 ราย พบว่าการออกกำลังกายจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ หรือเป็นปัจจัยปกป้อง (protective factor) การเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ

การสูบบุหรี่ Justina, et al. [34] ศึกษาผู้ติดเชื้อจำนวน 74 ราย พบว่าการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติมากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ 1.18 เท่า

ความเครียด ความเครียดจะทำให้ระดับฮอร์โมน cortisol เพิ่มขึ้น ซึ่งฮอร์โมน cortisol มีผลลดการทำงานของอินซูลินทำให้เกิดการดื้ออินซูลินได้ (insulin resistance) เมื่อเกิดการดื้ออินซูลินก็เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยาด้านไวรัสเอดส์ ได้แก่ stavudine zidovudine PIs จากการศึกษาของ Han, et al. [14] ทำการศึกษาในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก ดูความชุกและปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาสูตรผสม โดย ศึกษาจากฐานข้อมูลที่มีอยู่แล้วในแต่ละประเทศมาวิเคราะห์ โดยพบผู้มีภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ 217 (10.5%) จาก 2,072 คน มีค่าระยะเวลาปลอดเหตุการณ์การเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติโดยรวม (median duration) เท่ากับ 3.8 ปี (range=2.2-5.3) stavudine = 2 ปี (range 1-3.5) zidovudine = 1.8 ปี (range 0.6-3.9) PI = 2.6 ปี (range 1.3-4.5) พบว่า stavudine ที่ระยะเวลา < 2 ปี (OR = 25.46, p<0.001) และที่ระยะเวลา > 2 ปี (OR = 14.92, p<0.001) ยากลุ่ม PI ที่ระยะเวลา ≤ 2.6 ปี (OR=0.82, p=0.764) และที่ระยะเวลา > 2.6 ปี (OR= 0.26, p<0.001) ยา zidovudine มีระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ 1.8 ปี พบว่าที่ระยะเวลา ≤ 1.8 ปี มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ 3.21 เท่าเทียบกับคนที่ไม่ได้รับ AZT (OR=3.21, p=0.168) และที่ระยะเวลา >1.8 ปี มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ 0.34 เท่าเทียบกับคนที่ไม่ได้รับ AZT (OR=0.34, p=0.003)

Van Vonderen, et al. [15] ศึกษาการใช้ยา zidovudine/ lamivudine กับภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ เพื่อพิสูจน์ว่า ถ้าต้องการใช้ยาสูตรผสม zidovudine เป็น first line drug ในระยะยาวจะเป็นอย่างไร จากการศึกษาพบว่า zidovudine มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ (lipodystrophy) การค้นพบครั้งนี้พบว่า ไม่ควรใช้ยาสูตร zidovudine เป็นเวลานาน และเลือกใช้เป็น first line drug ต้องหาสูตรยารองอื่นร่วมด้วย เช่นสูตร PI (Alternative treatment) Bonfanti, et al. [36] พบว่า zidovudine เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ

วิธีการวินิจฉัยภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติโดยใช้เครื่องมือ Dual-energy x-ray absorptiometry-derived regional fat ratios (DEXA) Asha, et al. [18] ได้มีการทำการทดลองเปรียบเทียบการวินิจฉัยภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ด้วยวิธีการใช้เครื่องมือ DEXA และ การวินิจฉัยแบบ clinical diagnosis พบว่าการวินิจฉัยโดยวิธี clinical diagnosis มีค่า sensitivity ร้อยละ 60

และ specificity ร้อยละ 45 และผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 ไม่ถูกวินิจฉัยการเกิดไขมันย่ำที่ผิดปกติ แต่ถูกวินิจฉัยได้ทันทีจากการวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือ DEXA ที่มีค่า sensitivity และ specificity ที่สูงกว่าคือมี sensitivity ร้อยละ 86.8 และ specificity ร้อยละ 70 จะเห็นว่าการวินิจฉัยด้วยวิธี clinical diagnosis จะถูกวินิจฉัยการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ปกติได้ช้ากว่าการใช้เครื่องมือ DEXA แต่เครื่องมือ DEXA เป็นเครื่องมือที่มีราคาสูง เป็นข้อจำกัดของโรงพยาบาลด้านค่าใช้จ่ายในการวินิจฉัยการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ จึงได้ใช้วิธีการวินิจฉัยแบบ clinical diagnosis