

國立臺灣大學公共衛生學院預防醫學所

碩士論文

Institute of Preventive Medicine College of Public Health

National Taiwan University

Master Thesis


愛滋病毒感染者服用高效能抗反轉錄病毒療法後

代謝症候群的盛行率及相關因素

Metabolic Syndrome among HIV-infected Taiwanese

Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral

Therapy: Prevalence and Associated Factors



巫沛瑩

Pei-Ying Wu

指導教授：簡國龍 副教授

洪健清 助理教授

Advisor: Kuo-Liong Chien, MD., Ph.D.

Chien-Ching Hung, MD., Ph.D.

中華民國 99 年 7 月

July, 2010

## 摘要

**背景與目標：**高效能抗反轉錄病毒療法可能會增加愛滋病毒感染者發生代謝症候群的風險，代謝症候群的發生對於長期服用抗反轉錄病毒療法的感染者的健康來說是一大威脅。本研究的目的為調查台灣愛滋病毒感染者服用高效能抗反轉錄病毒療法後出現代謝症候群之盛行率及相關因子。

**方法：**我們採用橫斷性調查法，調查時間為 2008 年 5 月至 2009 年 5 月，針對在臺灣大學附設醫院接受治療的愛滋病毒感染者，收集其基本人口學資料，身高、體重、腰圍、血壓，以及臨床檢驗結果；我們使用病歷回顧的方式，調查感染者服用高效能抗反轉錄病毒療法之狀況。我們採用 2005 年 AHA/NHLBI-ATPⅢ 所修訂的診斷標準做為診斷代謝症候群的標準，腰圍則是採用亞洲人的標準。

**結果：**我們一共收集 877 位個案，個案平均年齡為 38.7 歲，其中 75.3% 是男同性戀者，80.7% 個案接受高效能抗反轉錄病毒療法，而 88.7% 個案的 T 細胞免疫球數  $\geq 200$  cells/ $\mu$ l。我們發現 210 位有代謝症候群，代謝症候群盛行率為 26.2%。在羅吉斯迴歸分析中，我們調整了年齡、性別、抽菸狀況、家族病史、以及愛滋病毒感染者被診斷時初次的 T 細胞免疫球數和愛滋病毒量之後，我們發現服用蛋白酶抑制劑者與代謝症候群之間仍然有很強的相關性，勝算比(odds ratio [OR], 1.63; 95% confidence interval [CI], 1.10-2.43)。此外，服用高效能抗反轉錄病毒療法超過六年以上、蛋白酶抑制劑三年以上者，以及核苷酸反轉錄酶抑制劑者大於六年以上者，與未服用藥物者比較，在調整潛在的干擾因子後，有代謝症候群的勝算比分別是 1.96 (95% CI, 1.13-3.42)，1.78 (95% CI, 1.03-3.07)，及 1.91 (95% CI, 1.11-3.30)。

**結論：**台灣愛滋病毒感染者服用高效能抗反轉錄病毒療法以及長期服用蛋白酶抑制劑、核苷酸反轉錄酶抑制劑與代謝症候群具有高度正相關。

**中文關鍵字：**愛滋病毒感染、代謝症候群、高效能抗反轉錄病毒療法

## Abstract

**Background:** Metabolic complications related to antiretroviral therapy are increasingly recognized as challenges to long-term management of HIV infection. We investigated the prevalence of and factors associated with metabolic syndrome among HIV-infected patients who are ethnic Chinese in the era of highly active antiretroviral therapy.

**Methods:** A cross-sectional survey was performed to collect information of demographic and clinical characteristics and antiretroviral therapy prescribed among 877 patients with a mean age of 38.7 years who sought HIV care and received highly active antiretroviral therapy at a designated hospital for HIV care in Taiwan. The modified Adult Treatment Panel III criteria were used to define metabolic syndrome after adjusting for Asians in waist circumference.

**Results:** Of the 877 patients, 75.3% were male homosexuals, 80.7% were receiving antiretroviral therapy, and 88.7% had CD4 counts  $\geq 200$  cells/ $\mu$ l when the survey was conducted. A total of 210 patients (26.2%) fulfilled the criteria for metabolic syndrome. In multiple logistic regression analysis after adjustment for age, gender, smoking status, family history of diabetes, cardiovascular disease and hypertension, and baseline CD4 and plasma HIV RNA load, use of protease inhibitors was the strongest associated factor with metabolic syndrome (odds ratio [OR], 1.63; 95% confidence interval [CI], 1.10-2.43). In addition, exposure to protease inhibitors for 3 years or greater, to highly active antiretroviral therapy for 6 years or greater, and to nucleoside reverse-transcriptase inhibitor(s) for 6 years or greater was statistically significantly associated with development of metabolic syndrome with an adjusted OR of 1.96 (95% CI, 1.13-3.42), 1.78 (95% CI, 1.03-3.07), and 1.91 (95% CI, 1.11-3.30), respectively.

**Conclusions:** This is the first study to demonstrate the high prevalence of metabolic syndrome among HIV-infected patients who are ethnic Chinese. Receipt of HAART and prolonged exposure to protease inhibitors and nucleoside reverse transcriptase inhibitor(s) were associated with increased prevalence for metabolic syndrome.

**Key word :** HIV infection 、 highly active antiretroviral therapy 、 metabolic syndrome

## 致謝

終於畢業了！這是念碩班兩年來最想說的一句話，然而對於自己的期許也算完成了，這兩年的學習裡成長了許多，在碩士論文完成後，回想求學階段裡有許多難忘的事情。

在兩年的求學時間裡，要感謝的人很多，首先要感謝所有的研究個案，沒有你們的參與，此篇碩士論文就不可能完成！

當然還要誠摯的感謝兩位指導老師：簡國龍老師及洪健清老師，您們兩位悉心的指正及教導讓我獲益匪淺，兩位老師在不同的專業領域都有豐富的經歷，簡老師在我對於統計上有疑惑時總是有辦法解決我的難題，對於做學問的小細節要求甚嚴，但也讓我學習良多，同時也啟迪我對於研究結果的另一個方向的思考。洪健清老師對於研究設計的教導，在我對於研究結果有疑惑時總是會以臨床上的角度及研究者的角度給予啟發，洪老師對於論文初稿逐字斧正，且不厭其煩的校稿，使我獲益匪淺，深且感受到洪老師對於做學問的嚴謹度。

重要的是一些碩班同學不厭其煩的教導及鼓勵，俐慧對於統計上無私的給予幫助，並且一直鼓勵我。依岑、建宏、淑卿在統計上的幫助，以及在我遇到瓶頸時給予意見並共同討論，讓我獲益良多，同時在我們一起去日本參加國際會議的時候是我一個很難忘的回憶。

還有我的工作夥伴們，臺大愛滋病防治中心的每一位助理們，香樺、秀錡、玟君、佳吟、雅筑、乃慈姐，感謝您們的幫忙才會讓我很順利的完成收案，感謝佳吟在研究上給予一些指正及教導。

最後，當然一定要感謝我的家人，爸媽的支持讓我這兩年可以很順利的完成學業，三位姐姐及一位哥哥的鼓勵，感謝住的離我最近的三姐在我需要陪伴的時候，會前來陪伴我。還有我的室友，怡萍，總是很有耐心的傾聽並鼓勵我。

# 目錄

|   |     |
|---|-----|
| 摘要 .....                                      | I   |
| Abstract .....                                | II  |
| 致謝 .....                                      | III |
| 目錄 .....                                      | IV  |
| List of tables .....                          | VI  |
| List of figures .....                         | IX  |
| 第一章 研究背景 .....                                | 1   |
| 第一節 愛滋病流行病學 .....                             | 1   |
| 1.1.1 全球及台灣感染人數 .....                         | 1   |
| 1.1.2 台灣愛滋病毒感染者罹患慢性病之情況 .....                 | 2   |
| 第二節 高效能抗反轉錄病毒療法使用情形 .....                     | 2   |
| 1.2.1 高效能抗反轉錄病毒療法的演進 .....                    | 2   |
| 1.2.2 台灣高效能抗反轉錄病毒療法之簡介 .....                  | 3   |
| 第三節 高效能抗反轉錄病毒療法之文獻查證 .....                    | 4   |
| 1.3.1 愛滋病病毒複製過程與三類抗反轉錄病毒藥物之作用機轉 .....         | 4   |
| 1.3.2 三大類抗反轉錄病毒藥物之作用機轉 .....                  | 5   |
| 1.3.3 高效能抗反轉錄病毒療法之副作用 .....                   | 6   |
| 第四節 高效能抗反轉錄病毒療法與代謝症候群相關之文獻查證 .....            | 7   |
| 1.4.1 蛋白酶抑制劑類藥物造成血脂異常之機轉 .....                | 7   |
| 1.4.2 核苷酸反轉錄酶抑制劑藥物造成血脂異常之機轉 .....             | 8   |
| 1.4.3 血脂異常 (Dyslipidemia) .....               | 9   |
| 1.4.4 胰島素阻抗 (Insulin resistance) .....        | 10  |
| 1.4.5 脂肪失養症 (Lipodystrophy) .....             | 10  |
| 1.4.6 糖尿病 (Diabetes mellitus) .....           | 11  |
| 1.4.7 高血壓 (Hypertension) .....                | 12  |
| 1.4.8 冠狀動脈心臟病 (Coronary heart disease) .....  | 13  |
| 1.4.9 代謝症候群 (Metabolic syndrome) .....        | 15  |
| 第五節 與過去研究的差異(Gap) .....                       | 18  |
| 第二章 目標/假說 .....                               | 20  |
| 研究假說 .....                                    | 20  |
| 主要研究目的 .....                                  | 20  |
| 次要研究目的 .....                                  | 20  |
| 第三章 材料/方法 .....                               | 21  |
| 第一節 研究對象之資料收集 .....                           | 21  |
| 第二節 問卷及測量值之收集 .....                           | 21  |
| 第三節 研究對象之病歷回顧 .....                           | 22  |
| 第四節 診斷代謝症候群的標準 .....                          | 22  |
| 第五節 資料分析方法 .....                              | 22  |
| 3.5.1 高效能抗反轉錄病毒療法之定義 .....                    | 22  |
| 3.5.2 高效能抗反轉錄病毒療法服用時間之切點 .....                | 23  |
| 3.5.3 樣本計算 (Sample size)及檢定力 (Power)之計算 ..... | 23  |
| 3.5.4 資料變項準備及整理 .....                         | 24  |

|       |                                       |    |
|-------|---------------------------------------|----|
| 3.5.5 | 描述性資料分析 .....                         | 24 |
| 3.5.6 | 推論統計 .....                            | 25 |
| 3.5.6 | 趨勢檢定 (Test for trend).....            | 25 |
| 第四章   | 結果 .....                              | 26 |
| 第一節   | 研究對象基本資料 .....                        | 26 |
| 第二節   | 代謝症候群與基本資料之相關性 .....                  | 26 |
| 第三節   | 高效能抗反轉錄病毒療法與代謝症候群之相關性 .....           | 27 |
| 4.3.1 | 整體服用高效能抗反轉錄病毒藥物之狀況 .....              | 27 |
| 4.3.2 | 高效能抗反轉錄病毒療法服用時間長短與代謝症候群之相關性 .....     | 28 |
| 第四節   | 蛋白酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性 .....             | 29 |
| 4.4.1 | 蛋白酶抑制劑類藥物服用的時間長短與代謝症候群之相關性 .....      | 30 |
| 第五節   | 核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性 .....         | 31 |
| 4.5.1 | 核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物服用時間長短與代謝症候群之相關性 .....   | 31 |
| 第六節   | 非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性 .....        | 32 |
| 4.6.1 | 非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物服用時間長短與代謝症候群之相關性 .....  | 32 |
| 第五章   | 討論 .....                              | 34 |
| 第一節   | 高效能抗反轉錄病毒療法與代謝症候群之相關 .....            | 34 |
| 5.1.1 | 代謝症候群盛行率之比較 .....                     | 34 |
| 5.1.2 | 高效能抗反轉錄抗病毒療法與代謝症候群之相關性 .....          | 36 |
| 5.1.3 | 高效能抗反轉錄病毒療法的服用時間長短與代謝症候群之相關性 .....    | 37 |
| 5.1.4 | 高效能抗反轉錄病毒療法的服用時間長短與血脂、血壓、血糖之相關性 ..... | 37 |
| 第二節   | 蛋白酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性 .....             | 39 |
| 5.2.1 | 蛋白酶抑制劑類藥物與血脂、血壓、空腹血糖之相關性 .....        | 40 |
| 5.2.2 | 蛋白酶抑制劑類藥物服用時間長短與代謝症候群之相關性 .....       | 40 |
| 第三節   | 核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性 .....         | 41 |
| 5.3.1 | 核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物服用時間長短與代謝症候群之相關性 .....   | 42 |
| 第四節   | 非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性 .....        | 42 |
| 5.4.1 | 非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物服用長短與代謝症候群之相關 .....     | 42 |
| 第五節   | 個別藥物與代謝症候群之間相關性 .....                 | 43 |
| 第六節   | 結論 .....                              | 44 |
| 第七節   | 研究限制 .....                            | 45 |
| 參考文獻  | .....                                 | 46 |

## List of tables

|  |    |
|--|----|
| Table I -1: Literature review of the association between HAART and metabolic syndrome among HIV-infected patients.....                                 | 53 |
| Table I -1: Literature review of the association between HAART and metabolic syndrome among HIV-infected patients.....                                 | 54 |
| Table I -1: Literature review of the association between HAART and metabolic syndrome among HIV-infected patients.....                                 | 55 |
| Table I -2: Literature review of the association between HAART and hyperlipaemia among HIV-infected patients.....                                      | 56 |
| Table I -2: Literature review of the association between HAART and hyperlipaemia among HIV-infected patients.....                                      | 57 |
| Table I -3: Literature review of the association between HAART and diabetes mellitus among HIV-infected patients.....                                  | 58 |
| Table I -3: Literature review of the association between HAART and diabetes mellitus among HIV-infected patients.....                                  | 59 |
| Table I -4: Literature review about the association between HAART and CVD among HIV patients.....  | 60 |
| Table I -4: Literature review about the association between HAART and CVD among HIV patients.....  | 61 |
| Table II -1. Classes of antiretroviral agents.....   | 62 |
| Table II -2. Guideline for the use of highly antiretroviral therapy in treatment-naïve patients.....   | 63 |
| Table II -3. Recommendations for initiation of combination antiretroviral therapy in adult patients.....   | 64 |
| Table II -4. Comparison of different diagnostic criteria for metabolic syndrome .....  | 65 |
| Table III-1. Characteristics of the 877 HIV-infected patients .....  | 66 |
| Table III -2. Comparison of clinical characteristics between HIV-infected patients with metabolic syndrome with those without metabolic syndrome ..... | 67 |
| Table III-3. The frequency of antiretroviral therapy in use .....  | 68 |

|  |    |
|--|----|
| Table III-4. Comparison of clinical characteristics between HIV-infected patients with metabolic syndrome with those without metabolic syndrome .....  | 69 |
| Table III-5. Odds ratio and 95% CI of the metabolic syndrome and different drug from multivariate analysis for selected variables .....  | 70 |
| Table III-6. Odds ratio and 95% CI for the association between different classes of drugs and the metabolic syndrome from multivariate analysis for selected variables .....                             | 71 |
| Table IV-1. Characteristics of 877 HIV-infected study population by duration of HAART .....  | 72 |
| Table IV-1. Characteristics of 877 HIV-infected study population by duration of HAART (continued from previous page).....  | 73 |
| Table IV-2. Odds ratio and 95% CI for the association between metabolic syndrome and HAART duration in logistic regression.....  | 74 |
| Table V-1. Baseline characteristics of 877 patients by exposure to protease inhibitor. 75  |    |
| Table V-2. Odds ratio and 95% CI for the association between exposure to protease inhibitor and the metabolic syndrome from multivariate analysis for selected variables .....                           | 76 |
| Table V-3. Characteristics of 877 HIV-infected patients by duration of protease inhibitor .....  | 77 |
| Table V-3. Characteristics of 877 HIV-infected patients by duration of protease inhibitor (continued from previous page).....  | 78 |
| Table V-4. Odds ratio and 95% CI for the association between metabolic syndrome and protease inhibitor duration in logistic regression .....   | 79 |
| Table VI-1. Baseline characteristics of 877 patients by exposure to nucleos( <i>t</i> )ide reverse transcriptase.....  | 80 |
| Table VI-2. Odds ratio and 95% CI for the association between exposure to nucleos( <i>t</i> )ide reverse transcriptase and the metabolic syndrome from multivariate analysis for selected variables..... | 81 |
| Table VI-3. Characteristics of 877 HIV-infected patients by duration of nucleos( <i>t</i> )ide reverse transcriptase .....   | 82 |
| Table VI-3. Characteristics of 877 HIV-infected patients by duration of nucleos( <i>t</i> )ide reverse transcriptase (continued from previous page).....   | 83 |



|  |    |
|--|----|
| Table VI-4. Odds ratio and 95% CI for the association between metabolic syndrome and nucleos(t)ide reverse transcriptase duration in logistic regression.....                                      | 84 |
| Table VII-1. Baseline characteristics of 877 patients by exposure to non-nucleoside reverse-transcriptase .....  | 85 |
| Table VII-2. Odds ratio and 95% CI for the association between exposure to non-nucleoside reverse-transcriptase and the metabolic syndrome from multivariate analysis for selected variables ..... | 86 |
| Table VII-3. Characteristics of 877 HIV-infected patients by duration of non-nucleoside reverse-transcriptase .....  | 87 |
| Table VII-3. Characteristics of 877 HIV-infected patients by duration of non-nucleoside reverse-transcriptase (continued from previous page).....  | 88 |
| Table VII-4. Odds ratio and 95% CI for the association between metabolic syndrome and non-nucleoside reverse-transcriptase duration in logistic regression .....                                   | 89 |
| Table VIII-1. According to the changes mean ratios of HDL: total cholesterol at different antiretroviral therapy duration .....  | 90 |
| Table VIII-2. According to the changes mean ratios of total cholesterol : HDL at different antiretroviral therapy duration .....   | 91 |
| Table IX-1. Univariate analyses of individual antiretroviral drugs and the metabolic syndrome .....  | 92 |
| Table IX-2. Odds ratio and 95% CI for the association between metabolic syndrome and individual antiretroviral drugs in logistic regression.....   | 93 |

## List of figures

|  |     |
|--|-----|
| Figure I -1. The time line approval of antiretroviral agaits.....  | 94  |
| Figure I -2. Life cycle of HIV with sites of action of antiretroviral agaits.....  | 95  |
| Figure I -3. The mechanism of HIV protease-inhibitor-induced hyperlipidaemia .....   | 96  |
| Figure I -4. The mechanism of fat metabolism in the hepatocytes.....   | 97  |
| Figure I -5. The mechanism of NRTI causing mitochondrial toxicity and hyperlipidaemia<br>.....   | 98  |
| Figure II -1. Study design and data collection .....   | 99  |
| Figure II -2. Flow chart of the study .....  | 100 |
| Figure II -3. Sample size and power plot .....   | 101 |
| Figure III-1. Mean serum triglyceride levels in 877 observed HIV-infected patients<br>receiving HAART.....                               | 102 |
| Figure III-2. Mean serum total cholesterol levels in 877 observed HIV-infected patients<br>receiving HAART.....                          | 103 |
| Figure III-3. Mean systolic blood pressure in 877 observed HIV-infected patients<br>receiving HAART.....                                 | 104 |
| Figure III-4. Mean diastolic blood pressure in 877 observed HIV-infected patients<br>receiving HAART.....                                | 105 |
| Figure III-5. Mean serum fasting glucose levels in 877 observed HIV-infected patients<br>receiving HAART.....                            | 106 |
| Figure III-6. Mean serum triglyceride, total cholesterol, HDL, LDL, glucose in 877<br>HIV-infected patients during receiving HAART ..... | 107 |
| Figure III-7. Proportion with metabolic syndrome in 877 observed HIV-infected patients<br>receiving HAART.....                           | 108 |
| Figure IV-1. Odds ratio and 95%CI for the association between HAART duration and<br>metabolic syndrome.....                              | 109 |
| Figure V -1. Odds ratio and 95%CI for the association between PI duration and metabolic<br>syndrome .....                                | 110 |
| Figure VI-1. Odds ratio and 95%CI for the association between NRTI duration and<br>metabolic syndrome.....                               | 111 |

Figure VII-1. Odds ratio and 95%CI for the association between NNRTI duration and metabolic syndrome..... 112

Figure VIII-1. According to the changes mean ratios of HDL: total cholesterol at different antiretroviral therapy duration ..... 113

Figure VIII-2. According to the changes mean ratios of total cholesterol : HDL at different antiretroviral therapy duration ..... 114



# 第一章 研究背景

## 第一節 愛滋病流行病學

### 1.1.1 全球及台灣感染人數

依據聯合國愛滋病組織（Joint United Nations Programme on HIV/AIDS；UNAIDS）的統計資料顯示，至 2008 年底，全球感染愛滋病毒人數已達三千三百四十萬人，其中成人約為三千三百萬人，且整體全球感染人數比 2000 年多了 20%，而亞洲感染人數約為四百七十萬人<sup>1</sup>。

亞洲地區，愛滋病的盛行率在性工作者中為 3.4-18%，異性間性行為部分，有些男性經由性交易感染愛滋病毒後，又與其性伴侶發生不安全性行為，讓以往低危險性的異性戀感染率上升；靜脈毒癮者的愛滋病毒感染盛行率為 6.7-52%；而男同性間的愛滋病毒感染發生率為 5.2-32.8%<sup>1</sup>。

依據台灣行政院衛生署疾病管制局的統計資料顯示，我國從 1984 年發現第一例愛滋病毒感染者至 2010 年 4 月 30 日，已累積通報 18,847 例本國籍感染者，其中已發展為愛滋病者共有 6,438 例，存活人數共計 16,146 例，女性累積感染人數為 1,538 (8.2%) 人，男性為 17,309 (91.8%) 人，感染者的年齡以 20-39 歲佔多數 (73.0%)；在所有通報感染者中，經由異性間性行為感染愛滋病毒的比例佔 22.6%，經由男同性戀/雙性戀間性行為感染的比例佔 42.0%，經由靜脈注射毒品共用針具或稀釋液而感染的比例佔 33.7%，而經由母子垂直感染比例僅佔 0.2%<sup>2</sup>。

根據行政院衛生署疾病管制局，2009 年科技研究發展計畫研究結果顯示，15-49 歲愛滋病毒感染盛行率推估為 0.16%，進一步分析愛滋病毒感染者的死亡率，以高效能抗反轉錄病毒療法 (highly active antiretroviral therapy；HAART) 開始使用的日期 (1997 年 4 月) 來區分，1997 年 4 月以前診斷之愛滋病毒感染個案粗死亡率為 49.13%，診斷日期於 1997 年 4 月以後之粗死亡率為 11.97% ( $P < 0.0001$ )，顯示愛滋病毒感染者的死亡率在引進高效能抗反轉錄病毒療法之後大大的降低<sup>3</sup>。

### 1.1.2 台灣愛滋病毒感染者罹患慢性病之情況

隨著愛滋病毒感染者存活時間增長，其壽命延長後罹患慢性疾病的狀況也日趨重要。根據疾病管制局 2009 年的科技研究發展計畫研究結果顯示，以 1996 至 2005 年期間感染者的就醫資料分析，各個慢性病的盛行率分別為：冠心病 (1.54%)、糖尿病 (9.94%)、高血脂 (19.94%)；此研究同時也比較服用高效能抗反轉錄病毒療法之後在不同年齡層各個慢性病的盛行率，研究結果發現服用高效能抗反轉錄病毒療法之感染者在任何年齡層的糖尿病、冠心病、與高血脂的盛行率都高於未服用者，其中 45 歲以上有服用高效能抗反轉錄病毒療法之感染者糖尿病的盛行率超過 30%；25 歲以上服用高效能抗反轉錄病毒療法者之高血脂的盛行率超過 30%；而在 45 歲以上服用高效能抗反轉錄病毒療法者之高血脂的盛行率更高達 60% 以上<sup>3</sup>。

## 第二節 高效能抗反轉錄病毒療法使用情形

### 1.2.1 高效能抗反轉錄病毒療法的演進

高效能抗反轉錄病毒療法的藥物是陸續研發上市的，各種藥物上市時間如 Figure I -1 所示。自 1987 年開始有第一個抗病毒藥物，zidovudine，上市，此藥物為核苷酸抗反轉錄抑制劑(Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors；NRTI)，之後在 1995 年另一類藥物上市，也就是蛋白酶抑制劑(Protease Inhibitors；PI)藥物，接著在 1998 年之後又有另外一類的藥物，為非核苷酸抗反轉錄抑制劑(Non-nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors；NNRTI)。有了這三類抗病毒藥物後，就開始有所謂的雞尾酒療法，也就是高效能抗反轉錄病毒療法<sup>4</sup>，此療法的使用使得感染者體內的病毒量得以有效被抑制，進而使得感染者體內的免疫力也大幅的提升，讓此疾病原本因為伺機性感染而死亡的機率大量下降，同時也提升了感染者的存活率，因而此感染疾病逐漸演變成了慢性疾病<sup>5-9</sup>。Lohse 等人在丹麥的研究，以抗病毒藥物上市的年份分成未引進高效能抗反轉錄病毒療法之前（1995 年-1996 年）、早期高效能抗反轉錄病毒療法(1997 年-1999 年)、晚期高效能抗反

轉錄病毒療法（2000年-2005年），研究人員發現，在越晚期的高效能抗反轉錄病毒療法時代的感染者存活率越來越高，並與一般大眾的存活率越來越接近<sup>10</sup>。

依據聯合國愛滋病組織統計資料顯示，截至2007年底止，全球在中、低收入的國家（非洲各國、東歐、中亞國家、拉丁美洲國家、加勒比海沿岸國家）中約有300百萬人口服用抗病毒療法，服用抗病毒藥物的涵蓋率在這些國家中從2003年的1%-4%上升至2007年的61-88%<sup>1</sup>。

由以上的資料顯示，全球愛滋病毒感染者服用高療效抗反轉錄病毒療法的比例是相當高的，感染者在服用後提高了免疫力及存活率，接踵而來的一些相關的問題也是值得關注的，例如：預防愛滋病毒的傳染、感染者治療的費用增加、與感染者相關的慢性病等。

### 1.2.2 台灣高效能抗反轉錄病毒療法之簡介

台灣從1990年開始陸續引進各種抗病毒藥物，並且免費提供給愛滋病毒感染者服用。依據2005年疾病管制局調查的結果，感染者中大約有70%的個案都曾經接受愛滋病的照護，至少有40%的感染者接受高效能抗反轉錄病毒療法<sup>11</sup>；根據疾病管制局2009年研究調查發現，存活着中42.7%有服用高效能抗反轉錄病毒療法，且藥物治療費用高達7.19億台幣/每年<sup>3</sup>。

目前臨床上可以使用的抗病毒藥物已經超過20幾種，最初的費用是由健保局給付，之後行政院衛生署2006年9月29日發布「後天免疫缺乏症候群檢驗及治療費用補助要點」，並自2007年1月1日施行，並且於2008年之後治療費用改由行政院衛生署疾病管制局以編列特別預算的方式給付<sup>12</sup>。目前國內可取得的抗病毒藥物種類如Table II-1所示。

行政院衛生署疾病管制局根據美國的人類與健康管理局（Department of Health and Human Services；DHHS）所出版的治療指引而修訂適合本國的治療指引<sup>13 14</sup>，指引上建議第一次使用的處方如Table II-2所示。此療法是共同組合的處方，且感染者有可能會因為藥物副作用而換藥或甚至停藥，此藥物又必須長期服用，故服藥的順從性也相當重要，感染者可能會因為服藥遵從性不佳而產生具有抗藥性的病毒株，進而需要更換藥物的處方，所以此藥物及疾病本身之間或是其他疾病所需治療藥物間的交互作用，使得此療法所延伸的問題更加複雜。

根據行政院衛生署疾病管制局，2008年所出版的治療指引建議，高效能抗反轉錄病毒療法使用的時機如 Table II-3 所示<sup>14</sup>，用藥與否的兩項重要參考指標分別是感染者的 T 細胞淋巴球數 (CD4) 與愛滋病病毒量 (viral load)，依據此兩項的指標而有以下之建議：

- 1、若有其他愛滋病相關的伺機性感染或  $CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$ ，不管病毒量多寡一律建議開始治療。
- 2、 $CD4 < 350 \text{ cells/mm}^3$  或  $> 200 \text{ cells/mm}^3$ ，不管病毒量多寡此時建議和感染者討論用藥議題。
- 3、 $CD4 > 350 \text{ cells/mm}^3$ 、病毒量  $\geq 100,000 \text{ copies/mL}$ ，此時建議暫緩用藥，並持續追蹤。
- 4、 $CD4 > 350 \text{ cells/mm}^3$ 、病毒量  $< 100,000 \text{ copies/mL}$ ，此時建議暫緩用藥，並持續追蹤。

### 第三節 高效能抗反轉錄病毒療法之文獻查證

此節共分三部分討論，依序為 1. 愛滋病毒進入人體內 T 細胞淋巴球中的複製過程；2. 高效能抗反轉錄病毒藥物抑制病毒複製的機轉；3. 高效能抗反轉錄病毒療法常見的短、中、長期的副作用。

#### 1.3.1 愛滋病病毒複製過程與三類抗反轉錄病毒藥物之作用機轉

介紹抗病毒藥物抑制病毒複製的機轉前，我們應先了解愛滋病毒的複製過程，以下簡介愛滋病毒進入人體內 T 細胞淋巴球中的複製過程<sup>15</sup>：

##### 1、進入細胞 (Entry)

病毒外殼上的表面蛋白(gp120)，與宿主細胞上的 CD4 接受體結合，讓 gp120 構造上的改變，宿主細胞上的共受體(coreceptor)作用，促進 gp120 構造上改變，使得穿膜蛋白 gp41 上的融合多肽(fusion peptide)裸露出來嵌入宿主細胞的細胞膜，藉由病毒的外套膜與細胞膜融合 (fusion) 在一起，病毒進入細胞。

##### 2、反轉錄 (Reverse transcription)

病毒進入人體後須先經由反轉錄酶 (reverse transcriptase) 的作用，將病毒單股 RNA 轉變成雙股的 DNA，之後才能鑲嵌 (integrate) 入宿主細胞的染色體。

### 3、嵌入 (Integration)

在反轉錄作用之後，雙股的病毒 DNA 必須鑲嵌入宿主細胞的染色體，作為未來合成病毒的模板(template)，雙股的病毒 DNA 必須先與一些病毒蛋白如基質白(MA)、反轉錄酶(RT)、嵌合酶(IN)及 Vpr 形成一個鑲嵌前複合物(preintegration complex; PIC)，進入細胞核後，鑲嵌前複合物會在接合酶病毒的雙股 DNA 隨意鑲嵌入宿主細胞的染色體，之後，病毒 DNA 便可借助細胞核的功能和環境大量轉錄病毒的 RNA。

### 4、轉錄作用 (Transcription)

此主要的作用是在調節蛋白 (regulatory protein) 在 Tat 及 Rev 的調控下完成這樣的任務，之後運送至細胞質，以便進行轉譯作用。

### 5、轉譯、組裝與釋放 (Translation、assembly and budding)

在高基氏體中，gp160 先經由細胞內蛋白酶作用將其切割為表面蛋白 gp120 和穿膜蛋白 gp41，gp120 與 gp41 再經由非共價鍵結合形成三合體的套膜蛋白複合物，運送至細胞表面。而 Gag 和 Gag-pol 多蛋白則藉由獨立的運輸管道送至細胞膜上，在那裏再和病毒基因 RNA 及套膜糖蛋白複合物聚集，形成未成熟球型顆粒。在釋放的過程中 Gag 及 Gag-pol 多蛋白會經由病毒蛋白酶分別為 HIV Pr55<sup>Gag</sup> 及 Pr160<sup>Gag-pol</sup> 的切割作用，形成圓錐形成熟的 HIV 病毒粒子(virion)，隨即釋放出細胞外。

## 1.3.2 三大類抗反轉錄病毒藥物之作用機轉

愛滋病毒經由上述步驟而順利的在人體內複製新的病毒，所以了解愛滋病毒複製過程後，就能更進一步地清楚知道抗反轉錄病毒藥物，抑制病毒的作用點，以下簡介三大類抗病毒藥物的作用機轉。

1、蛋白酶抑制劑：在成熟的愛滋病毒要從人體免疫細胞被釋放的時候，有兩個蛋白酶的催化角色是很重要的，此兩種蛋白酶分別為 HIV Pr55<sup>Gag</sup> 及 Pr160<sup>Gag-pol</sup>，此催化水解的過程對於產生成熟且具有感染能力的愛滋病毒顆粒很重要，而蛋白酶抑制劑就是破壞此蛋白酶使得病毒無法進一步的成熟<sup>15, 16</sup>。

2、核苷酸反轉錄酶抑制劑：主要是利用這些藥物的類似物和去氧核糖核苷酸競爭作用，阻斷反轉錄酶上與受質鍵結的位置，進而阻斷愛滋病毒的複製<sup>15, 16</sup>。



3、非核苷酸反轉錄酶抑制劑：藉由此類藥物結合到病毒反轉錄酶的活性位置，來抑制反轉錄酶的活性，進而阻斷病毒 RNA 反轉錄為 DNA 使得複製病毒的過程被阻斷<sup>15, 16</sup>。

以上三大抗反轉錄病毒藥物作用機轉如 Figure I -2 所示。

### 1.3.3 高效能抗反轉錄病毒療法之副作用

服用高效能抗反轉錄病毒療法之後，愛滋病毒感染者的存活率大大提升。隨著感染者服用藥物的時間越長，藥物的副作用已經逐漸浮現。短期的副作用主要是腸胃不適、嘔吐、腹瀉、過敏、未結合之膽色素增加(unconjugated bilirubin)、泌尿道結石、頭暈、夜夢、貧血等<sup>17-24</sup>。

幾乎所有的蛋白酶抑制劑類藥物都會有腸胃道不適、噁心、腹瀉等副作用，腸胃道不適可以透過一些方法緩解，例如與食物一起服用以緩解噁心感，服用止瀉劑來緩解腹瀉<sup>18, 19</sup>。核苷酸反轉錄酶抑制劑類中的 abacavir，及非核苷酸反轉錄酶抑制劑類中的 nevirapine 則容易引起過敏<sup>18, 19</sup>，許多的研究結果顯示 abacavir 會產生過敏的原因，是與感染者血液中含有特殊單一基因型態(haplospecific)相關，此基因的名稱為 HLA-B\*5701，因此有些研究建議，感染者服用 abacavir 之前可以先篩檢是否有此基因，若有此基因者應避免服用此藥物，以減少發生過敏的危險<sup>17, 20, 21</sup>。核苷酸反轉錄酶抑制劑類中的 zidovudine 會造成貧血，臨床上會定期監測有服用此藥物之感染者的血色素，以避免發生嚴重貧血，或者更換成其他的藥物以避免此副作用<sup>22</sup>。非核苷酸反轉錄酶抑制劑類中的 efavirenz 會有夜夢及頭暈的副作用，要避免或者減少此副作用，則會建議感染者配合作息時間服用，最常見建議的服用時間為睡前，若此副作用嚴重影響日常生活者則須換藥<sup>18, 19, 23</sup>。蛋白酶抑制劑類的 atazanavir 及 indinavir 會增加感染者體內的未結合之膽色素，臨床上會定期監測其未結合膽色素及肝功能，若感染者的血清中未結合膽色素濃度太高或肝功能異常者則會更換藥物處方<sup>17-19, 24</sup>。

中長期的副作用主要為周邊神經炎(peripheral neuropathy)、代謝性異常、粒線體病變(mitochondrial toxicity)、骨質疏鬆(osteoporosis)、骨壞死(osteonecrosis)與脂肪移位症候群(fat redistribution syndrome; lipodystrophy, lipotrophy)<sup>18, 19, 25-29</sup>。核苷酸反轉錄酶抑制劑類中的 stavudine、didanosine 會引起周邊神經炎，在臨床上

補充維他命 B 群可能可以緩解相關病症，若症狀嚴重影響感染者的日常生活則會建議更換藥物<sup>18, 19</sup>。服用蛋白酶抑制劑類藥物以及長期服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物會造成骨質疏鬆及骨壞死的副作用<sup>26-29</sup>。

長期的脂肪代謝異常、胰島素阻抗(insulin resistance)可能會造成感染者未來發生心血管、第二型糖尿病(type 2 diabetes)的機會增加，長期下來使得愛滋病毒感染者的生活品質下降，同時也會增加社會的醫療成本。影響愛滋病毒感染者發展為代謝症候群的因子甚為複雜，個人因素可能包括家族病史中是否有高血壓、糖尿病、高血脂，個人的年齡、性別；其他可能的因素包括，是否有服用高效能抗反轉錄病毒療法的藥物、服用高效能抗反轉錄病毒療法的種類、服用高效能抗反轉錄病毒療法的時間長短等。

## 第四節 高效能抗反轉錄病毒療法與代謝症候群相關之文獻查證

代謝症候群是一些其他可能會增加第二型糖尿病及冠狀動脈心臟病風險的代謝異常現象，造成此症候群的原因是多元且複雜的，所以此節共分九部分討論，依序為 1.蛋白酶抑制劑類藥物造成血脂異常之機轉； 2.核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物造成血脂異常之機轉；3.血脂異常；4.胰島素阻抗；5.脂肪分佈異常；6.糖尿病；7.高血壓；8.冠狀動脈心臟病；9.代謝症候群。

### 1.4.1 蛋白酶抑制劑類藥物造成血脂異常之機轉

人體內的脂肪代謝過程中有許多的蛋白會參與，其中有兩種接受器分別為低密度蛋白接受器 (low-density lipoprotein receptor-related protein；LRP)，此接受器是存在肝臟或是微血管內皮細胞中，它對於飯後血液中乳糜微粒的清除以及分解三酸甘油酯非常重要，另一種接受器為細胞視黃酸結合蛋白 1 (cytoplasmic retinoic acid-binding protein type 1；CRABP-1)，它會抑制脂肪細胞的凋亡並有促進脂肪細胞分裂及分化的作用，然而 CRABP-1 及 LRP 與蛋白酶抑制劑藥物有相似的結構，當感染者服用蛋白酶抑制劑藥物後會抑制此兩類蛋白的活性，使得脂肪無法順利的分解並儲存而釋出到血液中，進而造成人體內的三酸甘油酯上升、內臟脂肪增加、胰島素阻抗進而使得發生第二型糖尿病的風險升高<sup>30</sup>(Figure I -3)。

其他有可能會影響脂肪代謝的蛋白，分別為脂蛋白 B 元 (apolipoprotein B-100；apo B-100)以及固醇調控序列結合蛋白 (Sterol Regulatory Element Binding Proteins；SREBP)，此兩種蛋白都由肝臟製造<sup>31-36</sup>。脂蛋白元 B 是血清中乳糜微粒，及低密度脂蛋白 (VLDL)，中密度脂蛋白和低密度脂蛋白的一種重要的組成分之一，它在膽固醇的輸送中佔有相當重要的角色，脂蛋白元 B 可當作低密度脂蛋白接受器之配位子，因此能調控細胞對膽固醇的攝入，蛋白酶抑制劑類藥物可能會下降脂蛋白 B 的調控能力使得血中的膽固醇會上升 (Figure I -4)<sup>31-33</sup>。另一個蛋白是固醇調控序列結合蛋白 (Sterol Regulatory Element Binding Proteins；SREBP)，研究顯示服用蛋白酶抑制劑會增加人體內固醇調控序列結合蛋白在肝臟的累積<sup>34, 36</sup>，此蛋白為一群與膽固醇、脂肪酸合成有關的轉錄因子，它的角色是可藉由活化許多的基因進行膽固醇與脂肪酸的脂質生成 (lipogenesis)增加，使得低密度脂蛋白增加<sup>35, 36</sup>，所以當此蛋白累積時就會增加膽固醇與脂肪酸的合成以及低密度脂蛋白的增加。

#### 1.4.2 核苷酸反轉錄酶抑制劑藥物造成血脂異常之機轉

研究顯示人體的能量是藉由細胞內的呼吸作用(也稱為氧化代謝)而將營養素轉化成能量儲存起來，糖份的分解的過程是在細胞質及粒線體 (mitochondrion)內，在細胞質 (cytoplasm)內是進行厭氧分解，此分解會產生丙酮酸，在粒線體中進行分解丙酮酸，而此分解氧化後會產生乙醯輔酶 (Acetyl coenzyme A；Acetyl CoA)，一旦乙醯輔酶形成後就會開始有兩個路徑，一個是有氧呼吸，一個是無氧呼吸，當有氧氣時會進行檸檬酸循環 (tricarboxylic acid cycle；TCA)，此循環是一個代謝途徑，會將碳水化合物、脂肪和蛋白質及二氧化碳和水生合成一種可用的能源形式，在此循環中有呼吸鏈 (respiratory chain)催化之後產生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate；ATP)，當此呼吸鏈無法進行時就無法順利將糖份及游離脂肪酸合成三磷酸腺苷；核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物，例如 stavudine、didanosine、zidovudone 等藥物會阻斷粒線體中 (DNA polymerase gamma；DNA pol- $\gamma$ )的作用，讓粒線體內的呼吸鏈 (respiratory chain)作用無法進行，進而無法順利的將糖份、脂肪合成能量，而造成血清中的三酸甘油脂、乳酸上升<sup>37</sup>(Figure I -5)。

### 1.4.3 血脂異常 (Dyslipidemia)

Calza 等人在 1998 年第一次指出服用高效能抗反轉錄病毒療法之後會有脂肪代謝異常的副作用，服用蛋白酶抑制劑類藥物的感染者，開始有體型上的改變，同時也有血脂肪升高的現象<sup>38</sup>。之後陸續有一些研究也發現核苷酸反轉錄酶抑制劑類的藥物也有可能造成感染者的血脂肪升高<sup>39, 40</sup>。

Khalili 等人，在伊朗首都德黑蘭的研究中，研究人員發現感染者服用高效能抗反轉錄病毒療法之後，18.7%的個案有代謝異常的症狀，其中高乳酸血症佔 2.0%、高血糖佔 2.7%、血脂異常佔 14.0%<sup>40</sup>。

Riddler 等人的研究，研究人員自 1984 年追蹤至 2002 年，發現服用高效能抗反轉錄病毒療法者中，在第 0-3 年血清中總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇的平均值分別上升了 50 mg/dl 和 21 mg/dl，高密度脂蛋白膽固醇的平均值則是下降了 12 mg/dl<sup>41</sup>，隨後在同一個世代研究，於 2007 年發表的研究中，研究人員也發現相似的結果，但追蹤時間更久之後有些不一樣的發現，研究人員發現在服用藥物後的第 0.5-1 年上升最快，總膽固醇上升 27.4 mg/dl (95% CI, 0.57-0.83)，低密度脂蛋白膽固醇上升 14.7 mg/dl (95% CI, 0.28-0.47)，第 6-7 年後其總膽固醇下降至 88.56 mg/dl，同樣的結果也出現在三酸甘油脂及低密度脂蛋白膽固醇<sup>42</sup>。

Sobieszczyk 等人，追蹤 12 個月，研究結果顯示隨著患者服用蛋白酶抑制劑類的時間越長，其血清中的三酸甘油脂及總膽固醇有逐漸升高趨勢，在蛋白酶抑制劑類藥物中尤其又以 ritonavir 或 lopinavir/r (Kaletra) 影響血清中三酸甘油脂的濃度最為明顯<sup>43</sup>，此研究結果在其他研究也有相似的研究發現<sup>41, 44-46</sup>。

Anastos 等人的研究發現服用 lamivudine 及 didanosine 的個案血中的高密度脂蛋白膽固醇較未服用者高 ( $P < 0.001$ )，服用 stavudine 或 abacavir 的個案血中的低密度脂蛋白膽固醇較未服用者高 ( $P < 0.05$ )<sup>47</sup>，Mond 等人的研究發現服用 stavudine 藥物的個案血中三酸甘油脂較未服用者高 ( $P = 0.002$ )<sup>39</sup>。

Anastos 等人的研究，是一項以女性為主的追蹤型研究，共收集 1,556 位感染者，623 位非感染者，則發現 efavirenz 及 nevirapine 與高密度脂蛋白膽固醇上升有相關 ( $P < 0.0001$ )<sup>47</sup>。Rimland 等人的研究發現，共收集 184 位感染者，157 位非感染者，研究結果則是指服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類的感染者比非感染者的血中總膽固醇更高 (95% CI, 1.049-32.159,  $P = 0.049$ )<sup>44</sup>。另一項丹麥的研究，

Hansen 等人發現使用非核苷酸反轉錄酶抑制劑藥物與三酸甘油酯上升有相關 (odds ratio, 1.12; 95% CI, 1.06-1.18)<sup>45</sup>。

綜合上述研究結果，我們發現感染者服用高效能抗反轉錄病毒療法後，出現血脂異常副作用是常見的，服用蛋白酶抑制劑類藥物者的三酸甘油酯、總膽固醇會上升，其中又以 ritonavir 或 lopinavir/r 影響最多；服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類者則會有三酸甘油酯、低密度脂蛋白膽固醇上升的現象，其中又以 stavudine、abacavir 影響最多，服用核苷酸反轉錄酶抑制劑者的高密度脂蛋白膽固醇也會上升，其中以 lamivudine、didanosine 影響較多；服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物會有三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇上升的現象。

#### 1.4.4 胰島素阻抗 (Insulin resistance)

胰島素阻抗的相關研究，是從動物研究開始，但是這些動物研究的結果並不適用於人體，De Wit 及 Tebas 等人的研究結果都顯示服用蛋白酶抑制劑類藥物以及核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物，會增加胰島素阻抗的危險進而發展成第二型糖尿病<sup>48, 49</sup>。

愛滋病毒感染者的胰島素阻抗與血脂異常的病理機轉，是非常複雜且多元的；高效能抗反轉錄病毒療法的藥物引起的胰島素阻抗、血脂異常病理機制除了之前所提到的蛋白酶抑制劑類及核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物機轉之外，還有其他原因可能會引起這樣的現象，例如感染者的年齡、基因、生活習慣等；血脂異常、胰島素阻抗、脂肪分佈異常及第二型糖尿病等這些病理機轉都是互相影響的<sup>30, 38, 50</sup>，一些外在的因素中例如服用高效能抗反轉錄病毒療法也可能會影響此疾病的發生，所以使得愛滋病毒感染者的長期照護更受到關注。

#### 1.4.5 脂肪失養症 (Lipodystrophy)

在高效能抗反轉錄病毒療法上市兩年之後，研究人員開始重視此藥物所帶來的副作用，並且發現接受藥物治療者會有脂肪失養症 (lipodystrophy)，尤其是服用蛋白酶抑制劑類的感染者<sup>38</sup>。脂肪失養症是指脂肪堆積在不適當的地方或身體上有脂肪的地方出現流失現象，例如臉頰、頸部、脊背部、手臂、胸部、腹部、臀部會形成水牛肩 (buffalo hump)、肚子變大 (belly paunch) 特有的外觀<sup>51</sup>；而脂肪分

布異常症候群的診斷是要靠病人本身或是其他觀察者的診斷；脂肪分佈異常依嚴重程度有不同的分級，分數越高則脂肪分佈異常症候群的情形就越嚴重，此分級分別為：沒有(分數為 0)、輕度(需要仔細觀察才能查覺有脂肪分佈異常，分數為 1)、中度(很容易被病人或觀察者發現，且病人的衣服可能變緊或變鬆，分數為 2)、重度(很輕易被病人及觀察者發現且需要更換衣服的尺寸，分數為 3)<sup>52</sup>。

Carr 等人在澳洲針對 148 位愛滋病毒感染者的橫斷性研究，研究結果發現服用蛋白酶抑制劑類藥物者有 74 位 (64%)脂肪分布異常，未服用蛋白酶抑制劑類藥物之感染者有 1 位 (3%)脂肪分布異常 ( $P=0.0001$ )，同時此研究也發現有脂肪分佈異常者服用蛋白酶抑制劑類藥物的時間比較長 (15.2 vs 10.9 個月,  $P=0.00001$ )，尤其又以服用 ritonavir-saquinavir 者危險性比 (rate ratio)較高 (1.70,  $P=0.038$ )<sup>38</sup>。Han 等人在韓國的研究結果發現，在 144 位愛滋病毒感染者，其中 35 位 (24.3%) 有脂肪萎縮 (lipoatrophy)，女性脂肪萎縮的盛行率高於男性 (83.3% vs 21.7%)，在服用抗病毒藥物情形中，服用 stavudine 大於 12 個月者比未服用者發生脂肪萎縮的勝算比較高 (odds ratio, 5.06; 95% CI, 2.09-12.26;  $P<0.001$ )<sup>53</sup>。

Mercier 等人在法國的一個案例對照研究，服用高效能抗反轉錄病毒療法的平均長度為 5.4 年，研究結果發現，發生中度到重度的脂肪分佈異常的盛行率為 31.1%，服用高效能抗反轉錄病毒療法的長短與發生脂肪分佈異常有相關，但此研究中未發現服用蛋白酶抑制劑類藥物長度與發生脂肪分佈異常有相關；他們也同時發現有服用 stavudine 者有脂肪分佈異常的勝算比較沒有服用者高(odds ratio, 2.8; 95% CI, 1.4-5.5)<sup>54</sup>。

綜合上述研究，我們發現造成脂肪分佈異常者的藥物以蛋白酶抑制劑類影響最鉅，而核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物中以 stavudine 與脂肪分佈異常有相關。

#### 1.4.6 糖尿病 (Diabetes mellitus)

高效能抗反轉錄病毒療法與糖尿病的研究型態多以世代研究為主，只有少數的案例對照研究。依據臺大醫院的案例對照研究中，羅一鈞等人檢視了 1,534 感染者的病歷資料，在九年的追蹤期間有 50 位感染者發生糖尿病，糖尿病的發生率大約為 13.1/100 人年，同時於多變項的統計中發現，最近服用蛋白酶抑制劑類藥物

者發生糖尿病的勝算比較高 (odds ratio, 2.53; 95% CI, 1.186-5.389)，其中服用 indinavir 與糖尿病有相關( $P=0.008$ )<sup>55</sup>。

Tien 等人的前瞻性世代研究中，此研究全都是女性，其中有 2,791 位感染者，975 位非感染者，共追蹤了 6,802 人年，研究結果發現服用蛋白酶抑制劑類藥物的糖尿病發生率是 2.5/100 人年，未服用抗病毒藥物的人糖尿病發生率是 1.53/100 人年<sup>56</sup>；Ledergerber 等人在瑞士的研究也有同樣的發現，研究結果發現服用抗病毒藥物其發生率之危險比 (incidence rate ratio) 比未服用者較高(2.03; 95% CI, 1.05-3.93)<sup>57</sup>。

核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與糖尿病的研究中，羅一鈞等人發現糖尿病與服用 zidovudine (odds ratio, 3.168; 95% CI, 1.159-8.661) 有相關<sup>55</sup>，De Wit 等人的世代研究，研究人員共收集 33,389 位個案，共追蹤 130,151 人年，糖尿病的發生率為 5.72/1000 人年 (95% CI, 5.31-6.13)，研究結果發現服用 stavudine、zidovudine、didanosine 者發生糖尿病的危險性比 (rate ratio) 分別是 1.19 (95% CI, 1.15-1.24)、1.06 (95% CI, 1.03-1.10)、1.06 (95% CI, 1.02-1.11)，此研究也發現服用 nevirapine 較未服用者發生糖尿病的相對風險 (relative risk) 較低 (0.89; 95% CI 0.84-0.95)<sup>48</sup>。Ledergerber 等人在瑞士的前瞻性世代研究，也發現服用核苷酸反轉錄酶抑制劑會增加發生糖尿病的風險；此研究共收集 6,513 位個案，追蹤 27,798 人年，糖尿病的發生率為 4.42/1000 人年<sup>57</sup>。Tien 等人的世代研究，研究結果發現長期服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物比未服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物發生糖尿病的機率更高，其中以使用大於 3 年者的相對危害性 (relative hazard) 為最為顯著 (2.64; 95% CI, 1.11-6.32)，同時也發現在長期服用 lamivudine 1 年以上者會增加糖尿病相對危害性 (relative hazard, 2.81; 95% CI, 1.33-5.95)<sup>56</sup>。

綜合上述研究，我們發現服用高效能抗反轉錄病毒療法與糖尿病的相關性，大致上是以服用蛋白酶抑制劑類藥物及核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物有相關，但是服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物的感染者發生糖尿病的相對風險反而較低。

#### 1.4.7 高血壓 (Hypertension)

Bergersen 等人的橫斷性研究發現服用高效能抗反轉錄病毒療法者的高血壓盛行率較高；此研究共收集 721 位個案，其中 219 人為感染者，服用高效能抗反

轉錄病毒療法者的高血壓盛行率是 21%，未服用高效能抗反轉錄病毒療法者為 64 人，其高血壓的盛行率為 13% ( $P=0.20$ )<sup>58</sup>。Gazzaruso 等人在義大利的案例對照研究中，以未感染者當對照組，研究結果發現 34.2% 的感染者有高血壓，11.9% 的未感染者有高血壓，再將感染者分成有高血壓者與無高血壓者互相比較，則是發現家族有高血壓病史者的個案較容易發生高血壓 (71.4% vs 22.2%,  $P<0.0001$ )<sup>59</sup>。

在一美國的世代研究中，Seaberg 等人發現服用高效能抗反轉錄病毒療法，服用時間越久者影響血壓越多；服用小於 2 年者其罹患高血壓的勝算比是非感染者的 1.06 倍 (95% CI, 0.87-1.30)；服用 2-5 年者其罹患高血壓的勝算比是非感染者的 1.51 倍 (95% CI, 1.25-1.82)；服用大於 5 年者其罹患高血壓的勝算比則是非感染者的 1.70 倍 (95% CI, 1.34-2.16)<sup>60</sup>。Friis-Moller 等人的世代研究中，以未服用高效能抗反轉錄病毒療法當對照組，他們發現服用蛋白酶抑制劑類者發生高血壓的勝算比是 1.51 (95% CI, 1.24-1.82)；服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類者發生高血壓的勝算比是 1.64 (95% CI, 1.33-2.02)；兩種藥物都服用者會增加發生高血壓的勝算比為 1.75 (95% CI, 1.36-2.26)，但是在調整其他干擾因子後就沒有顯著差異<sup>61</sup>，這可能是因為高血壓的發生與調整潛在因子中(年紀、性別、身體質量指數)有很強的相關性。

綜合上述的研究，我們發現於橫斷性的研究中，感染者服用抗病毒藥物的高血壓之盛行率是有比非感染者較高，但是在案例對照以及世代研究中，在未調整前的高效能抗反轉錄病毒療法與高血壓之間是有相關性的，但是再調整一些潛在因子後與非感染者比較，則是發現高效能抗反轉錄病毒療法與高血壓之間是沒有統計上的顯著相關性。

#### 1.4.8 冠狀動脈心臟病 (Coronary heart disease)

高效能抗反轉錄病毒療法與冠狀動脈心臟病的研究型態，大多為世代研究；有一研究團隊為 Data Collection on Adverse Event of Anti-HIV Drug (D.A.D) study group，此團隊近年來陸續發表許多的研究成果，此研究團隊的主要協調作者 (central coordination) 分別為 N. Friis-Moller、C. Sabin、JD.Lundgren，其所收集的族群是分別在歐洲、美國、澳洲等國家中 21 個城市的大型世代研究，共收集了 23,468 位愛滋病毒感染者。此研究團隊於 2003 年的研究結果發現，共有 126 人發生心肌



梗塞，發生率為 3.5/1000 人年 (person-years)，並隨著感染者服用高效能抗反轉錄病毒療法時間越久其發生心肌梗塞的風險就越高(趨勢檢定,  $P < 0.001$ )；在調整年齡因素後，他們發現服用高效能抗反轉錄病毒療法時間越長的相對風險(relative risk)越高，(1.26; 95% CI, 1.12-1.41,  $P < 0.001$ )<sup>62</sup>。於 2003 年的研究中，先排除個案在追蹤前有心肌梗塞的個案，之後追蹤三年，研究結果發現沒有服用抗病毒藥物者發生心肌梗塞的危險是 0.30%，而服用高效能抗反轉錄病毒療法者發生心肌梗塞的危險是 1.07%<sup>63</sup>。此研究團隊一直繼續追蹤病患，在 2007 年所發表另一個研究結果中，他們發現在追蹤時間延長後，服用蛋白酶抑制劑類藥物的相對危險性(relative rate)越高 (1.16; 95% CI, 1.10-1.23)；服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類的相對危險性為 1.05 (95% CI, 0.98-1.13)<sup>64</sup>。於 2008 年的研究中加入了 SMART (Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy)study 的研究族群，針對服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物者而發表的研究中，研究人員共收集 4,544 位個案，在多變項分析中，服用 abacavir 藥物者發生心血管疾病的風險 (hazard ratio)是未服用者的 1.84 倍 (95% CI, 1.25-2.92)，服用 didanosine 藥物者發生心血管疾病的風險是未服用者的 0.86 倍 (95% CI, 0.40-1.85)<sup>65</sup>。

Klein 等人在美國前瞻性的研究，共收集 4,159 位感染者，平均年齡為 43.6 歲，總共觀察 5.5 年，研究結果顯示，有 72 位被確認心血管疾病而住院者，在調整年齡後，服用蛋白酶抑制劑類者與未服用者發生心血管疾病者的比例，在研究追蹤期間兩者並無差異 (6.7 vs 6.2 events /1000 person-years)，但整體感染者比非感染者發生心血管疾病的比例較高 ( $P = 0.003$ )<sup>66</sup>。

另一美國世代研究 (HIV Outpatient Study ; HOPS)，分別在美國 8 個不同城市所收集的研究，共收集了 5,672 位個案，總共觀察 177,124.4 人年，平均年齡為 42.6 歲，有 21 位發生心肌梗塞，其中有 19 位服用蛋白酶抑制劑類藥物，在 Cox 風險比例分析 (Cox proportional hazard analysis)中，結果顯示服用蛋白酶抑制劑者發生心肌梗塞的風險 (hazard ratio)會上升 (8.06; 95% CI, 1.14-56.8;  $P = 0.036$ )<sup>67</sup>。

在法國的世代研究 (French Hospital Database on HIV ; FHDH)中，研究人員共收集 34,976 個案，在追蹤了 88,029 人年中，共有 60 位發生心肌梗塞，心肌梗塞發生率為 8.2/1000 人年 (95% CI, 4.7-11.7)，服用蛋白酶抑制劑類藥物的感染者發生心肌梗塞的相對危害性是沒有服用者的 2.56 倍 (95% CI, 1.03-6.34)，此研究將

服用蛋白酶抑制劑類藥物的時間分為<18個月、18-29個月、≥30個月，而以標準化死亡人口比 (standardized mortality ratio, SMR)當對照組，研究結果發現服用蛋白酶抑制劑類藥物≥30個月的人發生心肌梗塞的比率是未服用者的3倍(10.8 vs 33.8; SMR, 2.9; 95% CI, 1.5-5.0)。研究人員同時也分別比較服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類、非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物發生心肌梗塞的相對危害性 (relative hazard,) 分別是 0.93 (95% CI, 0.19-4.65)，和 1.38 (95% CI, 0.67-2.83) <sup>68</sup>。

綜合上述研究而言，服用蛋白酶抑制劑類藥物與心肌梗塞相關性最強 <sup>62-65, 68</sup>；服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類與心血管疾病的相關性，似乎以 abacavir 藥物最有相關 <sup>65</sup>，而非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與心血管疾病則無統計上的相關性 <sup>68</sup>。

#### 1.4.9 代謝症候群 (Metabolic syndrome)

代謝症候群是指數個會增加心血管疾病和第二型糖尿病危險之代謝異常現象，包含高血壓、高血糖、血脂異常（三酸甘油酯過高、總膽固醇過高、高密度脂蛋白膽固醇過低）<sup>69</sup>。

診斷代謝症候群的標準之演進，依不同的年代、國家或組織而有不同標準；這些包括 1999 年世界衛生組織、2001 年美國國家膽固醇教育計劃成人治療指引第三版 (NCEP-ATP III)、2004 年台灣版、2005 年美國心臟協會/國際心臟、肺臟、血液科學會 (AHA/NHLBI) 修改 NCEP-ATP III 其中的項目而制定的診斷標準、2005 年國際糖尿病協會、2007 年台灣版本等。這些版本的診斷標準如 Table II-4 所示。

1999 年世界衛生組織所制定的標準 <sup>70</sup>：

1、有胰島素阻抗者：

(1) 第二型糖尿病、空腹血糖異常、葡萄糖耐受不良。

2、以下條件有符合兩項以上：

(1) 高血壓或有服用高血壓藥物(收縮血壓 ≥ 140 mmHg，或舒張血壓 ≥ 90 mmHg)

(2) 三酸甘油酯 ≥ 150 mg/dl

(3) 高密度脂蛋白膽固醇 < 39 mg/dl(女性)，或 < 35 mg/dl(男性)

(4) 身體質量指數 > 30 kg/m<sup>2</sup> 或腰臀比 > 0.85(女性)，> 0.9(男性)

- (5) 白蛋白尿 $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$  或白蛋白:廓清率 (albumin : creatinine ratio) $\geq 30 \text{ mg}/\text{dl}$ 。

2001 年 NCEP-ATPⅢ 所制定的標準<sup>71</sup>，以下條件符合三項以上：

- (1) 腹部肥胖(腰圍) $\geq 88$  公分(女性)， $\geq 102$  公分(男性)
- (2) 三酸甘油脂 $\geq 150 \text{ mg}/\text{dl}$  或有服用降血脂藥物者
- (3) 高密度脂蛋白膽固醇 $< 50 \text{ mg}/\text{dl}$ (女性)，或 $< 40 \text{ mg}/\text{dl}$ (男性)
- (4) 收縮壓 $\geq 130 \text{ mmHg}$ ，或舒張壓 $\geq 85 \text{ mmHg}$  或有服用降血壓藥物
- (5) 空腹血糖 (Fasting glucose) $\geq 110 \text{ mg}/\text{dl}$  或使用降血糖藥物

2004 年台灣國民健康局公布第一版<sup>72</sup>，以下條件符合三項以上：

- (1) 腹部肥胖(腰圍) $\geq 80$  公分(女性)， $\geq 90$  公分(男性)或身體質量指數 $\geq 27 \text{ kg}/\text{m}^2$
- (2) 三酸甘油脂 $\geq 150 \text{ mg}/\text{dl}$
- (3) 高密度脂蛋白膽固醇 $< 50 \text{ mg}/\text{dl}$ (女性)，或 $< 40 \text{ mg}/\text{dl}$ (男性)
- (4) 收縮壓 $\geq 130 \text{ mmHg}$ ，或舒張壓 $\geq 85 \text{ mmHg}$ ，或有服用降血壓藥物
- (5) 空腹血糖 $\geq 110 \text{ mg}/\text{dl}$  或使用降血糖藥物

2005 年 AHA/NHLBI 修訂了 2001 年 NCEP-ATPⅢ 版本之後所制定的標準<sup>73</sup>，以下條件符合三項以上：

- (1) 腰圍中若女性 $\geq 80$  公分，男性 $\geq 90$  公分(此為亞洲的標準)
- (2) 高密度脂蛋白膽固醇 $< 50 \text{ mg}/\text{dl}$ (女性)， $< 40 \text{ mg}/\text{dl}$ (男性)或使用治療高密度脂蛋白膽固醇異常的藥物
- (3) 三酸甘油脂 $\geq 150 \text{ mg}/\text{dl}$  或有服用降血脂藥物者
- (4) 舒張壓 $\geq 85 \text{ mmHg}$ ，收縮壓 $\geq 130 \text{ mmHg}$  或有服用降血壓藥物
- (5) 空腹血糖 $\geq 100 \text{ mg}/\text{dl}$  或有使用降血糖藥物者

2005 年國際糖尿病協會所制定的標準<sup>74</sup>：

1、腰圍依照各國種族的的不同，而亞洲則是女性 $\geq 80$  公分，男性 $\geq 90$  公分。

2、再加上以下條件有符合兩個以上：

- (1) 高密度脂蛋白膽固醇 $< 50 \text{ mg}/\text{dl}$ (女性)， $< 40 \text{ mg}/\text{dl}$ (男性)
- (2) 三酸甘油脂 $\geq 150 \text{ mg}/\text{dl}$  或有服用降血脂藥物者
- (3) 舒張壓 $\geq 85 \text{ mmHg}$ ，收縮壓 $\geq 130 \text{ mmHg}$  或有服用降血壓藥物

(4) 空腹血糖 $\geq 100$  mg/dl 或有使用降血糖藥物者。

2007 年台灣國民健康局重新修訂第一版；而制定了第二版<sup>75</sup>，以下條件符合三項以上：

- (1) 腹部肥胖：腰圍 $\geq 80$  公分(女性)， $\geq 90$  公分(男性)
- (2) 三酸甘油脂 $\geq 150$  mg/dl 或有服用降血脂藥物者
- (3) 高密度膽固醇 $< 50$  mg/dl(女性)，或 $< 40$  mg/dl(男性)
- (4) 收縮壓 $\geq 130$  mmHg，或舒張血壓 $\geq 85$  mmHg 或有服用降血壓藥物
- (5) 空腹血糖 $\geq 100$  mg/dl 或使用降血糖藥物

在本研究中，我們採用 2005 年 AHA/NHLBI 修訂了 2001 年 NCEP-ATPⅢ版本之後所制定的標準，但是其中腹部肥胖則是採用亞洲的標準<sup>76</sup>。

蛋白酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性的研究，Samaras 等人在橫斷性研究中發現服用蛋白酶抑制劑類藥物與代謝症候群有相關性 ( $P=0.04$ )<sup>77</sup>，在西班牙的研究中，Jerico 等人共收集 710 位個案，其中有 626 位服用抗病毒藥物，在這研究中發現服用 lopinavir/r 者，代謝症候群的勝算比是未服用者的 2.46 倍 (95% CI, 1.28-4.71)<sup>78</sup>。另一項世代研究，Jacobson 等人共收集 477 位感染者，及 1,876 位非感染者，發現服用 Kaletra 者發生代謝症候群的勝算比是未服用者的 1.2 倍 (95% CI, 0.46-2.8)<sup>79</sup>。

核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性研究，Jerico 等人在西班牙的研究中，研究結果發現服用 stavudine 藥物者是未服用者發生代謝症候群的勝算比為 1.74 倍 (95% CI, 1.01-2.98)<sup>78</sup>。

有關於愛滋病毒感染者的代謝症候群之盛行率以及發生率的研究中，Jerico 等人在西班牙，於 2006 年的調查依據 NCEP-ATPⅢ(2001 年)標準，研究人員發現愛滋病毒感染者服用抗病毒藥物的代謝症候群的盛行率為 17%<sup>78</sup>。Bonfanti 等人在 2006 年於義大利的研究，共收集 1,243 人，使用 NCEP-ATPⅢ(2001 年)標準，研究結果顯示代謝症候群的盛行率為 20.0%<sup>80</sup>。Sobieszczyk 等人在美國，於 2008 年針對女性的研究，比較女性感染者與未感染者的代謝症候群的盛行率有顯著不同 (33% vs 22%)<sup>81</sup>。Mondy 等人在美國於 2007 年的調查，依據 NCEP-ATPⅢ(2001 年)標準，發現愛滋病毒感染者的代謝症候群盛行率與未感染者沒有太大的差異 (25.5% vs 26.5%)<sup>39</sup>。Squillace 等人在 2009 年，於義大利所做的橫斷性研究中，

共收集 1,324 個感染者，依據 NCEP-ATPⅢ(2001 年)標準，但是在空腹血糖部分則是採用了 2005 年版本，代謝症候群的盛行率為 24.4%<sup>82</sup>。Hansen 等人在 2009 年於丹麥的橫斷性研究中，依據 NCEP-ATPⅢ(2001 年)標準，共收集 566 個愛滋病毒感染者，發現代謝症候群的盛行率為 27%<sup>45</sup>。

Jacobson 等人於 2006 年研究，依據 NCEP-ATPⅢ(2001 年)標準，共追蹤了 7026 人月，共有 88 位發生代謝症候群，其代謝症候群的發生率為 1.2/100 人月<sup>79</sup>，Wand 等人的研究，研究人員分別比較不同的診斷標準下的代謝症候群之發生率，總共追蹤 144 週，依據 NCEP-ATPⅢ(2001 年)標準，感染者的代謝症候群發生率為 12/100 人年，依據 IDF 診斷標準，感染者的代謝症候群發生率為 8/100 人年<sup>83</sup>；Palacios 等人的研究，發現感染者在服用 48 週抗病毒藥物後代謝症候群的發生率是 14/100 人年<sup>84</sup>；在一大型的世代研究中，分別比較不同的年代及不同的診斷標準，Worm 等人仍然發現在隨著年代的增進愛滋病感染者的代謝症候群盛行率也有上升的趨勢<sup>85</sup>。

根據 Hwang 等人在台灣的研究中，此研究為非感染者之橫斷性的調查，研究族群為國民健康局三高族群(高血糖、高血壓、高血脂)，共收集 7,566 位個案，使用 NCEP-ATPⅢ(2001 年)標準，腰圍採用亞洲版本，調查結果顯示台灣非感染者的代謝症候群的盛行率為 15.7%<sup>86</sup>。

綜合上述研究，蛋白酶抑制劑類藥物與代謝症候群有相關<sup>77-79</sup>，核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物中以 stavudine 與代謝症候群有相關<sup>78</sup>，愛滋病毒感染者的代謝症候群的盛行率及發生率，在不同的國家調查差異性頗大，可能與研究設計及年代、使用診斷代謝症候群的標準不同以及研究族群的年齡、性別、種族有相關。

## 第五節 與過去研究的差異(Gap)

本研究與過去研究的差異性在於過去的研究，對於三大類抗病毒藥物的研究，分別為蛋白酶抑制劑類、核苷酸反轉錄酶抑制劑類、非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物已經有許多西方國家的研究證據顯示，此三大類藥物分別對於感染者的血脂、血糖、血壓、代謝症候群有影響，同時也有一些大型的世代研究也證實了服用蛋白酶抑制劑類藥物會造成心血管疾病風險比一般未服用者的族群高。在亞洲許多國家同時也使用相同的藥物治療愛滋病，但是卻少有亞洲的研究，詳細探討愛滋病

毒感染者的服用高效能抗反轉錄病毒療法後的影響，我們希望藉此研究可以提供本土的資料並且讓更多人了解台灣愛滋病毒感染者服用抗病毒藥物發生代謝症候群的現況。

本研究也針對服用高效能抗反轉錄病毒療法的時間長短與代謝症候群之間的相關性做一深入的分析，我們也將藥物分成三大類藥物去個別的探討各類藥物與代謝症候群之相關性，以及各類藥物使用時間的長短與代謝症候群之間的相關性。

本研究希望提出研究證據，證實高效能抗反轉錄病毒療法會影響血脂、血壓、血糖，且高效能抗反轉錄病毒療法與代謝症候群有相關，我們希望藉此研究結果提醒專業的臨床工作者對於愛滋病毒感染者的照護也要同時注意其他慢性病的照護。



## 第二章目標/假說

### 研究假說

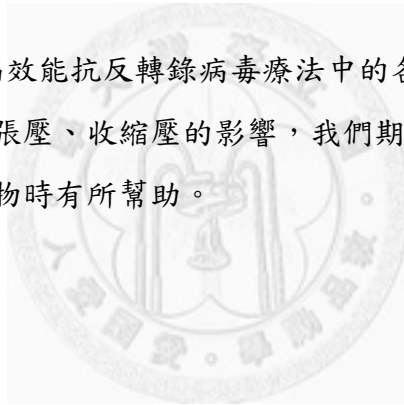
- 1、 高效能抗反轉錄病毒療法中，蛋白酶抑制劑類藥物與代謝症候群有相關。
- 2、 高效能抗反轉錄病毒療法服用時間的長短與代謝症候群有相關。

### 主要研究目的

調查台灣地區愛滋病毒感染者服用高效能抗反轉錄病毒療法之代謝症候群的盛行率，以及三大類高效能抗反轉錄病毒藥物、服用時間的長短與代謝症候群之相關性。

### 次要研究目的

我們藉此調查了解高效能抗反轉錄病毒療法中的各類藥物以及服用時間的長短對於血脂、血糖、舒張壓、收縮壓的影響，我們期望此研究結果對於臨床上專科醫師在選擇抗病毒藥物時有所幫助。



## 第三章 材料/方法

### 第一節 研究對象之資料收集

本研究我們採橫斷性的研究方法，調查時間為 2008 年 5 月 20 日至 2009 年 5 月 31 日，收案條件為於國立台灣大學醫學院附設醫院感染科門診就醫者，經西方墨點檢查結果確認為愛滋病毒感染者，年齡大於 18 歲，不論性別；但收案排除條件為懷孕婦女。研究設計及收案圖如 Figure II-1 所示。

### 第二節 問卷及測量值之收集

當感染者於門診就醫時，我們以問卷的方式進行個人基本資料的調查，問卷內容包含兩部分，第一部分為個人的基本資料例如：年齡、性別、抽菸狀況，第二部分為個人及家族病史，包括高血脂、高血糖、高血壓、冠狀動脈心臟病、中風。我們也同時測量感染者的收縮壓、舒張壓、腰圍、身高、體重。

我們根據 2005 年國民健康局所公布的方法測定腰圍<sup>87</sup>，此方法為：個案先除去腰部覆蓋衣物，輕鬆站立，雙手自然下垂，以皮尺繞過腰部，調整高度使能通過左右兩側腸骨上緣至肋骨下緣之中間點，皮尺與地面保持水平，並緊貼而不擠壓皮膚，個案維持正常呼吸，於吐氣結束時，量取腰圍。舒張及收縮壓則是以個案坐姿測量，體重及身高的測量方式，則是於個案身上無重物及外套的情況下以站姿測量。

我們所收集的血液檢驗報告包含總膽固醇、三酸甘油酯、高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、空腹血糖等，以上血液檢體皆是在感染者空腹 8 小時後以真空採血的方式收集並使用生化試管保存，之後以本院內實驗室統一標準化處理。血液檢體中的總膽固醇、三酸甘油酯、高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇，皆是在抽血當日依本院之實驗室操作標準程序完成實驗分析，在室溫條件下高速離心機 3000 轉共 5 分鐘，以 Denka-seiken, Japan 試劑，並以全自動生化分析儀 (TPA-200FR, Toshiba<sup>TM</sup>) 機器執行結果分析，另外空腹血糖值則是以 Sentinel 試劑，並以全自動生化分析儀 (TPA-120FR, Toshiba, Japan<sup>TM</sup>) 機器執行血液分析。



本院檢測愛滋病病毒量血液檢體，是以離心後取血清做檢驗，以全自動病毒量儀器 (COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test,v2.0, Roche)檢測愛滋病病毒的 RNA 數量，定量的方法則是採用 real-time PCR，最小可以測到 40 copies/ml；免疫球 T 細胞的血液檢體，抽血當日依本院之實驗室操作標準程序完成實驗分析，使用全血分析，以全自動三色桌上型分選儀 (BD FACSCalibur™ flow cytometer, USA) 機器執行結果分析，以上兩項血液檢驗皆以真空採血後使用紫頭含有抗凝劑試管保存。

### 第三節 研究對象之病歷回顧

本研究病歷回顧的期間，從 2009 年 7 月 2 日至 2010 年 1 月 31 日止，我們調查的起點是從感染者被診斷為愛滋病毒感染者開始，迄點則是以感染者填寫問卷的日期做為迄點，調查內容包含感染者開始服用抗反轉錄病毒藥物的日期、種類、各項抗反轉錄病毒藥物更換的日期、停止服用抗反轉錄病毒藥物的日期，我們同時也調查感染者使用其他降血壓、降血脂、降血糖的藥物狀況。

### 第四節 診斷代謝症候群的標準

我們採用 AHA/NHLBI-ATP III (2005 年)標準來診斷代謝症候群，此診斷標準只要以下 5 項因子中有符合 3 項或以上者即符合代謝症候群的診斷標準：腰圍女生  $\geq 80$  公分，男生  $\geq 90$  公分 (亞洲人)，三酸甘油脂  $\geq 150$  mg/dl 或服用降血脂的藥物；高密度脂蛋白膽固醇，男生  $< 40$  mg/dl、女生  $< 50$  mg/dl 或服用血脂治療藥物；收縮壓  $\geq 130$  mmHg 或舒張壓  $\geq 85$  mmHg 或是有服用降血壓的藥物，空腹血糖  $\geq 100$  mg/dl 或是有使用降血糖的藥物。

### 第五節 資料分析方法

#### 3.5.1 高效能抗反轉錄病毒療法之定義

在本研究中高效能抗反轉錄病毒療法，是根據其他研究的定義<sup>39, 45, 47, 81</sup>，以及國內專家指引的建議使用<sup>14</sup>，本研究中所使用的高效能抗反轉錄病毒療法的定義為：

- 1.服用 2 種核苷酸反轉錄酶抑制劑與 1 種非核苷酸反轉錄酶抑制劑者。
- 2.服用 2 種核苷酸反轉錄酶抑制劑與 1 種或 2 種蛋白酶抑制劑者。
- 3.同時服用核苷酸反轉錄酶抑制劑、非核苷酸反轉錄酶抑制劑與蛋白酶抑制劑者。
- 4.服用 3 種核苷酸反轉錄酶抑制劑者。

### 3.5.2 高效能抗反轉錄病毒療法服用時間之切點

高效能抗反轉錄病毒療法服用時間的切點，根據義大利的研究，此研究追蹤了 12 個月，Calza 等人發現服用蛋白酶抑制劑類時間越長其血清中的三酸甘油酯、總膽固醇數值越高<sup>43</sup>；Riddler 等人發現個案在服用藥物後三酸甘油酯的變化在 6-12 個月上升最明顯，在服用 72-84 個月後有下降趨勢<sup>42</sup>。Seaberg 等人發現個案服用藥物後 24-60 個月後罹患高血壓的風險都比未服藥者高<sup>60</sup>；Tien 等人在追蹤期間發現個案在服用藥物 6 個月後發生糖尿病及心血管疾病的風險會逐漸上升<sup>56</sup>。羅一鈞等人在台灣的研究中，回溯 9 年(108 個月)的時間裡有發現 50 位感染者有糖尿病的發生，且發現藥物的使用中以蛋白酶抑制劑類藥物影響最鉅<sup>55</sup>。在本研究中，我們曾嘗試將不同時間的切點看感染者數目分佈情形，我們發現將服用時間長度切為 <12 個月、12-35 個月、36-71 個月、>72 個月的各組人數較為平均，故本研究我們將藥物服用時間的切點定為以上四組，並且分別與未服用藥物組比較。

### 3.5.3 樣本計算 (Sample size)及檢定力 (Power)之計算

我們採用兩個獨立樣本來估計本研究中所需要的樣本數，並且參照之前研究結果顯示服用高效能抗反轉錄病毒療法者有代謝症候群的風險是沒有代謝症候群者的 1.2-2.5 倍<sup>78, 79</sup>，同時我們也參考本研究結果所估計出來服用高效能抗反轉錄病毒療法者有代謝症候群的勝算比是沒有服用者的 1.9 倍，所以將勝算比定為 1.9，在這同時我們又分別計算不同勝算比，分別是 2.0, 1.9, 1.7 下，在檢定力為 80% 下所需的樣本數，根據其他未感染愛滋病毒者中，其代謝症候群的比例為 22%-26.5%<sup>56, 81</sup>，所以將對照組的有代謝症候群的比例 (proportion) 定為 0.2，而本研究的檢定力以 80% 計算，檢定力與樣本數之圖如 Figure II-3 所示，經由以上統計方法所計算的結果，在檢定力 80% 下，勝算比定為 1.9，有代謝症候群者與沒有代謝症候群者的比例定為 1:4 之下，所需要的總樣本數為 808 人。

### 3.5.4 資料變項準備及整理

我們將所有的病歷查閱完成後，將所有感染者資料，包含基本資料、各項檢驗值、問卷資料、抗病毒藥物服用的詳細資料，以 Microsoft Excel<sup>®</sup> 2007 應用程式，以不同的工作表，利用統一的個案編號(一個感染者只有一個獨立的編號)彙整完成後，再用 SAS 程式將感染者資料合併成一個完整的資料庫。

### 3.5.5 描述性資料分析

我們先進行基本資料分析，先計算類別資料的個數並且核對個案數是否有漏缺值 (missing value)；之後再計算連續變數(年紀、各項的抽血值以及測量值)的平均值、中位數、最大值、最小值以及四分位，其中愛滋病病毒量的數值因為其分佈未呈常態分佈所以予以取 log，類別變項中的抽菸狀況則定虛擬變項 (dummy variables)，分別將從未抽菸定為 0、曾經抽過菸定為 1、目前仍有抽菸定為 2，以沒有抽菸當對照組。

我們再將代謝症候群的診斷標準以 SAS 程式分組，以區別有、無代謝症候群，診斷的抽血值以做問卷的前、後 6 個月的時間點做為標準，其中若 5 項數值有 3 項以上漏缺值，則無法計算有、無代謝症候群，因此一概當漏缺值來處理。之後將各個藥物以 SAS 程式歸類成三大類，分別為蛋白酶抑制劑類、核苷酸反轉錄酶抑制劑類、非核苷酸反轉錄酶抑制劑類。

我們在計算藥物服用時間方面的處理，則是先以 Microsoft Excel<sup>®</sup> 2007 應用程式彙整，之後用 SAS 程式計算每個人各類的藥物服用時間，以「月」做為時間的單位，之後將個人各類服用藥物時間分層，分別為 0 個月、<12 個月、12-35 個月、36-71 個月、 $\geq 72$  個月並將它設成虛擬變項，以 0 個月當對照組，分別與 <12 個月、12-35 個月、36-71 個月、 $\geq 72$  個月比較各類藥物與代謝症候群之間的相關性。

單變項統計中我們以獨立樣本 T 檢定來檢定連續變數與代謝症候群之相關性，以卡方檢定 (Chi-square test) 來檢定類別變數與代謝症候群之相關性。

我們採用變異數分析 (ANOVA) 統計方法，來檢定三組以上的平均數是否相同，檢定總藥物及各類藥物服用時間分層後，藥物時間的分組間與連續變數的平均數是否相同。

### 3.5.6 推論統計

我們使用的羅吉斯回歸分析 (logistic regression)，以檢定各類藥物與代謝症候群的勝算比及 95%信賴區間以及各類藥物的服用時間與代謝症候群之間的勝算比及 95%信賴區間，並且將年齡、性別、抽菸狀況、家族病史、感染者初次的免疫球 T 細胞及病毒量分別放入調整；以上統計方法的顯著水準設定 0.05，並採雙尾檢定，皆以 SAS(9.1.3)版本分析。

### 3.5.6 趨勢檢定 (Test for trend)

在依各類藥物服用時間分層後，各組間分別會有不同的勝算比，此時採用序位變項之線性趨勢勝算比劑量模式來做趨勢檢定<sup>88</sup>。當自變項如危險或暴露因子 (Linear Trend for Ordinal Data)，隨著危險或是暴露的程度增加，則依變項(疾病等)的發生則隨著增加，亦即自變項與依變項之間有劑量的關係，所以做此檢定可以加強自變與依變項的因果相關的推論。就以本研究來說自變項則是「服用藥物的時間分組」依變項則是「代謝症候群」，隨著服用藥物時間越長有代謝症候群的風險是否有越來越高的趨勢。

在此模型下的線性趨勢統計檢定相當於羅吉斯回歸模式，必須要先將藥物時間各組設虛擬變項，以沒有服藥當對照組，在本研究中是以 0 個月當對照組，之後再算各組間服藥時間的天數(中位數)，來看看各組間不同的勝算比是否有隨著時間越長互相有線性的關係。並且依不同的模型分別做潛在干擾因子的調整。

## 第四章 結果

### 第一節 研究對象基本資料

我們共收集 877 位個案，收案流程圖如 Figure II-2 所示。個案的基本資料如 Table III-1 所示，感染者平均年齡為 38.7 歲，有 95.1% 的感染者是男性，有 40% 的感染者從未抽過菸；在傳染途徑中以男同性戀/雙性戀居多，佔 75.3%；家族病史中以有高血壓病史居多，佔 45.2%。

本研究中個案的測量值方面，平均身高為 169.5 公分，平均體重為 64.6 公斤，身體質量指數 (Body mass index; BMI) 的平均值為 22.4，平均腰圍為 81 公分，平均收縮壓為 120.1 mmHg，平均舒張壓為 76.4 mmHg。

本研究個案之抽血值方面，三酸甘油脂的平均值為 194 mg/dl，標準差為 183.3 mg/dl；總膽固醇的平均值為 184.8 mg/dl，標準差為 42.5 mg/dl；高密度脂蛋白膽固醇的平均值為 42.2 mg/dl，標準差為 11 mg/dl；空腹血糖的平均值為 96 mg/dl，標準差為 24.5 mg/dl；T 細胞淋巴球的平均值為 457 cells/ $\mu$ l，標準差為 236.5 cells/ $\mu$ l，愛滋病毒量的平均值為 2.5 log<sub>10</sub> copies/ml，標準差為 1.2 log<sub>10</sub> copies/ml。

### 第二節 代謝症候群與基本資料之相關性

接下來我們將是否出現代謝症候群分組之後，比較其臨床相關資料 (Table III-2)。在診斷代謝症候群的條件是 5 項中取 3 項，若有漏缺值 > 3 項者將會無法列入比較，故符合可比較條件者為 803，因此代謝症候群的盛行率為 26.2% (210/803)；有服用高效能抗反轉錄病毒藥物者中的代謝症候群之盛行率為 28.3% (187/659)；未服用高效能抗反轉錄病毒藥物者中的代謝症候群之盛行率為 16% (23/144)。在代謝症候群與性別的差異中，男性 25.1% (191/762) 有代謝症候群，女性 46.3% (19/41) 有代謝症候群，達統計顯著差異 ( $P=0.003$ )，顯見女性有代謝症候群的比例較男性為高。有代謝症候群者也以從未抽菸者居多，佔 39.1%，此變項在統計上未達顯著相關性。有代謝症候群者其傳染途徑以男同性戀/雙性戀為主，佔 58.6% ( $P<0.0001$ )。有代謝症候群者較傾向於家族有糖尿病病史、心血管疾病病史、高血壓病史，達統計上相關性 ( $P<0.01$ )。

我們比較個案的測量值與代謝症候群之間的相關性，有代謝症候群的人其腰圍的平均值較大且達統計上顯著差異性 (87.5 公分 vs 78.8 公分,  $P < 0.0001$ )；有代謝症候群者比上無代謝症候群者，其身體質量指數的平均值較高 (24.5 vs 21.7)。其次有代謝症候群者其收縮壓與舒張壓平均值較高，且達統計上顯著差異性 ( $P < 0.0001$ )。

我們也比較個案的各項抽血值與代謝症候群之間的相關性。我們發現有代謝症候群者的三酸甘油酯、總膽固醇、空腹血糖平均值較高；有代謝症候群者的高密度脂蛋白膽固醇、愛滋病病毒量的平均值較低；有代謝症候群者的 T 細胞淋巴球的平均值較高 (500 cells/ $\mu$ l vs 439 cells/ $\mu$ l)。

整體來說，我們發現有代謝症候群者的腰圍、身體質量指數、收縮壓、舒張壓、三酸甘油酯、總膽固醇、空腹血糖、T 細胞淋巴球數較無代謝症候群者高，而高密度脂蛋白膽固醇、愛滋病病毒量則是有代謝症候群者較無代謝症候群者來得低。

### 第三節 高效能抗反轉錄病毒療法與代謝症候群之相關性

#### 4.3.1 整體服用高效能抗反轉錄病毒藥物之狀況

本研究中的感染者服用各個不同藥物的頻率如 Table III-3 所示；高效能抗反轉錄病毒療法與代謝症候群之間的相關性如 Table III-4 所示，本研究中有服用高效能抗反轉錄病毒療法者有 659 人(82.1%)，未服用高效能抗反轉錄病毒療法者有 144 人(17.9%)。服用高效能抗反轉錄病毒療法的病患中有代謝症候群的比例為 89% ( $P = 0.002$ )。當我們將抗病毒藥物分成三大類來看，464 人(57.8%)服用蛋白酶抑制劑類藥物，56 人(81.7%)服用核苷酸反轉錄酶抑制劑，410 人(51.1%)服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑。我們發現服用蛋白酶抑制劑類與代謝症候群之間的相關性最為顯著 (71.4% vs 53.1%,  $P < 0.0001$ )，其他兩類藥物與代謝症候群的相關性分別為：服用核苷酸反轉錄酶抑制劑中與代謝症候群之相關性 (89.1% vs 79.1%,  $P = 0.001$ )和服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑與代謝症候群之相關性 (58.6% vs 48.4%,  $P = 0.011$ )。整體上，服用高效能抗反轉錄病毒療法與代謝症候群之間有相關，尤其以蛋白酶抑制劑類藥物最為顯著。

各類藥物的服藥長度與代謝症候群之關係，有代謝症候群者相較於沒有代謝症候群者其服用高效能抗反轉錄病毒療法的平均月數較長 (62.5 vs 41.5 個月,  $P < 0.0001$ )；有代謝症候群者相較於沒有代謝症候群者其服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物的平均月數較長 (62.0 vs 41.4 個月,  $P < 0.0001$ )，在蛋白酶抑制劑類藥物及非核苷酸反轉錄酶抑制劑類也是有代謝症候群者相較於沒有代謝症候群者其服用較長， $P < 0.05$ 。

我們將三大類藥物與代謝症候群比較其結果如 Table III-5 所示，在調整可能潛在的干擾因子，而分別有不同的模型。我們發現在模型 4 中，調整感染者的年齡、性別、抽菸狀況、家族史、初次的病毒量及 T 細胞淋巴球等變項後，服用蛋白酶抑制劑類藥物者與代謝症候群的相關性最為顯著，勝算比為 1.77 (95% CI, 1.08-2.91)。

因為高效能抗反轉錄病毒療法是組合處方，接下來我們評估可能的藥物組合處方與代謝症候群之相關性 (Table III-6)。都是與未服用任何高效能抗反轉錄病毒療法藥物者相比較，在調整感染者的年齡、性別、抽菸狀況、家族病史之後，我們發現結果顯示以三大類組合(蛋白酶抑制劑類、核苷酸反轉錄酶抑制劑類及非核苷酸反轉錄酶抑制劑類)藥物一起服用者，其有代謝症候群的風險最高且有達統計上顯著相關性，勝算比為 1.86 (95% CI, 1.30-2.67)；蛋白酶抑制劑類與核苷酸反轉錄酶抑制劑類的組合中，勝算比為 1.01 (95% CI, 0.69-1.46)；核苷酸反轉錄酶抑制劑類與非核苷酸反轉錄酶抑制劑類的組合中，勝算比為 0.58 (95% CI, 0.38-0.90)；3 種核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物的組合，勝算比為 0.91 (95% CI, 0.22-3.81)。

#### 4.3.2 高效能抗反轉錄病毒療法服用時間長短與代謝症候群之相關性

接下來，我們將服用高效能抗反轉錄病毒療法總時間累計後，把服藥的總時間分成 0 個月、<12 個月、12-35 個月、36-71 個月以及  $\geq 72$  個月 (Table IV-1)，各組的個案數分別為 185、149、180、181、182 位。在年齡的變項中我們發現隨著服藥時間越長者其年齡越大 ( $P < 0.0001$ )，個案的性別及抽菸狀況在各組間並無差異性。在感染因子中的男同性戀/雙性戀者仍有 22.1% (146/660)位服用藥物時間 <0 個月或尚未服藥，在靜脈毒癮者服用藥物的狀況，其中仍然有 55.3% (26/47)

位的服藥狀況是<0 個月或尚未服用藥物，大部分<0 個月或尚未服用藥物者的 T 細胞淋巴球為 200-499 cells/ $\mu$ l (55.6%)。

其他測量值的變項中，我們發現身體質量指數隨著服藥時間越長，其身體質量指數越小 (22.2 vs 22.9,  $P=0.04$ )；收縮壓隨著服藥時間越長，其收縮壓越高 (121.4 mmHg vs 118.6 mmHg,  $P=0.02$ )，舒張壓的變化並無隨著時間越長而有所變化。

在抽血值的變化中，我們發現三酸甘油脂、總膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇、空腹血糖值都有隨著服藥時間越長，其平均值越高 ( $P<0.01$ )；在代謝症候群的變化中，隨著服藥時間越長有代謝症候群的比例也越多 (41.9% vs 16.6%,  $P<0.0001$ )。

我們以羅吉斯回歸統計方法，檢定高效能抗反轉錄病毒療法時間長短與代謝症候群之相關性 (Table IV-2, Figure IV-1)。我們將時間分成 0 個月、<12 個月、12-35 個月、36-71 個月以及 $\geq 72$  個月。分別調整不同的因子而有 4 個模型，在模型 1 至 3，我們發現服用高效能抗反轉錄病毒療法時間越長有代謝症候群的風險越高，在第 3 個模型中調整感染者的年齡、性別、抽菸狀況及家族史等變項後，服用高效能抗反轉錄病毒療法總時間 $\geq 72$  個月中有代謝症候群的勝算比是未服用者的 1.96 倍 (95% CI, 1.13-3.42)，在任一模型的趨勢檢定中都有達統計上顯著相關性 ( $P<0.001$ )。

#### 第四節 蛋白酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性

服用蛋白酶抑制劑類藥物與代謝症候群之各個變項之相關性如 Table V-1 所示，我們發現有服用者其平均年齡較大 (40.4 vs 36.5 歲,  $P<0.0001$ )；服用蛋白酶抑制劑類的收縮壓的平均值較未服用者較高 (121.1 vs 118.7 mmHg,  $P=0.02$ )；服用蛋白酶抑制劑類者較未服用者其血中的三酸甘油脂、總膽固醇、空腹血糖值平均值較高 ( $P<0.001$ )；而服用蛋白酶抑制劑類者中有代謝症候群的比例也較高 (32.3% vs 17.7%,  $P<0.0001$ )。

我們再進一步以羅吉斯回歸方統計方法，檢定服用蛋白酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性其結果如 Table V-2 所示，依調整不同的潛在干擾因子而有 4 個不同模型，在模型 4 中，我們調整感染者的年齡、性別、抽菸狀況、家族病史、



初次的愛滋病病毒量及 T 細胞淋巴球等變項後，我們發現服用蛋白酶抑制劑類的病患出現有代謝症候群是未服用者的勝算比為 1.63 倍 (odds ratio, 1.63 ; 95% CI, 1.10-2.43)。

#### 4.4.1 蛋白酶抑制劑類藥物服用的時間長短與代謝症候群之相關性

我們將服用蛋白酶抑制劑類總時間累計後，把服藥總時間分成 0 個月、<12 個月、12-35 個月、36-71 個月以及  $\geq 72$  個月 (Table V-3)，各組人數分別為 408、166、170、93 及 40 人。在年齡的變項中可以看出服藥時間越長的其年齡越大 ( $P < 0.0001$ )，而性別及抽菸狀況在統計中並無顯著差異性。

其他測量的變項中，我們發現身體質量指數及腰圍並無統計上顯著差異性，但是結果顯示服用藥物時間越長者其腰圍有較大的趨勢；收縮壓隨著服用蛋白酶抑制劑時間越長則越高，尤其是服藥時間在 12-35 個月與 36-71 個月差異最大，在服用時間為  $\geq 72$  個月又呈現下降趨勢 ( $P = 0.007$ )。在抽血值的變化中，我們發現三酸甘油脂、總膽固醇都有隨著服用蛋白酶抑制劑類時間越長，其平均值越高 ( $P < 0.01$ )，空腹血糖值也有隨著服藥時間越長其平均值越高 ( $P < 0.04$ )；T 細胞淋巴球數隨著蛋白酶抑制劑類藥物時間越長其平均值越高 ( $P < 0.0001$ )；愛滋病病毒量隨著蛋白酶抑制劑類藥物時間越長其平均值越小 ( $P < 0.0001$ )；在代謝症候群的變化中，我們發現隨著服用蛋白酶抑制劑類藥時間越長，有代謝症候群的比例也越高 (46.2% vs 19.6%,  $P < 0.0001$ )。

接下來我們則是以羅吉斯回歸統計方法，檢定蛋白酶抑制劑類藥物服用長短與代謝症候群之相關性 (Table V-4, Figure V-1)。我們將時間分成 0 個月、<12 個月、12-35 個月、36-71 個月以及  $\geq 72$  個月，在第 3 個模型中調整感染者的性別、年齡、抽菸狀況及家族病史後，我們發現服用蛋白酶抑制劑類藥物長達 36-71 個月，有代謝症候群的勝算比，相較於服用蛋白酶抑制劑類藥物 0 個月，為 1.78 倍 (95% CI, 1.03-3.07)，在第 3 個模型中，我們發現服用蛋白酶抑制劑類藥物  $\geq 72$  個月後，有代謝症候群的勝算比有  $> 1$ ，但未達統計上顯著差異，可能與此組人數較少有相關 (N=40)，在第 4 個模型除了上述調整干擾因子外，再加上感染者初次的 T 細胞淋巴球與愛滋病病毒量後，在統計上皆無顯著相關性。

## 第五節 核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性

服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性 (Table VI-1), 在年齡上服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥者的平均年齡較大 (39.9 vs 33.9 歲,  $P < 0.0001$ ), 在血壓的變化中不論是收縮壓或是舒張壓上都沒有達到統計上的顯著差異性。藥物與抽血值的相關性中, 我們發現服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類者較未服用者其血中三酸甘油酯、總膽固醇、空腹血糖的平值較高 ( $P < 0.0001$ ), 但是在高密度脂蛋白膽固醇中, 卻有相反的發現, 服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類者較未服用者其高密度脂蛋白膽固醇的平均值較高 (43 mg/dl vs 38.7 mg/dl,  $P < 0.0001$ ), 服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類者其有代謝症候群的比例較高 (28.5% vs 15.7%,  $P = 0.001$ )。

我們執行羅吉斯回歸統計方法, 檢定服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性 (Table VI-2), 在第 4 個模型中調整了可能的干擾因子(年齡、性別、抽菸狀況、家族病史、感染者初次的 T 細胞淋巴球數與愛滋病病毒量)後, 我們發現在統計上都沒有顯著差異。

### 4.5.1 核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物服用時間長短與代謝症候群之相關性

我們將服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類總時間累計 (Table VI-3), 再將時間分成 0 個月、<12 個月、12-35 個月、36-71 個月以及  $\geq 72$  個月, 各組人數分別為 192、148、179、181 及 177 人。我們在年齡變項中可以發現隨著服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類時間越長的其年齡越大 ( $P < 0.0001$ ), 但是性別及抽菸狀況在統計中並無顯著差異性, 其他測量的變項中, 收縮壓隨著服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類時間越長其平均值越高 (121.3 vs 118.8 mmHg,  $P = 0.02$ )。在抽血值的變化中, 三酸甘油酯、總膽固醇、空腹血糖值都有隨著服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類時間越長, 其平均值越高 ( $P < 0.01$ ); 高密度脂蛋白膽固醇隨著藥物服用時間越長有越高的趨勢, 但是在  $\geq 72$  個月的人卻有些微下降的趨勢 ( $P = 0.002$ ); T 細胞淋巴球數隨著藥物時間越長其數值越大 ( $P < 0.0001$ ); 愛滋病病毒量隨著藥物時間越長其數值越小 ( $P = 0.002$ ); 隨著服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類時間越長有代謝症候群的比例也越多, 達統計上顯著差異 (17.2% vs 42.3%,  $P < 0.0001$ )。

緊接著我們進入羅吉斯回歸統計方法，檢定核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性 (Table VI-4, Figure VI-1)。我們將時間分成 0 個月、<12 個月、12-35 個月、36-71 個月以及  $\geq 72$  個月。整體而言，不管調整潛在的干擾因子為何，我們發現服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類累積時間  $\geq 72$  個月與代謝症候群之相關性，都有統計上的顯著相關，在第 4 個模型中，我們調整感染者的性別、年齡、抽菸狀況、家族病史、初次的 T 細胞淋巴球及愛滋病病毒量後，在服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類累積時間  $\geq 72$  個月發生代謝症候群的勝算比為 2.05 倍 (95% CI, 1.01-4.16)，而趨勢檢定上在任一個模型都有統計上的顯著差異 ( $P < 0.01$ )。

## 第六節 非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性

接著我們評估服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性 (Table VII-1)，我們發現服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類者其平均年齡較未服用者高 (41 vs 36.4 歲,  $P < 0.0001$ )；在抽菸及性別上兩組並無差異性；服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類者腰圍較小 (80.3 vs 81.7 公分,  $P = 0.03$ )；服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類者其身體質量指數較小 (22.0 vs 22.9,  $P = 0.0002$ )；服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類者其血中總膽固醇、空腹血糖的平均值較高 ( $P < 0.0001$ )；服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類者其高密度脂蛋白膽固醇的平均值較高 (43.8 vs 40.6 mg/dl,  $P < 0.0001$ )，服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類者其有代謝症候群的比例較高 (30% vs 22.1%,  $P = 0.01$ )。

緊接著我們以羅吉斯回歸統計方法，檢定非核苷酸反轉錄酶抑制劑類與代謝症候群之相關性 (Table VII-4)，在 4 個模型中調整了可能的干擾因子，年紀、性別、抽菸狀況、家族病史、感染者初次的 T 細胞淋巴球數及愛滋病病毒量後，其統計上都沒有顯著差異性。

### 4.6.1 非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物服用時間長短與代謝症候群之相關性

我們將非核苷酸反轉錄酶抑制劑類總時間累計後，將時間分成 0 個月、<12 個月、12-35 個月、36-71 個月以及  $\geq 72$  個月 (Table VII-3)，各組人數分別為 466、97、101、108、105 人。我們發現隨著感染者服藥時間越長其年齡越大 ( $P < 0.0001$ )；性別及抽菸狀況中並無統計上的顯著差異性，感染者抽血值與服藥的相關性分析中，我們發現服藥時間越長其總膽固醇的平均值越高 (195.2 vs 179.3 mg/dl,  $P < 0.0001$ )；高密度脂蛋白膽固醇隨著藥物服用時間越長有越高的趨勢 (44.6 vs 40.9 mg/dl,  $P = 0.001$ )；T 細胞淋巴球隨著藥物時間越長其平均值越大 ( $P < 0.0001$ )；愛滋病病毒量隨著藥物時間越長其平均值越小 ( $P < 0.0001$ )，我們也發現隨著服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑時間越長者發生代謝症候群的比例也越高 (22.2% vs 39.8%,  $P = 0.005$ )。

緊接著我們以羅吉斯回歸統計方法，檢定服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物時間長短與代謝症候群之相關性 (Table VII-4, Figure VII-1)，我們將時間分成 0 個月、<12 個月、12-35 個月、36-71 個月以及  $\geq 72$  個月。大致上來說，調整潛在的干擾因子(年齡、性別、抽菸狀況、家族病史、感染者初次的 T 細胞淋巴球數及愛滋病病毒量)之後，在服用累積時間  $\geq 12$  個月後，雖然統計上未達顯著差異但勝算比都有  $> 1$ ，也都有隨著服藥時間越長其勝算比越大，但在趨勢檢定上都未達統計上顯著差異 ( $P = 0.05$ )。

## 第五章 討論

本研究主要為橫斷性研究，我們探討台灣愛滋病毒感染者服用高效能抗反轉錄病毒療法之後有代謝症候群的盛行率以及可能的相關因子。本研究結果顯示台灣愛滋病毒感染者服用高效能抗反轉錄病毒療法之後代謝症候群的盛行率為 26.2%，服用高效能抗反轉錄病毒療法、蛋白酶抑制劑類藥物與代謝症候群都有統計上顯著相關性。且在調整潛在因子後，服用高效能抗反轉錄病毒療法累積時間 > 72 月；服用蛋白酶抑制劑類藥物時間 36-71 個月；服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物時間 > 72 月後與代謝症候群在調整潛在因子後仍有統計上顯著相關性；服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物無論時間長短與代謝症候群在調整潛在干擾因子後都沒有統計上顯著相關性。

我們的討論將針對以下的方向進行：1. 整體服用高效能抗反轉錄病毒療法與代謝症候群之相關性；2. 服用蛋白酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性；3. 服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性；4. 服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性；5. 個別藥物與代謝症候群之相關性。

### 第一節 高效能抗反轉錄病毒療法與代謝症候群之相關

#### 5.1.1 代謝症候群盛行率之比較

本研究結果顯示愛滋病毒感染者的代謝症候群盛行率為 26.2%，本研究感染者的平均年齡為 38.7 歲，性別以男性為主(95.1%)，男性的代謝症候群為 25.1%，女性的代謝症候群為 46.3%。我們所使用的是 AHA/NHLBI-ATP III(2005)診斷標準，與各國所做出的研究結果有差異，其他研究的代謝症候群的盛行率大約為 17%-45.4%<sup>39, 78, 81, 82, 85, 89</sup>。其中差異性的可能原因與研究族群的年紀、性別、種族、使用診斷代謝症候群的標準不同有相關。

與本研究的盛行率較相近的研究，分別為 2009 年於義大利及丹麥的研究。Squillace 等人在義大利的研究，個案數為 1,324 人，平均年齡為 45 歲，63%是男性，所使用的診斷標準是 NCEP-ATP III(2001)，但是其中空腹血糖的標準是使用 2005 年版本，其研究結果的代謝症候群盛行率為 24.4%<sup>82</sup>。Hansen 等人在丹麥的

研究中，共收集 566 位感染者，年齡的中位數是 44.1 歲，其中男性佔了 81.4%，所使用的診斷標準是 NCEP-ATPⅢ(2001)，其代謝症候群的盛行率為 27%<sup>45</sup>。

較本研究盛行率高的研究，分別為義大利及美國的研究；2002 年 Gazzaruso 等人在義大利的研究，此研究中的個案平均年齡為 37.1 歲 個案數為 553 位，其中女性為 232 位(41.9%)，研究結果顯示代謝症候群盛行率為 45.4%，所使用的診斷標準是 NCEP-ATPⅢ(2001)<sup>89</sup>。2008 年 Sobieszczyk 等人在美國的研究，研究對象以女性為主，共收集了 2,393 位，感染者為 1,725 位，平均年齡為 40 歲，所使用的診斷標準是 AHA/NCEP-ATPⅢ(2005)，其代謝症候群的盛行率為 33%<sup>81</sup>。2010 年，Data Collection on Adverse Event of Anti-HIV Drug (D.A.D) Study Group 的世代研究中，分別比較不同的診斷標準下在不同年代的代謝症候群的盛行率，在不同的診斷標準下隨著年代，代謝症候群的盛行率也越來越高，此研究的個案年齡中位數為 38 歲，男性佔 74.0%，此研究結果顯示使用 AHA/NCEP-ATPⅢ(2005)的標準診斷代謝症候群的盛行率，於 2006/2007 年是 44.1%<sup>85</sup>。

較本研究盛行率低的研究，分別為 2005 年 Jerico 等人在義大利研究，平均年齡為 41.9 歲，共收集 710 位個案，其中女性為 199 位(28%)，所使用的診斷標準是 NCEP-ATPⅢ(2001)，其研究結果中代謝症候群的盛行率為 17%<sup>78</sup>。2006 年 Bonfanti 等人在義大利的研究，共收集 1,243 人，平均年齡為 43.2 歲，71.8%為男性，所使用的診斷標準是 NCEP-ATPⅢ(2001)，其研究結果顯示代謝症候群盛行率為 20.0%<sup>80</sup>。

與本研究所使用的相同診斷標準的其他兩個研究<sup>81, 85</sup>與我們的感染者相比較，本研究中的感染者代謝症候群的盛行率與其他國家感染者比較並沒有比較高，本研究中感染者的平均年齡較其他兩個研究較輕，但本研究女性的比例只有佔 4.9%，因此並不能斷定本研究中的感染者與其他國家的感染者代謝症候群的盛行率無差異。

綜合上述研究，若研究中的個案其年齡較大且女性較多者，其代謝症候群的比例會較高，若使用診斷代謝症候群的標準是 AHA/NCEP-ATPⅢ(2005)，其代謝症候群的比例會更高，主要因為 NCEP-ATPⅢ(2001)與 AHA/NCEP-ATPⅢ(2005)之間診斷標準不同，AHA/NCEP-ATPⅢ(2005)中的空腹血糖值從  $\geq 110$  mg/dl 下修到  $\geq 100$  mg/dl，且此版本中的腰圍也針對不同種族有不同的標準。

本研究中的族群並無與非感染者比較，在國外的研究中比較感染者與非感染者的代謝症候群的盛行率有不一致的看法，有研究指出感染者的代謝症候群較高<sup>81</sup>，也有研究指出感染者與非感染者的代謝症候群比例差不多<sup>39</sup>，可能與研究設計、個案的年紀、性別、種族、以及使用診斷代謝症候群的標準不同有關。

台灣在 2006 年調查非愛滋病毒感染者，針對三高族群（高血壓、高血脂、高血糖），平均年齡 44.7 歲，使用 NCEP-ATPⅢ(2001)標準，而腰圍是採用亞洲版本，調查台灣代謝症候群的盛行率在以 2001 年全年年中人口做調整後之盛行率為 15.7%<sup>86</sup>。在診斷代謝症候群的條件是 5 項中取 3 項，若有漏缺值 > 3 項者將會無法列入比較，故在本研究中符合可比較條件者為 803 人，其中有代謝症候群的人為 210 人，我們也以這樣的方式調整年齡，以 2001 年全年年中人口做調整後，感染者的代謝症候群的盛行率為 26.4%。顯示感染者的代謝症候群是有比一般成人族群之盛行率較高。

### 5.1.2 高效能抗反轉錄抗病毒療法與代謝症候群之相關性

本研究中服用高效能抗反轉錄抗病毒療法與代謝症候群之間在單變項的統計中是有相關的，(79.6% vs 89%,  $P=0.002$ )，但是在多變項中調整了年齡、性別、抽菸狀況及家族病史之後就不具有統計上顯著相關 (odds ratio, 1.43; 95% CI, 0.86-2.38)，這與其他的研究結果中有相似的結果。Jacobson 等人在 2006 年的研究中，有服用高效能抗反轉錄抗病毒療法者(342 人)與一般族群(1,876 人)比較，在調整了年齡、性別、種族、規則運動、每天攝取的卡路里/體重後，有服用高效能抗反轉錄抗病毒療法者代謝症候群的勝算比並沒有比一般族群者高 (odds ratio, 0.67; 95% CI, 0.47-0.96)<sup>79</sup>。Hansen 等人的研究中，則是以曾經使用過高效能抗反轉錄抗病毒療法與代謝症候群之相關性 (92.8% vs 84.0%,  $P=0.0042$ )，此研究中並未針對高效能抗反轉錄抗病毒療法與代謝症候群再繼續做多變項分析，但此研究結果顯示，沒有任何藥物治療的個案有代謝症候群的比例與有服用三大類藥物的比例分別為 14.5% 和 28.2%，此結果也顯示有服用高效能抗反轉錄抗病毒療法者發生代謝症候群的比例較未服用者高<sup>45</sup>。

我們針對以上的研究結果討論，若只看高效能抗反轉錄抗病毒療法與代謝症候群之間的相關性，需要更多其他的研究型態來佐證，有可能與感染者使用此療

法的複雜度有相關，此療法是組合性的藥物，且藥物組合的種類有許多，個案在服藥的過程中也有可能經歷過換藥、停藥。

研究設計中對於此療法的使用定義不清楚，例如最近使用(current use)、曾經使用(ever use)，若研究中使用「最近使用」來界定有使用的定義，會忽略以前使用的時間影響，研究結果可能會被低估；若研究中使用「曾經使用」來界定有使用的定義，研究結果可能會被高估。藥物的使用時間與調查代謝症候群的時間也是關鍵，若個案開始服用藥物的時間與調查時間很相近，也是會影響研究結果。本研究雖採用橫斷性研究調查代謝症候群，但同時配合使用病歷回顧調查個案使用藥物的狀況，可以估算高效能抗反轉錄抗病毒療法累計時間與代謝症候群之間的相關性。

### 5.1.3 高效能抗反轉錄病毒療法的服用時間長短與代謝症候群之相關性

從本研究中高效能抗反轉錄病毒療法服用時間與代謝症候群之相關性 (Table IV-1, Figure IV-1)，可以看出隨著服藥時間越長其代謝症候群的勝算比越高，尤其是在 $\geq 72$ 個月有達統計上顯著差異。在一些其他的研究中研究人員發現服用高效能抗反轉錄病毒療法的時間長短與代謝症候群並無相關<sup>39, 90</sup>，有可能與此研究的追蹤服用為時間 $< 4$ 年(48個月)有相關；而 Hansen 等人的研究中則是發現有代謝症候群者服用藥物時間較長(6.6 vs 4.7年,  $P=0.0015$ )<sup>45</sup>。

總合以上研究，若服用高效能抗反轉錄病毒療法時間越長，尤其是大於4年以上者，其有代謝症候群的勝算比就會上升，也就是當研究的追蹤時間越長時就會發現服用高療效抗反轉錄病毒療法的時間長短與代謝症候群有相關。

### 5.1.4 高效能抗反轉錄病毒療法的服用時間長短與血脂、血壓、血糖之相關性

本研究結果顯示高效能抗反轉錄抗病毒療法的服用時間長短與三酸甘油脂之間有高度相關性，且隨著時間服用越長，三酸甘油脂平均值就越高，未服用藥物已與服用藥物 $\geq 72$ 個月分別為 132.3 mg/dl 與 230.6 mg/dl ( $P < 0.0001$ ) (Table IV-1, Figure III-1)；在總膽固醇方面也是隨著服藥時間越長也越高，未服用藥物已與服



用藥物 $\geq 72$ 個月分別為 167.3 mg/dl 與 192.3 mg/dl ( $P < 0.0001$ ) (Figure III-2)；在高密度脂蛋白膽固醇方面則是隨著服藥時間越長也越高，未服用藥物已與服用藥物 $\geq 72$ 個月分別為 39.4 mg/dl 與 42.7 mg/dl ( $P = 0.002$ )；低密度脂蛋白膽固醇的平均值也是隨著服藥時間越長越高，未服用藥物已與服用藥物 $\geq 72$ 個月分別為 98.4 mg/dl 與 102.1 mg/dl ( $P = 0.62$ )；本研究結果與一些研究結果相似<sup>41-43</sup>。本研究尤其可以看出在服用 0 個月與 $< 12$ 個月的三酸甘油酯及總膽固醇相差最多，與 Riddler 等人在美國的一篇研究結果很相近，研究人員發現個案在服用高效能抗反轉錄抗病毒療法的時間在 0-0.5 年血脂上升是最快的<sup>42</sup>。

在本研究中的血壓部分，研究結果顯示收縮壓隨著服藥時間越長有增高的趨勢，未服用藥物已與服用藥物 $\geq 72$ 個月分別為 118.6 mmHg 與 121.4 mmHg ( $P = 0.02$ ) (Figure III-3)，但在舒張壓部分，未服用藥物已與服用藥物 $\geq 72$ 個月則是變化不大分別為 76.7 mmHg 與 77.2 mmHg ( $P = 0.57$ ) (Figure III-4)，本研究與其他研究結果相似<sup>58, 60</sup>，Seaberg 等人的世代研究中，研究人員在長期追蹤後也是發現在有服藥物者的收縮壓隨著服藥時間越長有越高的比例，但是舒張壓雖然也有隨著時間越高的趨勢但是未達統計上顯著差異性<sup>60</sup>。

在本研究中，空腹血糖隨著服藥時間越長其平均值也有越高的趨勢，未服用藥物已與服用藥物 $\geq 72$ 個月分別為 89.3 mg/dl 與 101.0 mg/dl ( $P = 0.0006$ ) (Figure III-5)；在一些世代研究中，研究人員也有相同的發現，隨著服藥時間越長糖尿病的發生率就越高<sup>48, 56</sup>。

綜合上述其他的研究與本研究的結果，高效能抗反轉錄抗病毒療法服用的長度會影響三酸甘油酯、總膽固醇以及空腹血糖，而血壓的部分在我們的研究看不出有顯著差異性，就以本研究結果中高效能抗反轉錄抗病毒療法服用長度與血壓之間的相關性，可能是因為本研究的追蹤時間不夠長，因而沒有相關性。

另外，值得一提的部分為在服用高效能抗反轉錄抗病毒療法後高密度脂蛋白膽固醇的數值是升高的部分，在其他的研究也有相同的發現<sup>42, 91-93</sup>，但當以各大類藥物來比較藥物與高密度脂蛋白膽固醇之間的關係時，會發現藥物種類與高密度脂蛋白膽固醇之間的關係是不太一樣的<sup>39, 44, 45, 47, 91, 93, 94</sup>，研究結果發現當個案服用含有蛋白酶抑制劑類藥物者其高密度脂蛋白膽固醇會下降<sup>43, 45, 47, 93, 94</sup>，服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類的藥物者高密度脂蛋白膽固醇會上升<sup>44, 47, 91</sup>。

有其他的分析總膽固醇與高密度脂蛋白膽固醇與總膽固醇的比值 (T-CHO/HDL ratio)<sup>82, 92</sup>，此研究結果發現服藥時間與此比值並無顯著差異，此研究為 Montes 等人於西班牙的研究，收集 107 位感染者，共追蹤 12 個月，但另一個研究結果則是發現有代謝症候群者中的比值較沒有代謝症候群高 ( $P < 0.0001$ )，此研究為 Squillace 等人在義大利的研究，共收集 1,324 位感染者，採橫斷性研究法。此兩個研究結果不同的原因有可能為：在西班牙的研究中其個案數太少及追蹤時間太短有關。

同時，我們也針對研究結果分別去分析各類藥物與服藥時間的高密度脂蛋白膽固醇與總膽固醇的比值 (HDL/T-CHO ratio) 及總膽固醇與高密度脂蛋白膽固醇與總膽固醇的比值 (T-CHO/HDL ratio)。在本研究的結果分析中 (Table VIII-1, Table VIII-2, Figure VIII-1, Figure VIII-2)，在 Table VIII-1 及 Figure VIII-1 中可以發現 (HDL/T-CHO ratio) 在高效能抗反轉錄病毒療法、蛋白酶抑制劑類藥物、核苷酸反轉錄類藥物中隨著服藥時間越長其比值有下降的趨勢，且趨勢檢定是有統計上顯著差異的 ( $P < 0.01$ )，也就是隨著服藥時間越長感染者的總膽固醇是有下降的趨勢。在 Table VIII-2 及 Figure VIII-2 中可以發現 (T-CHO/HDL ratio) 在高效能抗反轉錄病毒療法、蛋白酶抑制劑類藥物中其比值隨著服藥時間越長有上升的趨勢，且趨勢檢定是有統計上顯著差異的 ( $P < 0.05$ )，也就是隨著服藥時間越長感染者的總膽固醇是有上升的趨勢與義大利的研究結果相似。

## 第二節 蛋白酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性

在本研究結果中，服用蛋白酶抑制劑類者有代謝症候群的比例較未服用者高 (32.3 vs 17.7%,  $P < 0.0001$ )，在多變項統計中也是有顯著差異性 (Table V-2)，與其他研究的結果相似<sup>77, 80, 82</sup>。

但有些研究與本研究的結果不一致<sup>45, 90</sup>；而不一致可能的原因為，在本研究中對於「有服用藥物」的分類是涵蓋最近以及曾經使用，只要個案有服用藥物不管過去或現在，在 Mangili 等人的研究中所指的「有服用藥物」都是以最近有服用 (current use) 蛋白酶抑制劑類藥物來做分類<sup>90</sup>，若研究中對於「有服用」的定義是涵蓋曾經使用，研究結果可能會顯示與代謝症候群的相關性會較高，因為服用蛋白酶抑制劑類者的時間拉長可能會增加發生代謝症候群的風險。

## 5.2.1 蛋白酶抑制劑類藥物與血脂、血壓、空腹血糖之相關性

在我們的研究結果中的單變項統計中(Table V-1)，有服用蛋白酶抑制劑類藥物者的三酸甘油酯、總膽固醇較高，且達統計上顯著差異 ( $P \leq 0.001$ )，這與其他研究結果一致<sup>41, 44-46</sup>。在高密度脂蛋白膽固醇方面則是隨著服藥時間越長而越低，未服用者與服用 $\geq 72$ 個月者，高密度脂蛋白膽固醇分別為 42.6 vs 39.1mg/dl,  $P = 0.31$ ，與其他的研究結果相似<sup>43, 44, 47, 94</sup>。

在蛋白酶抑制劑類藥物與血壓的變化部分，本研究與其他研究的結果相似<sup>46, 61</sup>。本研究中在有服用蛋白酶抑制劑類藥物者的收縮壓平均值有比較高一些 (121.1 vs 118.7 mmHg,  $P = 0.02$ )，但在舒張壓的部分與服用蛋白酶抑制劑類藥物並無差異。Hansen 等人研究中，則是發現最近服用蛋白酶抑制劑類藥物與血壓沒有相關 (OR, 0.71; 95% CI, 0.47-1.06)<sup>45</sup>。Data Collection on Adverse Event of Anti-HIV Drug (D.A.D) Study Group 的世代研究結果，他們發現在單變項的統計中服用蛋白酶抑制劑類藥物會增加個案發生高血壓的風險，但是在多變項統計後就不具有統計上的意義<sup>61</sup>。

在蛋白酶抑制劑類藥物與空腹血糖的相關性，在本研究中有服用蛋白酶抑制劑類藥物者的空腹血糖較高 (98.7 vs 92.5 mg/dl,  $P = 0.0001$ )與其他研究不太一致<sup>45</sup>。Hansen 等人在丹麥的研究發現空腹血糖與服用蛋白酶抑制劑類藥物不論在最近是否有服用 (current treatment)或者是累積服用時間 (duration of PI treatment)裡都沒有相關<sup>45</sup>，有可能與此研究中的個案服用蛋白酶抑制劑類藥物累積服用時間的中位數 (median)只有兩年有相關，且此研究中服用蛋白酶抑制劑類藥物的個案只有佔 31.4%，有可能與個案數太少有相關。

## 5.2.2 蛋白酶抑制劑類藥物服用時間長短與代謝症候群之相關性

本研究結果中，蛋白酶抑制劑類藥物服用時間達 36-71 個月者與 0 個月比較，是有統計上顯著差異，但是在服用時間 $\geq 72$ 個月上則無統計上顯著差異，趨勢檢定 ( $P = 0.02$ )，有可能的原因為，在不同累積時間的個案數上有差異，在 36-71 個月有 93 位，但在 $\geq 72$ 個月者的個案數則只有 40 位，本研究中感染者服用蛋白酶抑制劑的平均月數為 28.8 個月，和其他研究結果一致<sup>45</sup>；該研究結果顯示蛋白酶抑制劑類藥物服用時間的長度與代謝症候群有相關，有代謝症候群與沒有代謝症候

群的蛋白酶抑制劑類藥物暴露的時間分別為 3.8 年(45 個月)與 1.5 年(18 個月)；該研究結果所使用的診斷代謝症候群標準是 NCEP-ATPⅢ(2001)。

有些研究結果顯示蛋白酶抑制劑類藥物服用的時間長度與代謝症候群沒有相關<sup>46, 82</sup>。Squillace 等人在義大利的研究，此研究族群有代謝症候群與沒有代謝症候群的蛋白酶抑制劑類藥物暴露的時間分別為 51.37 個月與 49.05 個月，以 NCEP-ATPⅢ(2001)做為診斷代謝症候群的標準，但其中空腹血糖是採用 AHA/NCEP-ATPⅢ(2005)<sup>82</sup>，另一為 Martin 等人在法國的研究，有代謝症候群與沒有代謝症候群的蛋白酶抑制劑類藥物暴露的時間分別為 1,159 天(37.2 個月)與 537 天(15.6 個月)，診斷代謝症候群的標準是 NCEP-ATPⅢ(2001)<sup>46</sup>。以上兩個研究與本研究結果不同有可能的原因為；使用診斷代謝症候群的標準不同，其次在法國的研究中總樣本數僅有 140 位，也有可能與樣本數太少有相關。

本研究結果與其他研究不一致的另一個可能性為，在國外的研究中與本研究的比較方式不一樣，本研究將總藥物服用時間分段後以服用時間 0 個月當對照組去比較服用藥物時間越長是否與代謝症候群有相關，而國外其他的研究則是比較蛋白酶抑制劑類藥物累積總時間與代謝症候群之間是否有相關。

### 第三節 核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性

本研究結果中，服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群者有相關 (Table VI-1)，與丹麥的研究結果一致<sup>45</sup>；丹麥的研究，比較曾經使用過核苷酸反轉錄酶抑制劑 (ever NRTI treatment)類藥物與代謝症候群是有相關的 ( $P=0.014$ )，但是在此研究中若是比較最近使用核苷酸反轉錄酶抑制劑類 (current NRTI treatment)類藥物與代謝症候群則是沒有相關 ( $P=0.09$ )，在本研究中並沒有區分為最近使用或曾經使用，而是將曾經或是最近有使用核苷酸反轉錄酶抑制劑藥物的都算是有使用。

和本研究結果不一致的研究中<sup>77, 82, 90</sup>，都是比較最近使用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之間的相關性，這可能造成本研究與其他研究結果有差異的主要原因。

### 5.3.1 核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物服用時間長短與代謝症候群之相關性

在本研究結果 (Table VI-3)，核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物服用的長度越長與代謝症候群是有相關性的，且是在服藥時間 $\geq 72$  個月者有代謝症候群的勝算比越高 (odds ratio, 2.05; 95% CI, 1.01-4.16)。本研究中服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物的平均月數為 46.7 個月，本研究結果與丹麥的研究結果是一致的<sup>45</sup>。在丹麥的研究中有代謝症候群與沒有代謝症候群的核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物暴露的時間，分別為 70.8 個月與 50.4 個月，而其所使用的診斷代謝症候群的標準是 NCEP-ATP III(2001)。

本研究結果與一些研究結果不一致<sup>46, 82</sup>。在這兩個研究中，一篇為義大利的研究，其研究族群有代謝症候群與沒有代謝症候群的核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物暴露的時間，分別為 104.08 個月與 108.46 個月；他們所使用診斷代謝症候群的標準是 NCEP-ATP III(2001)，但其中的空腹血糖是採用 AHA/NCEP-ATP III(2005)。另一個在法國的研究，總樣本數為 140 位，診斷代謝症候群的標準是 NCEP-ATP III(2001)；此研究與本研究結果不同有可能的原因為使用診斷代謝症候群的標準不同有相關，也有可能與樣本數太少有相關。綜合上述，本研究的設計與其他研究不一樣且採用的診斷標準也不一樣，因而可能造成的研究結果之間的差異。

## 第四節 非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之相關性

本研究中，單變項中非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物與代謝症候群之間有相關 (Table VII-1)，但是在多變項統計後就不具有相關性 (Table VII-2)，與其他研究結果相近<sup>39, 45, 77, 80, 81, 90</sup>，在義大利的研究中發現有服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物的人比較多的是沒有代謝症候群，也就是說有服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物的人比較不容易有代謝症候群<sup>82</sup>。

### 5.4.1 非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物服用長短與代謝症候群之相關

本研究中，非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物服用時間的長短與代謝症候群在單變項上是有相關 (Table VII-3)，但是在多變項統計之後就沒有相關 (Table VII-4)，且在趨勢檢定也呈現不具有統計上意義，與其他的研究結果是一致的<sup>45, 46</sup>，也就是服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物的長短與代謝症候群是沒有相關的。

## 第五節 個別藥物與代謝症候群之間相關性

在一些文獻中也都有特別提到某些藥物與代謝症候群之間是有相關，研究結果有正相關及負相關的，而藥物分別為 stavudine、Kaletra 與代謝症候群是正相關的<sup>78, 79, 81</sup>，efavirenz、atazanavir、nevirapine 與代謝症候群是負相關的<sup>81</sup>；所以針對以上的研究結果，我們也個別做藥物與代謝症候群之間相關性。

我們參考先前的研究，以及本研究中，感染者服用藥物的頻次而挑選了以下藥物做分析：Kaletra、atazanavir、stavudine、lamivudine、kivexa、efavirenz、nevirapine。我們先根據有無代謝症候群來分組，比較個別藥物與代謝症候群之相關性，在單變項統計中，以 stavudine、lamivudine 達統計上顯著相關性( $P < 0.05$ )見 Table IX-1。

我們進一步以羅吉斯回歸統計方法檢定個別藥物與代謝症候群之間的相關性，如 Table IX-2 所示，分別調整不同潛在干擾因子，其中以 stavudine 與代謝症候群之間有相關，且達統計上顯著相關性，此外 atazanavir、efavirenz 雖然勝算比有大於 1，但在於第三個模型中都未達統計上顯著相關性。

我們的研究結果與一些研究結果相似<sup>78, 81</sup>，與另一研究結果不一致<sup>79, 81</sup>。本研究與其他兩個研究結果相似的分別為，其一是在 Sobieszcyk 等人於美國的研究，共收集 2393 人，其中有 1725 人為感染者，及 668 人為非感染者，在感染者中以未服用藥物者當對照組，研究結果發現服用 Stavudine 者會增加代謝症候群的勝算比(odds ratio 1.28, 95%CI 1.07-1.53)、服用 Nevirapine 者其代謝症候群的勝算比為 0.75 (95%CI 0.59-0.95)。另一篇為 Jerico 等人在西班牙的研究，共收集 710 位感染者，研究結果發現服用 Stavudine 者會增加代謝症候群的勝算比(odds ratio 1.74, 95%CI 1.01-2.98,  $P=0.04$ )。

本研究與其他兩個研究結果不一致的，分別為 Jacobson 等人，在美國 2006 年的研究中，共收集 477 位感染者，1876 位非感染者，所收集愛滋病毒感染者是在

2000-2003 年，研究結果顯示服用 Kaletra 者比非感染者有代謝症候群的勝算大於 1 (odds ratio, 1.2)，此研究結果與本研究結果不一致的可能性為：本研究個案是以「曾經使用過」來計算其是否有服用，未考量服用時間的長短，個案在研究期間也可能經歷過更換藥物。另一篇為 Sobieszcyk 等人的研究結果顯示服用 Kaletra 者比未服用藥物者有代謝症候群的勝算比大於 1 (odds ratio, 1.09)，此研究結果與本研究結果不一致的可能性為：本研究個案是以「曾經使用過」來計算其是否有服用，未考量服用時間的長短，且本研究中的個案數較少，也有可能有關。

在本研究中服 atazanavir 者其勝算比都有大於 1，但因為此研究設計為橫斷性研究，且在本研究中有服用藥物者是以「曾經使用過」來計算其是否有服用，並無考慮服用藥物的時間長短，或者個案因為其他藥物的副作用需要更換藥物，以上因果時序的研究限制，有待以後長期追蹤型的研究來解決。

## 第六節 結論

綜合以上的分析，本研究顯示感染者服用蛋白酶抑制劑類藥物之後的三酸甘油酯、總膽固醇、空腹血糖值會上升，出現代謝症候群的比例增加；而服用核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物之後的高密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯、總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇會上升，有代謝症候群的比例也會增加；而服用非核苷酸反轉錄酶抑制劑藥物之後的高密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯、總膽固醇會上升。

在高效能抗反轉錄病毒療法中使用的時間長短與代謝症候群之相關性，其中以蛋白酶抑制劑類藥物及核苷酸反轉錄酶抑制劑類藥物隨著使用時間越長則發生代謝症候群的勝算比越高，趨勢檢定上也是有顯著相關性的。

整體上而言，高效能抗反轉錄病毒療法是一種合併療法，雖然某些類別的藥物會使得高密度脂蛋白膽固醇上升，某些類別的藥物有可能會使得服用藥物者的血脂肪上升、讓高血壓、高血糖的風險變高，但是因為是複方組合療法，其中藥物各自的優缺點是否會影響整體發生代謝症候群，仍有待以後的長期大規模分組追蹤研究確認，但是本研究結果中顯示蛋白酶抑制劑類藥物及核苷酸反轉錄酶抑制劑類與代謝症候群是有相關，而且會隨著服用時間越長越有顯著相關。

綜合以上所述，代謝症候群在愛滋病感染者已經是需要值得被注意的議題，代謝症候群會造成感染者未來發生心血管疾病及第二型糖尿病的風險增高，因此長期下來會影響感染者的生活品質，同時也會增加社會成本和國家整體的負擔，若能夠確認造成代謝症候群的原因，臨床醫師在開立高效能抗反轉錄病毒藥物處方時，依病患家族史和是否存在其他心血管和新陳代謝的危險因子，選擇藥物組合是病患能忍受並長期服用的處方，如此可以降低病患發生代謝症候群的風險。

## 第七節 研究限制

本研究為橫斷性研究，造成代謝症候群的因果時序無法釐清，且對於代謝症候群的調查，僅有一次問卷的全面性調查，同樣也有時序上無法釐清的研究限制。

我們在記錄個案使用高效能抗反轉錄病毒藥物的累積時間，使用的方法是回顧病歷記載的方式去回顧感染者的用藥史，但本院為醫學中心，很多感染者都是從它院轉院來的，在它院治療的狀況可能無法詳載，使用藥物的狀況也可能會有遺漏的狀況，有可能會低估了高效能抗反轉錄病毒藥物的使用，以及其他藥物也可能沒有記載(例如降血壓藥、降血脂藥、降血糖藥)，本研究中也沒有調查其他可能會造成代謝症候群的因子例如運動、飲食、飲酒狀況等的。

本研究中，我們原本收集問卷的個案總數為 982 位，但因為我們在病歷回顧其間，遭逢超厚病歷室整修期間不外借病歷，故有完整回顧病歷者為 877 位 (89.3%)，其中仍有 105 位 (10.6%) 未完整回顧病歷，本研究中我們有比較完整回顧者與未完整回顧病歷者之間的差異性，除了未完整回顧病例者年紀較大之外，其他的基本資料兩者並無差異性。

本研究中的個案我們僅收集一家醫學中心，研究結果的代表性有局限，無法外推至台灣全國愛滋病毒感染者服用高療效抗反轉錄病毒療法的現況。



## 參考文獻

1. UNAIDS/WHO. *09 AIDS epidemic update 2009*.
2. 行政院衛生署疾病管制局全球資訊網. HIV/AIDS 統計月報表. Available at: [http://www.cdc.gov.tw/sp.asp?xdurl=disease/disease\\_content.asp&id=2215&mp=1&ctnode=1498#7](http://www.cdc.gov.tw/sp.asp?xdurl=disease/disease_content.asp&id=2215&mp=1&ctnode=1498#7).
3. 楊靖慧 黃, 賴安琪, 劉慧蓉, 紀秉宗, 李意琇, 許瀨今, 唐肆淳. *HIV/AIDS 相關資料庫分析五年計畫研究報告 2009*.
4. FDA U. Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection. *FDA U.S.* Available at: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm118915.htm>.
5. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, Rickenbach M, Robins JM, Egger M. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005;366(9483):378-384.
6. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, Holmberg S, Jones JL. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;30 Suppl 1:S5-14.
7. Gebhardt M, Rickenbach M, Egger M. Impact of antiretroviral combination therapies on AIDS surveillance reports in Switzerland. *Swiss HIV Cohort Study. AIDS*. 1998;12(10):1195-1201.
8. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-860.
9. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, d'Arminio Monforte A, Yust I, Bruun JN, Phillips AN, Lundgren JD. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998;352(9142):1725-1730.
10. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, Vaeth M, Obel N. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):87-95.
11. Yang CH, Huang YF, Hsiao CF, Yeh YL, Liou HR, Hung CC, Yang SY. Trends of mortality and causes of death among HIV-infected patients in Taiwan, 1984-2005. *HIV Med*. 2008;9(7):535-543.
12. 愛滋虛擬博物館. 國內愛滋大事記. Available at: <http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xltem=13348&CtNode=1458&mp=220>.
13. DHHS. Panel on antiretroviral guidelines for adult and adolescents. guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adult and adolescents. DHHS December 1, 2009.
14. 台灣衛生署疾病管制局. 愛滋病檢驗及治療指引. 衛生署疾病管制局; 民97年1月:3-29.
15. 張淑媛 王. *愛滋病學 (AIDS Medicine 2nd Edition)*; 2006.

16. David H. Spach M. Case 2:Antiretroviral Rx *HIV WEB STUDY*. Available at: <http://depts.washington.edu/hivaids/arvr/case2/discussion.html>.
17. Lugassy DM, Farmer BM, Nelson LS. Metabolic and hepatobiliary side effects of antiretroviral therapy (ART). *Emerg Med Clin North Am.*28(2):409-419, Table of Contents.
18. Esser S, Helbig D, Hillen U, Dissemond J, Grabbe S. Side effects of HIV therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(9):745-754.
19. Hawkins T. Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. *Antiviral Res.*85(1):201-209.
20. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jagel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358(6):568-579.
21. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet.* 2002;359(9308):727-732.
22. Moyle G, Sawyer W, Law M, Amin J, Hill A. Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies. *Clin Ther.* 2004;26(1):92-97.
23. Hawkins T, Geist C, Young B, Giblin A, Mercier RC, Thornton K, Haubrich R. Comparison of neuropsychiatric side effects in an observational cohort of efavirenz- and protease inhibitor-treated patients. *HIV Clin Trials.* 2005;6(4):187-196.
24. Rayner CR, Esch LD, Wynn HE, Eales R. Symptomatic hyperbilirubinemia with indinavir/ritonavir-containing regimen. *Ann Pharmacother.* 2001;35(11):1391-1395.
25. AIDSinfo. Side Effects of Anti-HIV Medications. 2005 ed; 2005:1-14.
26. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS.* 2006;20(17):2165-2174.
27. Meyer D, Behrens G, Schmidt RE, Stoll M. Osteonecrosis of the femoral head in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS.* 1999;13(9):1147-1148.
28. Monier P, McKown K, Bronze MS. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2000;31(6):1488-1492.
29. Ho YC, Shih TT, Lin YH, Hsiao CF, Chen MY, Hsieh SM, Sheng WH, Sun HY, Hung CC, Chang SC. Osteonecrosis in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection in Taiwan. *Jpn J Infect Dis.* 2007;60(6):382-386.
30. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet.* 1998;351(9119):1881-1883.
31. Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12(3):313-319.
32. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986;232(4746):34-47.

33. 高照村. 脂蛋白元 B 五端重複基因多形性與血脂肪之關係. In: 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告, ed. 台北; 民 86 年:1-5.
34. Lenhard JM, Croom DK, Weiel JE, Spaltenstein A, Reynolds DJ, Furfine ES. Dietary fat alters HIV protease inhibitor-induced metabolic changes in mice. *J Nutr.* 2000;130(9):2361-2366.
35. Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA, Ikemoto S, Bashmakov Y, Goldstein JL, Brown MS. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev.* 1998;12(20):3182-3194.
36. Kim JB, Sarraf P, Wright M, Yao KM, Mueller E, Solanes G, Lowell BB, Spiegelman BM. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *J Clin Invest.* 1998;101(1):1-9.
37. Sattler FR. Pathogenesis and treatment of lipodystrophy: what clinicians need to know. *Top HIV Med.* 2008;16(4):127-133.
38. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS.* 1998;12(7):F51-58.
39. Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, Yarasheski K. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis.* 2007;44(5):726-734.
40. Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohraz M, Etghani A, Almasi F. Antiretroviral induced adverse drug reactions in Iranian human immunodeficiency virus positive patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(9):848-857.
41. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA.* 2003;289(22):2978-2982.
42. Riddler SA, Li X, Chu H, Kingsley LA, Dobs A, Evans R, Palella F, Visscher B, Chmiel JS, Sharrett A. Longitudinal changes in serum lipids among HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2007;8(5):280-287.
43. Calza L, Manfredi R, Farneti B, Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22(1):54-59.
44. Rimland D, Guest JL, Hernandez-Ramos I, Del Rio C, Le NA, Brown WV. Antiretroviral therapy in HIV-positive women is associated with increased apolipoproteins and total cholesterol. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(3):307-313.
45. Hansen BR, Petersen J, Hugaard SB, Madsbad S, Obel N, Suzuki Y, Andersen O. The prevalence of metabolic syndrome in Danish patients with HIV infection: the effect of antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009;10(6):378-387.
46. Martin Lde S, Pasquier E, Roudaut N, Vandhuick O, Vallet S, Bellein V, Bressollette L. Metabolic syndrome: a major risk factor for atherosclerosis in HIV-infected patients (SHIVA study). *Presse Med.* 2008;37(4 Pt 1):579-584.
47. Anastos K, Lu D, Shi Q, Tien PC, Kaplan RC, Hessol NA, Cole S, Vigen C, Cohen M, Young M, Justman J. Association of serum lipid levels with HIV serostatus, specific antiretroviral agents, and treatment regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(1):34-42.

48. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, El-Sadr W, Monforte A, Fontas E, Law MG, Friis-Moller N, Phillips A. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1224-1229.
49. Tebas P. Insulin resistance and diabetes mellitus associated with antiretroviral use in HIV-infected patients: pathogenesis, prevention, and treatment options. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49 Suppl 2:S86-92.
50. Carr A. Cardiovascular risk factors in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34 Suppl 1:S73-78.
51. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ, Jr., Rhodes PH, Wood KC, Holmberg SD. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS*. 2001;15(11):1389-1398.
52. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet*. 2003;361(9359):726-735.
53. Han SH, Chin BS, Choi HK, Shin SY, Chae YT, Baek JH, Kim CO, Choi JY, Song YG, Lee HC, Kim JM. Prevalence of and clinical factors associated with lipodystrophy in HIV-infected Koreans receiving highly active antiretroviral therapy. *Tohoku J Exp Med*. 2009;219(2):145-153.
54. Mercier S, Gueye NF, Cournil A, Fontbonne A, Copin N, Ndiaye I, Dupuy AM, Cames C, Sow PS, Ndoye I, Delaporte E, Simondon KB. Lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-1-infected adults on 4- to 9-year antiretroviral therapy in Senegal: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(2):224-230.
55. Lo YC, Chen MY, Sheng WH, Hsieh SM, Sun HY, Liu WC, Wu PY, Wu CH, Hung CC, Chang SC. Risk factors for incident diabetes mellitus among HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy in Taiwan: a case-control study. *HIV Med*. 2009;10(5):302-309.
56. Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Levine AM, Cohen M, DeHovitz J, Young M, Justman JE. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS*. 2007;21(13):1739-1745.
57. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirschel B, Cavassini M, Bernasconi E, Schmid P, Egger M, Weber R. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):111-119.
58. Bergersen BM, Sandvik L, Dunlop O, Birkeland K, Bruun JN. Prevalence of hypertension in HIV-positive patients on highly active retroviral therapy (HAART) compared with HAART-naïve and HIV-negative controls: results from a Norwegian study of 721 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22(12):731-736.
59. Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P, Filice G. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2003;21(7):1377-1382.
60. Seaberg EC, Munoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, Williams CM, Phair JP. Association between highly active antiretroviral therapy and

- hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS*. 2005;19(9):953-960.
61. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, Pradier C, Morfeldt L, Mateu S, Law M, El-Sadr W, De Wit S, Sabin CA, Phillips AN, Lundgren JD. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17(8):1179-1193.
  62. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, Thiebaut R, Morfeldt L, De Wit S, Pradier C, Calvo G, Law MG, Kirk O, Phillips AN, Lundgren JD. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349(21):1993-2003.
  63. Law M, Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, Pradier C, Morfeldt L, Calvo G, El-Sadr W, De Wit S, Sabin CA, Lundgren JD. Modelling the 3-year risk of myocardial infarction among participants in the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study. *HIV Med*. 2003;4(1):1-10.
  64. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, Thiebaut R, De Wit S, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1723-1735.
  65. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22(14):F17-24.
  66. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP, Jr., Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30(5):471-477.
  67. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, Greenberg AE, Janssen RS. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*. 2002;360(9347):1747-1748.
  68. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*. 2003;17(17):2479-2486.
  69. Misra A, Vikram NK. Factors, definitions, predictive value & Asian Indian ethnicity: complexities of the metabolic syndrome. *Indian J Med Res*. 2008;127(4):293-296.
  70. WHO. *Definition, diagnosis and classification of deabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of deabetes mellitus*. 1999. WHO\_NCD\_NCS\_99.2.
  71. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497.
  72. 黃麗卿. 黃國晉. 代謝症候群的定義與流行病學. *台灣醫學*. 2007;11 卷(4 期):363-369.
  73. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart

- Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752.
74. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-1062.
75. 行政院國民健康局. 成人(20歲以上)代謝症候群之判定標準(2007 台灣) 2007.
76. 行政院衛生署國民健康局. 代謝症候群防治工作手冊(96年初版). 國民健康局; 2007.
77. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care*. 2007;30(1):113-119.
78. Jerico C, Knobel H, Montero M, Ordonez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, Saballs P, Lopez-Colomes JL, Pedro-Botet J. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care*. 2005;28(1):132-137.
79. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL, Wanke C. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(4):458-466.
80. Bonfanti P, Ricci E, de Socio G, Zeme D, Carradori S, Penco G, Parruti G, Grosso C, Madeddu G, Vichi F, Bini T, Martinelli C, Melzi S, Quirino T. Metabolic syndrome: a real threat for HIV-positive patients?: Results from the SIMONE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(1):128-131.
81. Sobieszczyk ME, Hoover DR, Anastos K, Mulligan K, Tan T, Shi Q, Gao W, Hyman C, Cohen MH, Cole SR, Plankey MW, Levine AM, Justman J. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among HIV-infected and HIV-uninfected women in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(3):272-280.
82. Squillace N, Zona S, Stentarelli C, Orlando G, Beghetto B, Nardini G, Esposito R, Guaraldi G. Detectable HIV viral load is associated with metabolic syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(4):459-464.
83. Wand H, Calmy A, Carey DL, Samaras K, Carr A, Law MG, Cooper DA, Emery S. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS*. 2007;21(18):2445-2453.
84. Palacios R, Santos J, Gonzalez M, Ruiz J, Marquez M. Incidence and prevalence of the metabolic syndrome in a cohort of naive HIV-infected patients: prospective analysis at 48 weeks of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2007;18(3):184-187.
85. Worm SW, Friis-Moller N, Bruyand M, D'Arminio Monforte A, Rickenbach M, Reiss P, El-Sadr W, Phillips A, Lundgren J, Sabin C. High prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: impact of different definitions of the metabolic syndrome. *AIDS*. 2010;24(3):427-435.

86. Hwang LC, Bai CH, Chen CJ. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2006;105(8):626-635.
87. 行政院衛生署國民健康局. 成人腰圍測量及判讀方法. 民 94.
88. 李采娟. 序位變項之線性趨勢(Linear Trend for Ordinal Data) 勝算比劑量模式.
89. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Bruno R, Filice G. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care.* 2002;25(7):1253-1254.
90. Mangili A, Jacobson DL, Gerrior J, Polak JF, Gorbach SL, Wanke CA. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis.* 2007;44(10):1368-1374.
91. Williams P, Wu J, Cohn S, Koletar S, McCutchan J, Murphy R, Currier J. Improvement in lipid profiles over 6 years of follow-up in adults with AIDS and immune reconstitution. *HIV Med.* 2009;10(5):290-301.
92. Montes ML, Pulido F, Barros C, Condes E, Rubio R, Cepeda C, Dronda F, Antela A, Sanz J, Navas E, Miralles P, Berenguer J, Perez S, Zapata A, Gonzalez-Garcia JJ, Pena JM, Vazquez JJ, Arribas JR. Lipid disorders in antiretroviral-naïve patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(5):800-804.
93. Silva EF, Bassichetto KC, Lewi DS. Lipid profile, cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in a group of AIDS patients. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(2):113-118.
94. Rose H, Woolley I, Hoy J, Dart A, Bryant B, Mijch A, Sviridov D. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism.* 2006;55(1):90-95.

Table I -1: Literature review of the association between HAART and metabolic syndrome among HIV-infected patients

| Author, year           | Study design, subjects  | HAART  | MetS definition  | Covariates  | Statistics   | Results   |
|------------------------|---|--|------------------|---|--|---|
| Gazzaruso C,2002       | 553 patients ,321 men,232 women<br>Mean age:37.1  |  | NCEP III<br>2001 |   |  | Prevalence:45.4%<br>133(24.0%) high fasting or antidiabetes medication use<br>209(37.8%) central obesity<br>234(42.3%) hypertension<br>328(59.3%) hypertriglycerdemia<br>290(52.4%) low HDL   |
| Jerico C, et al.2005   | Cross-sectional<br>All HIV(+) mean age:41.9<br>2003.1-2003.12 in Barcelona in infected OPD<br>710(88%) completed the study protocol<br>626(88.2%)ART<br>84(11.8%) ART naïve | Duration of ART and type of ART classified:<br>1. ART naïve<br>2. Never PI exposure<br>3. Past PI exposure<br>4. Current PI exposure | NCEP III<br>2001 | Age,sex,BMI, HIV transmission group,HIV clinical stage,CD4,HIV RNA,duration of ART and type of ART classified | Descriptive analysis   | ART naïve is the reference group<br>ART and MS in table 5:only Stavudine(OR=1.74,1.01-2.98)<br>Lopinavir/ritonavir(OR=2.46, 1.28-4.71)<br>Prevalence:17%  |
| Jacobson DL et al,2006 | HIV(+):NFHL cohort,N=477<br>HAART use(mean age:42)<br>Non-HAART use(mean age:44)<br>HIV(-):NHANES cohort, n=1876(mean age:45)   | HAART use was defined as current use at the first study visit in this data set.  | NCEP III(2004)   | Gender, age, race   | Estimate of prevalence ,use generalized estimating equations(GEEs)<br>Incidence of MS:using Cox proportional hazards regression with time-varying covariates | Using Kaletra were equally likely to have MS as those in the NHANES(OR=1.2,P=0.76)<br>Multivariate model,the risk of developing MS over follow-up in (table4): Kaletra or didanosine(ddI) use, increasing weight, greater BMI, and greater trunk-to-limb fat ratio, adjusted for race,gender, and gae.<br>Duration of individual medications or types of HAART was not an independent predictor of MS.<br>Prevalence(NFHL) :24%<br>Incidence:1.2 per 100 person-months. |
| Carradori S et al,2006 | SIMONE study<br>Italian HIV-infected patients<br>1243 ,mean age:43.2<br>71.8% were male   |  | NCEP III<br>2001 |   |  | 1. prevalence of MS:20.0%,17.4% were women,23.8% were men<br>2. MS associated with old age, high CD4 count, high T-CHO, previous PI treatment<br>3. Indinavir associated with MS (OR 4.3 95%CI 1.7-11.0)  |
| Samaras,K et al,2007   | Cross-sectional Lipodystrophy Case Definition Cohort<br>N=788(663 men)  |  | NCEP III<br>IDF  |   | Descriptive anlysis  | PI use was associated with a significantly higher prevalence of MS(p=0.04)<br>Prevalence by IDF is 14%,by ATP-III is 18%  |

Continued



Table I -1: Literature review of the association between HAART and metabolic syndrome among HIV-infected patients

| Author, year             | Study design, subjects   | HAART  | MetS definition        | Covariates  | Statistics   | Results  |
|--------------------------|--|--|------------------------|---|--|--|
| Mondy K, et al. 2007     | Prospective, cross-sectional<br>1.HIV (+): 601 patients(394 men,207 women)<br>69% currently receiving HAART,10% HAART naïve.<br>2.HIV(-):NHANES data files:2001-2002<br>Comparisons between the cohort: randomly chosen from those who matched age(within 3 years),sex,race, and smoking status. MS(mean age:43.4) non MS(mean age:39.0) | HAART defined:<br>Use of 2 NRTI and a non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor(NNRTI),2 NRTIs and a PI, or an NNRTI and a PI.  | NCEP III               | Age, race, sex, BMI   | Descriptive analysis   | 1. HIV-infected cohort vs the NHANES cohort<br>Prevalence of MS were similar<br>HIV(+)with MS had smaller WC, low BMIs, low HDL ,higher TG, lower glucose.<br>2. the effects of HAART<br>patients who had a history of stavudien use were also more likely to have higher TG,<br>current NNRTI use and lower HIV RNA levels were found to be significant predictors of higher HDL.<br>Table 3.comparison between HIV-infected and NHANES<br>Figure 1.type of HAART given to persons with and without MS.<br>3.prevalence in HIV-infected vs seronegative is 25.5% vs 26.5%                                   |
| Sobieszczyk, et al. 2008 | Cross-sectional<br>1725 (+) vs. 668 (-) Women,<br>2393, age 40 vs 36 yrs,<br>community outreach,<br>hospital-based programs in 6 cities, USA 1994-1995 ~ 2001-2002, every 6 months   | 4 usages:<br>1. >=2 NNRTIs with PI or NNRTI<br>2. 1NRTI with at least one PI and least one NNRTI<br>3.RTV and SQV with one NRTI and no NNRTIs<br>4. an ABC or tenofovir-containing regimen of 3 or more NRTI in the absence of both PIs and NNRTIs | NCEP III<br>2005(drug) | HIV (-)<br>Age, BMI, smoking, HIV-1 RNA level, alcohol, menopause, hypolipidemic drug usage, CD4, | Robust covariance logistic regression models with repeated visits nested within study subjects | 33% among HIV (+) vs. 22% among HIV (-)<br>RNA (<50000 vs <80 copies/ml: OR, 1.36, <i>P</i> =0.019)<br>Stavudine, OR=1.28, <i>P</i> =0.009, Nevirapine, OR=0.75, <i>P</i> =0.016)<br>Ritonavir-boosted protease inhibitors (OR=1.15, <i>P</i> =0.13)<br>Missing waist data: <=1 or 0 & 1-2 components → not MetS<br>**HIV treatment status in Table 3: No ART as reference, ART native, HAART/PI, HAART/no PI, Stavudine, Nevirapine, Efavirenz, Ritonavir-boosted PI, Lopinavir/ritonavir, Atazaavir/ritonavir, Nelfinavir,<br>Prevalence in HIV- infection vs serongative is 33% vs 22%( <i>p</i> <0.0001) |
| Martin S, et al. 2008    | Cross-sectiona; SHIVA study<br>154<br>MetS status was available for140(86.9%) patients.<br>MS: mean age:50<br>Non-MS: mean age:41  | ART exposure average of 6.1 years.   | NCEP III<br>2001       |   | Descriptive analysis   | PI especially lopinavir was associated with elevated TG levels( <i>p</i> =0.001)<br>Stavudine( <i>p</i> <0.001) and zidovudine( <i>p</i> =0.02) were linked to abdominal obesity.<br>Nevirapine decreases HDL values( <i>p</i> =0.001)   |

Table I -1: Literature review of the association between HAART and metabolic syndrome among HIV-infected patients

| Author , year        | Study design, subjects  | HAART  | MetS definition  | Covariates  | Statistics   | Results  |  |           |      |      |      |      |           |               |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |
|----------------------|---|--|--|---|--|--|--|-----------|------|------|------|------|-----------|---------------|------|------|------|------|------|------|--------------|------|------|------|------|------|------|--------------|------|------|------|------|------|------|--------------|-----|------|------|------|------|------|--------------|-----|------|------|------|------|------|--------------|-----|------|------|------|------|------|
| Hansen BR et al,2009 | Cross-sectional<br>2004.9-2006.9<br>566 patients in Danish<br>Age:44.1<br>81.4%:male<br>Median age:44.1<br>MS age:46.7<br>Non MS age:43.0 | 1. no HAART<br>2. only NRTIs<br>3. NRTIs and NNRTIs<br>4. NRTIs and PIs<br>5. NRTIs , NNRTIs and PIs | NCEP III 2001  | Sex, race, age, diabetes, transmission group for HIV<br>Current use and duration of treatment | Descriptive analysis<br>Kruskal-wallis test for continuous variables | Table 2.current NNRTI, PI treatment associated with elevated TG levels.<br>Duration of NNRTI treatment was associated with elevated WC.<br>Table 3.five treatment regimen patterns<br>Current treatment with PI, particularly ritonavir and lopinavir modest increase in TG,LDL,T-CHO<br>NNRTIs modest increase in TG,HDL,T-CHO<br>Prevalence is 27%   |  |           |      |      |      |      |           |               |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |
| Worm SW et al,2010   | D:A:D study group<br>33347 HIV-infected at 212 clinics in Eur,Austr, US<br>Median age:38  |  | Definition1:NCEP III 2005(no drug)<br>Definition2: NCEP III 2005(drug of LLT H/T)<br>Definition3:<br>Information required >=3<br>Definition4:<br>component reversible, missing=absent<br>Definition5:<br>component reversible, lab in previous 12 month<br>Definition6:<br>two consecutive lab |   | Multivariable Poission regression                                    | The prevalence of different definition at different year<br><table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2000/2001</th> <th>2002</th> <th>2003</th> <th>2004</th> <th>2005</th> <th>2006/2007</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Definition 1:</td> <td>19.4</td> <td>23.8</td> <td>26.9</td> <td>31.8</td> <td>25.9</td> <td>41.6</td> </tr> <tr> <td>Definition 2</td> <td>21.2</td> <td>25.7</td> <td>29.0</td> <td>34.1</td> <td>38.2</td> <td>44.1</td> </tr> <tr> <td>Definition 3</td> <td>20.9</td> <td>25.7</td> <td>29.0</td> <td>33.6</td> <td>37.6</td> <td>43.2</td> </tr> <tr> <td>Definition 4</td> <td>9.6</td> <td>10.8</td> <td>11.2</td> <td>12.7</td> <td>13.7</td> <td>15.3</td> </tr> <tr> <td>Definition 5</td> <td>9.2</td> <td>10.1</td> <td>10.2</td> <td>11.2</td> <td>11.8</td> <td>11.7</td> </tr> <tr> <td>Definition 6</td> <td>9.8</td> <td>12.0</td> <td>13.8</td> <td>16.4</td> <td>18.6</td> <td>21.1</td> </tr> </tbody> </table> |  | 2000/2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006/2007 | Definition 1: | 19.4 | 23.8 | 26.9 | 31.8 | 25.9 | 41.6 | Definition 2 | 21.2 | 25.7 | 29.0 | 34.1 | 38.2 | 44.1 | Definition 3 | 20.9 | 25.7 | 29.0 | 33.6 | 37.6 | 43.2 | Definition 4 | 9.6 | 10.8 | 11.2 | 12.7 | 13.7 | 15.3 | Definition 5 | 9.2 | 10.1 | 10.2 | 11.2 | 11.8 | 11.7 | Definition 6 | 9.8 | 12.0 | 13.8 | 16.4 | 18.6 | 21.1 |
|                      | 2000/2001   | 2002   | 2003   | 2004  | 2005   | 2006/2007  |  |           |      |      |      |      |           |               |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |
| Definition 1:        | 19.4  | 23.8   | 26.9   | 31.8  | 25.9   | 41.6   |  |           |      |      |      |      |           |               |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |
| Definition 2         | 21.2  | 25.7   | 29.0   | 34.1  | 38.2   | 44.1   |  |           |      |      |      |      |           |               |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |
| Definition 3         | 20.9  | 25.7   | 29.0   | 33.6  | 37.6   | 43.2   |  |           |      |      |      |      |           |               |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |
| Definition 4         | 9.6   | 10.8   | 11.2   | 12.7  | 13.7   | 15.3   |  |           |      |      |      |      |           |               |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |
| Definition 5         | 9.2   | 10.1   | 10.2   | 11.2  | 11.8   | 11.7   |  |           |      |      |      |      |           |               |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |
| Definition 6         | 9.8   | 12.0   | 13.8   | 16.4  | 18.6   | 21.1   |  |           |      |      |      |      |           |               |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |      |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |              |     |      |      |      |      |      |

Table I -2: Literature review of the association between HAART and hyperlipaemia among HIV-infected patients

| Author, year    | Study design, subjects   | Inclusion/exclusion criteria Following time points  | definition  | Adherence assessed  | Covariates   | Statistics   | Results   |
|-----------------|--|---|---|---|--|--|---|
| Riddler SA,2003 | Multicenter AIDS Cohort Study(MACS) 1984-2002<br>N=50 of 517 seroconverters<br>Age:mean(SD): 35(7) | 1.Preseroconversion(1984-1995)<br>2.After seroconversion before HAART initiation(1990-1997)<br>3.HAART initiation 1997,1999<br>4.post-HAART on 2000,2002  | null  | Response to interviewer query of 'on average ,how of ten did you take medication as prescribed?'<br>Recorded in categories of 100%,95%-99%,75%-94%,<75% | pre-HAART,adjusting for age,BMI, CD4,                            | 1.Linear regression model<br>2.Logistic regression model                                     | Mean increases in TC and LDL-C levels from pre-HAART to third post-HAART measurements were 50 and 21mg/dl.<br>HDL-C level ,decreased by a mean of 12mg/dl between seroconversion and HAART initiation.<br>The mean change in TC,HDL-C and LDL-C levels were similar for the third and fourth post-HAART.<br>The mean TC level about 3 years after HAART initiation increased by 20 mg/dl.<br>Mean TC levels of 28 to 39mg/dl and LDL-C of 10 to 29mg/dl were observed after 3 to 22 mouths of PI therapy.                                   |
| Calza L,2003    | Prospectively, 12-month follow-up N=212 Italy  | Age>18,therapeutic adherence >90%(by patients report and specifically addressed questionnaires),normal serum TG and T-CHO at beseline,use of a new PI/previous or concomitant diagnosis of DM,hypothyroidism,nephrotic syndrome,chronic or acute renal failure ,chronic or acute liver disease,CVD, chronic or acute pancreatitis,obesity,alcoholism,concomitant therapy with androgens,oestrgens,corticosteroid,diuretics,beta-blockers,thyroid preparations,hypolipidaemic agents | 1.Hypertriglyceridaemia $\geq 200$ mg/dl<br>2.hypercholesterolaemia $\geq 200$ mg/dl<br>3.HDL $\leq 35$ mg/dl<br>4.LDL $\geq 160$ mg/dl | null  | Sex,age, CD4 and HIV RNA level,duration and type of previous ART | Mantel-Haenszel test,or Fisher exact test  | Mean serum lipid levels: TG:306.4mg/dl,T-CHO:258.7 mg/dl,LDL:165.2mg/dl,HDL:40.1mg/dl<br>Significant increase in TG(P<0.005),T-CHO,LDL(P<0.05)<br>Hypertriglyceridaemia was report in 81 of 212(38.2%)<br>Hypercholesterolaemia in 53(25%)<br>Mixed Hypertriglyceridaemia and Hypercholesterolaemia in 32(15.1%)<br>Increased LDL in 57(26.7%)<br>Decreased HDL in 20(9.4%)<br>Incidence of Hypertriglyceridaemia tested significantly higer in subjects receiving ritonavir (66.6%) or lopinavir/r (60.7%),compared with other PIs(p<0.05) |
| Rimland,2006    | Cross-sectional 2002 in Atlanta, HIV(+)N=184 HIV(-)N=157 Two outpatient HIV clinics                | Women only receiving NRTIs or NNRTIs or PIs were excluded   | null  | null  | age,smoking, family history of CVD                               | Pairwise t test use Holm method for multiple,Cochran-Mantel-Haenszel X <sup>2</sup> analysis | Treated with PIs had higher T-CHO and TG,NNRTIs group had higher T-CHO than no therapy,higher HDL   |

Table I -2: Literature review of the association between HAART and hyperlipaemia among HIV-infected patients

| Author, year    | Study design, subjects   | Inclusion/exclusion criteria Following time points   | definition  | Adherence assessed | Covariates                            | Statistics   | Results   |
|-----------------|--|--|---|--------------------|---------------------------------------|--|---|
| Riddler SA,2007 | Multicenter AIDS Cohort Study(MACS) N=4954(1984-1985 y) N=668(1987-1991y) N=1351(2001-2003y) USA | 304 HIV-infected men who had serum samples available both before and after HAART initiation. HIV-seronegative controls: reference group. | HAART<br>1. two or more NRTIs in combination with at least one PI or one NNRTIs<br>2. one NRTIs in combination least one PI and least one NNRTIs<br>3. RTV+SQV combination one PI and least one NNRTIs<br>4. ABC+tenofovir of three or more NRTIs | null               | CD4 count, age, HIV RNA, race,smoking | Paired t-test<br>Mutivariable logistic regression analysis | 1.For each group evaluated 0.5-1years post-HAART initiation, increases were larger for T-CHO(0.38 mmol/L,95%CI 0.57-0.83),LDL(0.38mmol/L,95 %CI 0.28-0.47)non-HDL(0.7mmol/L, 95%CI 0.57-0.83)<br>2.Mean T-CHO increased over the first 2 years of HAARTfrom 4.43mmol/L at the pre-HAART visit to 5.52mmol/L at 2-3 year post-HAART initiation.<br>3.T-CHO declined to 4.92 mmol/L at 6-7 years after HAART initiation.<br>4.the decline in T-CHO in the over data may be related primarily to the increased use of lipid-lowering medications in this cohort.<br>5.HDL,the proportion of HIV-infected men with low levels(<1.04 mmol/L) was 61.9% at pre-HAART,36.6% at years 2-3,50.2% at years 3-4,and 54.6% at years 6-7 post-HAART. |

Table I -3: Literature review of the association between HAART and diabetes mellitus among HIV-infected patients

| Author, year    | Study design, subjects  | Definition  | Covariates   | Statistics   | Results  |
|-----------------|---|---|--|--|--|
| Tien PC,2007    | WIHS is a multicenter prospective cohort study<br>HIV(+):2791<br>HIV(-):975<br>All women<br>In USA        | The first follow-up visit after the index visit at which fasting glucose was $\geq 1.26$ mg/l, antidiabetic medication use was reported Or DM was reported with subsequent confirmation by either a fasting glucose $\geq 1.26$ mg/l, or report of antidiabetic medication use. | Age, race, BMI, smoking, HCV, family history of DM, CD4 count, | Wilcoxon rank sum test or pearson $\chi^2$ test,Cox proportional hazards models  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. No recent HAART:1.53/100 person-years</li> <li>2. Mono/combination therapy 3.4/100 person-year</li> <li>3. Containing a PI:2.5/100 person-year</li> <li>4. Non-PI containing HAART a rate of 2.89/100 person-years</li> <li>5. longer cumulative exposure to NRTI was associated with an increased DM incidence compared with no NRTI(&gt;0-3.0 year incidence rate 2.68/100 person-year,&gt;3.0 years incidence rate 2.61/100 person-year,RH:2.64(95%CI:1.11-6.32)</li> <li>6. cumulative exposure of &gt;1 year to lamivudine was associated with a nearly three-fold increase in the rate of DM incidence(RH:2.81(95%CI:1.33-5.95)</li> </ol> |
| Lederger B,2007 | SHCS is an ongoing prospective clinic-based study in Swiss<br>N=6513<br>Follow-up for 27,798 person-years | DM is diagnosed according the criteria of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of DM,plasma glucose level cut-off values of 7.0 mmol/L(fasting) and >11.1mmol/L(nonfasting)   | Age, smoking, blood pressure, CD4 count,                       | Poisson regression models, Wilcoxon rank sum test and pearson $\chi^2$ test, fisher's exact test Sensitivity analyses, | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. current exposure to NRTI therapy,NRTI and PI combination therapy,or NRTI,PI,NNRTI combination therapy increased the risk of developing DM in the univariable model,IRRs of 2.22(1.11-4.45),2.48(1.42-4.31),and3.25(1.59-6.67),</li> <li>2. no association with current exposure to NRTI and NNRTI combination therapy, which was an IRR of 1.47(0.77-2.82)</li> <li>3. in multivariable analysis, DM was associated with current exposure to indinavir(IRR,2.03(1.05-3.93), 3TC-d4T(IRR,2.62(1.22-5.61),ddI-d4T(IRR,3.09(1.29-7.39),ddI-tenofovir(IRR,3.94(1.57-9.87)</li> <li>4. DM incidence:4.42/1000 PYFU</li> </ol>                         |

Continued

Table I -3: Literature review of the association between HAART and diabetes mellitus among HIV-infected patients

| Author, year | Study design, subjects   | definition  | Covariates   | Statistics  | Results   |
|--------------|--|---|--|---|---|
| Wit SD,2008  | D:A:D study is a large, prospective observational study by the collaboration of 11 cohorts N=33,389 Followed at 212 clinics in Europe, US, Argentina, Australia, | New-onset DM was defined as either definite diagnosis if fasting plasma glucose>7.0 mmol/L(126mg/dl) was measured on two consecutive occasions or possible diagnosis in the case of a physician reported date of DM onset and initiation of ART.  | Age , sex, transmission group, race, BMI, smoking, CD4 count, duration of HIV infection  | Poisson regression models,  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. baseline prevalence of 2.85(95%CI 2.67-3.03)</li> <li>2. DM incidence of 5.72 per 1000 PYFU(95%CI 5.31-6.13), 744 patients</li> <li>3. New-onset DM was exposure to stavudine (RR 1.19, 1.15-1.24 P=0.0001)</li> <li>4. Zidovudine (RR 1.06, 1.03-0.10 p=0.0004)</li> <li>5. Didanosine (RR 1.06,1.02-1.11 p=0.01)</li> <li>6. RTV (RR 0.94,0.89-0.99, P=0.01)</li> <li>7. NVP (RR 0.89,0.84-0.95, P=0.0001)</li> </ol>   |
| Lo YC,2008   | Case-control study 1993-2006, N=1534 in Taiwan Three different study periods1:before 31 March 1997, Periods2:1997/4-2002/12 Periods3:2003/1-2006/12              | <b>Case</b> defined as HIV-infected adult age 15 years or more with new-onset DM. On the basis of at least two separate fasting blood glucose levels above 126mg/dl during follow-up. <b>Control</b> were mached for the following five variables:sex,age,at diagnosis of HIV-infected mode of HIV transmission, baseline CD4 count | HIV RNA load, stage of HIV disease(by CDC),smoking, family history of DM, HBV, HCV, BMI, | Wilcoxon rank sum test and pearson x <sup>2</sup> test, fisher's exact test Binary logistic regression method | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. DM incidence of 13.1 case per 1000 PYFU(95%CI 9.8-17.1), 50 patients</li> <li>2. The incidence of period1 was 4.9 per 1000 PYFU(95%CI 0.2-24.0)</li> <li>3. The incidence of period2 was 18.0 per 1000 PYFU(95%CI 11.5-27.1)</li> <li>4. The incidence of period3 was 8.8per 1000 PYFU(95%CI 4.1-16.6)</li> <li>5. Case patients had a significantly higher likelihood of PI use(74% vs 55%,p=0.03) and current PI use(48% vs 29%,p=0.03)</li> <li>6. Case patients were more likely to have exposure to zidovudine (88% vs 69%,p=0.015,) indinavir (54% vs 33%,p=0.008)</li> <li>7. Multivariate model, associated with incidence DM were a family history of DM(OR 2.656, 95%CI 1.209-5.834),exposure to zidovudine( OR 3.168, 95%CI 1.159-8.661), and current exposure to PI(OR 2.528, 95%CI 1.156-5.389)</li> </ol> |

Table I -4: Literature review about the association between HAART and CVD among HIV patients

| Author, year           | Study design, subjects   | definition   | Statistics   | Results  |
|------------------------|--|--|--|--|
| Holmberg SD,2002       | HIV Outpatient Study (HOPS),on going prospective observational cohort.<br>1993.1-2002.1<br>5672 HIV-infected<br>17712.4 person year of observation.<br>Mean age was 42.6 years.<br>82% were men              | Review of hospital discharge records: Myocardial infarction,angina,CVA             | Mantel-haensze l,t-test,Fisher's exact test.left censored Cox proportional hazards analyses. | 21 patients –19 of 3247 taking (1.42/1000 person-years of observation) but only 2 of 2425(0.46/1000 person-years) who did not take PI-had a MI.<br>Left censored Cox proportional hazards analysis showed a strong relation between incidence of MI and use PI.(unjusted hazard ratio,8.06;95%CI 1.14-56.8;P=0.036)  |
| Klein D,2002           | on going retrospective study involving the review of electronically stored data of members of the Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California(KPNC)<br>4159 HIV positive,mean age was 43.6 | CHD(ICD9 codes410-414.includes MI)   | Cochran-Mantel -haenszel test and 5 year age strata  | 5.5 years of observation, the 4159 cases contributed a total of 41823 person-years of follow-up.<br>HIV-positive cases, a total of 72 hospitalizations for CHD event were identified,of wich 47 were MI.<br>CHD rate among HIV-positive cases was significantly greater than that of the HIV-negative controls(p=0.003)<br>Age-adjusted MI hospitalization retes:PI exposure :4.3/1000 person-years,95%CI, 2.4-6.1 |
| D.A.D Study Group,2003 | Prospectively cohort study, N=23,468   | All new cases of MI were coding according to procedures applied in MONICA Project. | Poisson regression model, sensitivity analysis   | In young population the prevalence of previous cardiovascular disease was only 1.5%.<br>The incidence of MI increased with increasing exposure to combination antiretroviral therapy(P for trend,<0.001)<br>36199 person-years,126 patients had MI. the incidence of MI increased with longer exposure to combination antiretroviral therapy is 1.26(95%,1.12-1.41,p<0.001).                                       |

Continue

Table I -4: Literature review about the association between HAART and CVD among HIV patients

| <b>Author, year</b>                           | <b>Study design, subjects</b>   | <b>definition</b>  | <b>Statistics</b>                                       | <b>Results</b>  |
|---|---|--|---|---|
| Krause, MM, et al, 2003                       | FHDH,French University Hospital belonging to 29 HIV treatment and information centers. N=73,336, median follow-up of 32 months. | CHD(ICD9 codes410 includes MI) I21   | Cox proportional hazards analyses.                      | MI was recorded in 66 patients. MI was more likely in order patients and those exposed to PI. The incidence was 8.2/10000 PY(95%CI, 4.7-11.7) in patients exposure to PI for<18 months,15.9 (95%CI, 7.9-23.9 ) in those exposed for 18-29 months, and 33.8 95%CI, 15.4-52.1 ) in those exposed >30 months |
| D.A.D Study Group,2007                        | N=23,437  | All new cases of MI were coding according to procedures applied in MONICA Project. | Poisson regression model,                               | 345 patients had a MI during 94,469 person years of observation. MI incidence from 1.53/1000 PY increased 6.01/1000PY in those exposed to PI for more then 6 years. NRTI relative rate per year is 1.05(95%CI, 0.98-1.13)   |
| The SMART/INSIGHT and D.A.D Study Group, 2008 | N=2,752   |  | Cox proportional hazards analyses, sensitivity analysis | The percentage of patients with five or more CVD risk factors was 18, 17, and 14% for those receiving abacavir, ddI, and other NRTIs. Current use abacavir was associated with an excess risk of CVD compared with other NRTI.  |



Table II-1. Classes of antiretroviral agents

| protease inhibitor (PI)   | nucleos(t)ide reverse transcriptase (NRTI)  | non-nucleoside reverse-transcriptase(NNRTI) |
|---|---|---|
| Indinavir<br>Saquinavir; Fortovase<br>Ritonavir<br>Nelfinavir<br>Atazanavir<br>Kaletra<br>Darunavir*<br>Tipranavir* | Stavudine<br>Zidovudine<br>Lamivudine<br>Didanosine<br>Deoxycytidine<br>Abacavir<br>Tenofovir *<br>Combivir (zidovudine + lamivudine)<br>Kivexa (Abacavir + lamivudine)<br>Truvada (tenofovir + emtricitabine)* | Nevirapine<br>Efavirenz                     |

\*,此藥在台灣目前屬於試驗用藥階段，未正式上市



Table II -2. Guideline for the use of highly antiretroviral therapy in treatment-naïve patients

初次藥物處方組合

|             |   |   |                                 |
|-------------|---|---|---------------------------------|
|             | <b>PI or NNRTI</b>  | + | <b>Two of the NRTI</b>          |
| Recommended | <b>NNRTI</b> : Efavirenz<br><b>PI</b> : Kaletra<br><br>Atazanavir(300mg)/Ritonavir(100mg) |   | Combivir<br>Kivexa              |
| Alternative | <b>NNRTI</b> : (Viramune ,nevirapine)<br><b>PI</b> : Atazanavir (400mg)                   |   | Didanosine<br>and<br>Lamivudine |

資料來源：台灣疾病管制局，愛滋病檢驗及治療指引, 2008 年



Table II -3. Recommendations for initiation of combination antiretroviral therapy in adult patients

| 臨床分類                    | 淋巴球 (CD4)                               | 血漿愛滋病毒量 (HIV RNA)            | 建議                         |
|-------------------------|---|------------------------------|----------------------------|
| 愛滋病相關伺機性感染或腫瘤；或者嚴重的臨床病症 | 任何數值。                                   | 任何數值。                        | 開始治療。                      |
| 無病症                     | CD4 < 200 cells/mm <sup>3</sup> 。       | 任何數值。                        | 開始治療。                      |
| 無病症                     | 200 < CD4 < 350 cells/mm <sup>3</sup> 。 | 任何數值。                        | 和病患討論治療的好處與壞處後，提供治療建議。     |
| 無病症                     | CD4 > 350 cells/mm <sup>3</sup> 。       | HIV RNA ≥ 100,000 copies/mL。 | 大多數的醫師可能傾向暫緩用藥；有些醫師可能選擇用藥。 |
| 無病症                     | CD4 > 350 cells/mm <sup>3</sup> 。       | HIV RNA < 100,000 copies/mL。 | 暫緩用藥。                      |

註一：在用藥建議中，對於選擇開始用藥的時機，臨床醫師應詳細告知病患藥物的種類和服用方式，使用藥物的優點和缺點，並尊重病患是否有服藥的意願，瞭解病患是否已經準備好開始服藥，瞭解病患是否有相關影響用藥遵囑性因素需要解決等等。

註二：不論是否開始使用藥物，臨床醫師仍應持續提供衛教諮詢，特別是安全性行為，清潔針具和美沙冬替代療法等，以減少傳播愛滋病毒與性病，降低病患感染抗藥病毒的風險。

資料來源：台灣疾病管制局，愛滋病治療及檢驗指引，2008 年



Table II -4. Comparison of different diagnostic criteria for metabolic syndrome

| 組成因子           | WHO (1999)  | NCEP-ATP III (2001)          | Taiwan (2004)   | IDF (2005)                   | AHA/NHLBI-ATP III (2005)          | Taiwan (2007)                |
|----------------|---|------------------------------|---|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| 主要條件           | 胰島素阻抗:第二型糖尿病, 空腹血糖異常, 葡萄糖耐受不良                     | 無                            | 無   | 腰圍亞洲版本:<br>≥80(女)<br>≥90(男)  | 無                                 | 無                            |
| 選擇條件           | 以下條件符合兩項以上  | 以下條件符合三項以上                   | 以下條件符合三項以上  | 以下條件符合兩個以上                   | 以下條件符合三項以上                        | 以下條件符合三項以上                   |
| 肥胖             | 身體質量指數>30 kg/m <sup>2</sup> 或腰臀比>0.85(女); >0.9(男) | 腰圍:<br>≥88(女)<br>≥102(男)     | 腰圍:<br>≥80(女)<br>≥90(男) 或<br>BMI≥27 kg/m <sup>2</sup> | 無                            | 腰圍:<br>≥80(女)<br>≥90(男)           | 腰圍:<br>≥80(女)<br>≥90(男)      |
| 三酸甘油酯 (mg/dl)  | ≥150  | ≥150 或有服用降血脂藥物               | ≥150 或有服用降血脂藥物  | ≥150 或有服用降血脂藥物               | ≥150 或有服用降血脂藥物                    | ≥150 或有服用降血脂藥物               |
| 高密度膽固醇 (mg/dl) | <39(女)<br><35(男)                                  | <50(女)<br><40(男)             | <50(女)<br><40(男)                                      | <50(女)<br><40(男)             | <50(女)<br><40(男) 或有使用治療高密度膽固醇異常藥物 | <50(女)<br><40(男)             |
| 空腹血糖 (mg/dl)   | 無   | ≥110 或使用降血糖藥物                | ≥110 或使用降血糖藥物   | ≥100 或使用降血糖藥物                | ≥100 或使用降血糖藥物                     | ≥100 或使用降血糖藥物                |
| 血壓 (mmHg)      | 收縮壓≥140<br>舒張壓≥90 或有服用抗高血壓藥物                      | 收縮壓≥130<br>舒張壓≥85 或有服用抗高血壓藥物 | 收縮壓≥130 舒張壓≥85 或有服用抗高血壓藥物                             | 收縮壓≥130<br>舒張壓≥85 或有服用抗高血壓藥物 | 收縮壓≥130<br>舒張壓≥85 或有服用抗高血壓藥物      | 收縮壓≥130<br>舒張壓≥85 或有服用抗高血壓藥物 |
| 微量蛋白尿          | 白蛋白尿≥20 μg/min 或白蛋白:廓清率≥30mg/dl                   | 無                            | 無   | 無                            | 無                                 | 無                            |

資料來源: WHO.1999, JAMA. 2001, Circulation. 2005, Lancet. 2005, 國民健康局 (2004,2007)

Table III-1. Characteristics of the 877 HIV-infected patients

| Variable                            | total N                | n (%)        | Mean  | SD    | Mini | Q1    | Median | Q3    | Max  |
|-------------------------------------|------------------------|--------------|-------|-------|------|-------|--------|-------|------|
| Age                                 | 877                    |              | 38.7  | 10.5  | 17   | 31    | 37     | 44    | 76   |
| Gender                              | 877                    |              |       |       |      |       |        |       |      |
|                                     | women                  | 43 ( 4.9 )   |       |       |      |       |        |       |      |
|                                     | Men                    | 834 ( 95.1 ) |       |       |      |       |        |       |      |
| Smoking status                      |                        |              |       |       |      |       |        |       |      |
|                                     | Never                  | 350 ( 40 )   |       |       |      |       |        |       |      |
|                                     | Past                   | 234 ( 26.7 ) |       |       |      |       |        |       |      |
|                                     | Current                | 293 ( 33.4 ) |       |       |      |       |        |       |      |
| Risk behavior                       | 877                    |              |       |       |      |       |        |       |      |
|                                     | MSM/ bisex             | 660 ( 75.3 ) |       |       |      |       |        |       |      |
|                                     | hetero                 | 156 ( 17.8 ) |       |       |      |       |        |       |      |
|                                     | IDU                    | 47 ( 5.4 )   |       |       |      |       |        |       |      |
|                                     | other                  | 14 ( 1.59 )  |       |       |      |       |        |       |      |
| Family history                      | 876                    |              |       |       |      |       |        |       |      |
|                                     | Diabetes               | 217 ( 24.8 ) |       |       |      |       |        |       |      |
|                                     | Hypertension           | 396 ( 45.2 ) |       |       |      |       |        |       |      |
|                                     | Coronary heart disease | 141 ( 16.1 ) |       |       |      |       |        |       |      |
| Height , cm                         | 872                    |              | 169.5 | 6.5   | 146  | 165   | 170    | 174   | 188  |
| Weight , Kg                         | 873                    |              | 64.6  | 10.4  | 40   | 57.6  | 64     | 71    | 139  |
| Body mass index , Kg/m <sup>2</sup> | 863                    |              | 22.4  | 3.1   | 14.4 | 20.4  | 22.3   | 24.1  | 44.4 |
| Waist circumference, cm             | 861                    |              | 81.0  | 8.4   | 58.5 | 76    | 80.5   | 85.5  | 128  |
| Systolic blood pressure , mmHg      | 868                    |              | 120.1 | 15.5  | 80   | 110   | 120    | 130   | 194  |
| Diastolic blood pressure, mmHg      | 867                    |              | 76.4  | 10.7  | 40   | 70    | 76     | 82    | 114  |
| Triglyceride , mg/dl                | 851                    |              | 193.9 | 183.3 | 23   | 94    | 143    | 234   | 2548 |
| Total cholesterol , mg/dl           | 848                    |              | 184.8 | 42.5  | 60   | 156   | 181    | 207   | 449  |
| HDL-cholesterol, mg/dl              | 804                    |              | 42.2  | 11.0  | 17   | 35    | 41     | 48    | 120  |
| LDL-cholesterol , mg/dl             | 761                    |              | 100.3 | 32.1  | 8    | 78    | 99     | 121   | 267  |
| Fasting glucose, mg/dl              | 778                    |              | 96.0  | 24.5  | 36   | 86    | 92     | 98    | 450  |
| CD4 , cells/ $\mu$ l                | 872                    |              | 457.0 | 236.5 | 0    | 289.5 | 426.5  | 587.5 | 1727 |
| PVL , log <sub>10</sub> copies/ml   | 874                    |              | 2.5   | 1.2   | 1.6  | 1.6   | 1.7    | 3.5   | 6.9  |

Table III-2. Comparison of clinical characteristics between HIV-infected patients with metabolic syndrome with those without metabolic syndrome

| Variable                                      | N   | n (%)                   | without MetS N=593 (%) | with MetS N=210 (%) | P      |
|---|-----|-------------------------|------------------------|---------------------|--------|
| Age, yr(SD)                                   | 803 |                         | 36.8 ( 10.6 )          | 44.48 ( 9.7 )       | <.0001 |
| Gender  |     | women 41 ( 5.1 )        | 22 ( 3.7 )             | 19 ( 9.1 )          | 0.003  |
|   |     | men 762 ( 94.9 )        | 571 ( 96.3 )           | 191 ( 91.4 )        |        |
| Smoking status                                |     | never 317 ( 39.8 )      | 240 ( 40.5 )           | 82 ( 39.1 )         | 0.55   |
|   |     | past 213 ( 26.7 )       | 162 ( 27.3 )           | 52 ( 24.8 )         |        |
|   |     | current 267 ( 33.5 )    | 191 ( 32.2 )           | 76 ( 36.2 )         |        |
| Risk behavior                                 | 803 |                         |                        |                     | <.0001 |
|   |     | MSM/ bisex 604 ( 75.2 ) | 481 ( 81.1 )           | 123 ( 58.6 )        |        |
|   |     | hetero 149 ( 18.6 )     | 86 ( 14.5 )            | 63 ( 30.0 )         |        |
|   |     | IDU 39 ( 39.0 )         | 22 ( 3.7 )             | 17 ( 8.1 )          |        |
|   |     | other 11 ( 1.4 )        | 4 ( 0.7 )              | 7 ( 3.3 )           |        |
| Baseline CD4                                  | 772 |                         |                        |                     | 0.14   |
|   |     | <200 393 ( 50.9 )       | 282 ( 48.9 )           | 111 ( 56.9 )        |        |
|   |     | 200-499 278 ( 36.0 )    | 218 ( 37.8 )           | 60 ( 30.8 )         |        |
|   |     | ≥500 101 ( 13.1 )       | 77 ( 13.3 )            | 24 ( 12.3 )         |        |
| Family history of diabetes                    |     | 195 ( 24.3 )            | 129 ( 21.8 )           | 66 ( 31.4 )         | 0.005  |
| Family history of coronary heart disease      |     | 126 ( 15.7 )            | 81 ( 13.7 )            | 45 ( 21.4 )         | 0.008  |
| Family history of hypertension                |     | 362 ( 45.1 )            | 248 ( 41.9 )           | 114 ( 54.3 )        | 0.002  |
| Waist circumference, mean (SD), cm            | 796 |                         | 78.8 ( 6.8 )           | 87.5 ( 9.1 )        | <.0001 |
| Body mass index, mean (SD), Kg/m <sup>2</sup> | 791 |                         | 21.7 ( 2.6 )           | 24.5 ( 3.6 )        | <.0001 |
| Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg      |     |                         | 116.9 ( 13.8 )         | 129.7 ( 16.1 )      | <.0001 |
| Diastolic blood pressure, mean (SD), mmHg     |     |                         | 74.2 ( 10.0 )          | 82.5 ( 10.4 )       | <.0001 |
| Triglyceride, mean (SD), mg/dl                |     |                         | 149.5 ( 116.7 )        | 320.6 ( 270.2 )     | <.0001 |
| Total cholesterol, mean (SD), mg/dl           |     |                         | 182.4 ( 40.6 )         | 190.9 ( 45.5 )      | 0.012  |
| HDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl             |     |                         | 44.2 ( 11.3 )          | 36.9 ( 8.0 )        | <.0001 |
| LDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl             |     |                         | 102.3 ( 31.3 )         | 94.4 ( 33.7 )       | 0.004  |
| Fasting glucose, mean (SD), mg/dl             |     |                         | 91.4 ( 15.1 )          | 109.2 ( 38.4 )      | <.0001 |
| PVL ,mean (SD), log <sub>10</sub> copies/ml   |     |                         | 2.5 ( 1.3 )            | 2.2 ( 1.1 )         | 0.0002 |
| CD4 , mean (SD), cells/μl                     |     |                         | 439.9 ( 224.6 )        | 500.6 ( 265.9 )     | 0.003  |

Table III-3. The frequency of antiretroviral therapy in use

| PI                    | Frequency | NRTI          | Frequency | NNRTI      | Frequency |
|-----------------------|-----------|---------------|-----------|------------|-----------|
| Indinavir             | 122       | Stavudine     | 229       | Nevirapine | 93        |
| Saquinavir; Fortovase | 82        | Zidovudine    | 97        | Efavirenz  | 401       |
| Nelfinavir            | 32        | Lamivudine    | 321       |            |           |
| Ritonavir             | 129       | Deoxycytidine | 30        |            |           |
| Kaletra               | 251       | Didanosine    | 157       |            |           |
| Atazanavir            | 254       | Abacavir      | 146       |            |           |
| Darunavir             | 3         | Combivir      | 481       |            |           |
| Tipranavir            | 3         | Kivexa        | 353       |            |           |
|                       |           | Truvada       | 9         |            |           |



Table III-4. Comparison of clinical characteristics between HIV-infected patients with metabolic syndrome with those without metabolic syndrome

| Variable                     | N   | (%)      | without<br>MetS<br>N=593 | (%)      | with<br>MetS<br>N=210 | (%)      | P      |
|------------------------------|-----|----------|--------------------------|----------|-----------------------|----------|--------|
| HAART                        |     |          |                          |          |                       |          | 0.002  |
| yes                          | 659 | ( 82.1 ) | 472                      | ( 79.6 ) | 187                   | ( 89 )   |        |
| no                           | 144 | ( 17.9 ) | 121                      | ( 20.4 ) | 23                    | ( 11 )   |        |
| PI                           |     |          |                          |          |                       |          | <.0001 |
| yes                          | 464 | ( 57.8 ) | 314                      | ( 53.1 ) | 150                   | ( 71.4 ) |        |
| no                           | 339 | ( 42.2 ) | 279                      | ( 47.1 ) | 60                    | ( 28.6 ) |        |
| NRTI                         |     |          |                          |          |                       |          | 0.001  |
| yes                          | 656 | ( 81.7 ) | 469                      | ( 79.1 ) | 187                   | ( 89.1 ) |        |
| no                           | 147 | ( 18.3 ) | 124                      | ( 20.9 ) | 23                    | ( 11 )   |        |
| NNRTI                        |     |          |                          |          |                       |          | 0.011  |
| yes                          | 410 | ( 51.1 ) | 287                      | ( 48.4 ) | 123                   | ( 58.6 ) |        |
| no                           | 393 | ( 48.9 ) | 306                      | ( 51.6 ) | 87                    | ( 41.4 ) |        |
| Duration of HAART,mean(SD),m |     |          | 41.5                     | ( 36.9 ) | 62.5                  | ( 44.5 ) | <.0001 |
| Duration of PI               |     |          | 25.1                     | ( 27.7 ) | 35.5                  | ( 34.5 ) | 0.002  |
| Duration of NRTI             |     |          | 41.4                     | ( 36.6 ) | 62.0                  | ( 44.2 ) | <.0001 |
| Duration of NNRTI            |     |          | 39.7                     | ( 32.1 ) | 49.1                  | ( 33.8 ) | 0.01   |

Abbreviations: HAART, highly active antiretroviral therapy; PI, protease inhibitor ; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor ; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor



Table III-5. Odds ratio and 95% CI of the metabolic syndrome and different drug from multivariate analysis for selected variables

|        | PI   |                 | NRTI |                 | NNRTI |                 |
|--------|------|-----------------|------|-----------------|-------|-----------------|
|        | OR   | 95%CI           | OR   | 95%CI           | OR    | 95%CI           |
| Model1 | 2.02 | ( 1.29 , 3.15 ) | 0.77 | ( 0.39 , 1.52 ) | 1.31  | ( 0.88 , 1.96 ) |
| Model2 | 2.06 | ( 1.32 , 3.23 ) | 0.73 | ( 0.37 , 1.45 ) | 1.37  | ( 0.91 , 2.04 ) |
| Model3 | 2.06 | ( 1.32 , 3.23 ) | 0.73 | ( 0.37 , 1.45 ) | 1.37  | ( 0.92 , 2.05 ) |
| Model4 | 1.77 | ( 1.08 , 2.91 ) | 0.91 | ( 0.42 , 1.95 ) | 1.26  | ( 0.79 , 2.00 ) |

Model1: Adjusted for age and gender

Model2: Adjusted for age, gender, smoking status

Model3: Adjusted for age, gender, smoking status ,family history,

Model4: Adjusted for age, gender, smoking status, family history, baseline PVL and CD4



Table III-6. Odds ratio and 95% CI for the association between different classes of drugs and the metabolic syndrome from multivariate analysis for selected variables

|               | OR   | 95%CI           |
|---------------|------|-----------------|
| PI+NRTI       | 1.01 | ( 0.69 , 1.46 ) |
| NRTI+NNRTI    | 0.58 | ( 0.38 , 0.90 ) |
| 3NRTI         | 0.91 | ( 0.22 , 3.81 ) |
| PI+NRTI+NNRTI | 1.86 | ( 1.30 , 2.67 ) |

Abbreviations: PI, protease inhibitor ; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor ; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor



Table IV-1. Characteristics of 877 HIV-infected study population by duration of HAART

| Variable                                      | 0 month,<br>N=185 | <12 month,<br>N= 149 | 12-35 month,<br>N=180 | 36-72 month,<br>N=181 | ≥ 72month,<br>N=182 | p      |
|---|-------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|--------|
| Age, mean (SD)                                | 34.0 ( 10.1 )     | 37.1 ( 10.7 )        | 38.0 ( 9.2 )          | 39.1 ( 9.37 )         | 45.2 ( 9.7 )        | <.0001 |
| Gender  |                   |                      |                       |                       |                     |        |
| women, N (%)                                  | 8 ( 4.3 )         | 6 ( 4.0 )            | 10 ( 5.6 )            | 9 ( 5.0 )             | 10 ( 5.5 )          | 0.95   |
| men, N (%)                                    | 177 ( 95.7 )      | 143 ( 96.0 )         | 170 ( 94.4 )          | 172 ( 95.0 )          | 172 ( 94.5 )        |        |
| Smoking status                                |                   |                      |                       |                       |                     |        |
| never, N(%)                                   | 84 ( 45.4 )       | 55 ( 36.9 )          | 64 ( 35.6 )           | 82 ( 45.3 )           | 65 ( 35.7 )         | 0.13   |
| past, N(%)                                    | 45 ( 24.3 )       | 50 ( 33.6 )          | 49 ( 27.2 )           | 38 ( 21.0 )           | 52 ( 28.6 )         |        |
| current, N (%)                                | 56 ( 30.3 )       | 44 ( 29.5 )          | 67 ( 37.2 )           | 61 ( 33.7 )           | 65 ( 35.7 )         |        |
| Risk behavior                                 |                   |                      |                       |                       |                     | <.0001 |
| MSM/ bisex, N (%)                             | 146 ( 78.9 )      | 121 ( 81.2 )         | 139 ( 77.2 )          | 147 ( 81.2 )          | 107 ( 58.8 )        |        |
| hetero, N (%)                                 | 13 ( 7.0 )        | 18 ( 12.1 )          | 30 ( 16.7 )           | 30 ( 16.6 )           | 65 ( 35.7 )         |        |
| IDU, N (%)                                    | 26 ( 14.1 )       | 9 ( 6.0 )            | 9 ( 5.0 )             | 1 ( 0.6 )             | 2 ( 1.1 )           |        |
| other, N (%)                                  | 0 ( 0.0 )         | 1 ( 0.7 )            | 2 ( 1.1 )             | 3 ( 1.7 )             | 8 ( 4.4 )           |        |
| Baseline CD4                                  | N=843             |                      |                       |                       |                     |        |
| <200, N (%)                                   | 13 ( 7.2 )        | 86 ( 59.3 )          | 105 ( 59.3 )          | 105 ( 60.0 )          | 119 ( 72.1 )        | <.0001 |
| 200-499, N (%)                                | 101 ( 55.8 )      | 51 ( 35.2 )          | 57 ( 32.2 )           | 54 ( 30.9 )           | 41 ( 24.9 )         |        |
| ≥ 500, N (%)                                  | 67 ( 37.0 )       | 8 ( 5.5 )            | 15 ( 8.5 )            | 16 ( 9.1 )            | 5 ( 3.0 )           |        |
| Height, mean (SD), cm                         | 170.6 ( 6.0 )     | 170.0 ( 6.0 )        | 169.9 ( 6.9 )         | 169.8 ( 7.0 )         | 167.4 ( 6.2 )       | <.0001 |
| Weight, mean (SD), Kg                         | 66.8 ( 11.6 )     | 63.5 ( 9.8 )         | 65.8 ( 10.5 )         | 64.3 ( 9.5 )          | 62.4 ( 9.7 )        | 0.0004 |
| Body mass index, mean (SD), Kg/m <sup>2</sup> | 22.9 ( 3.6 )      | 22.0 ( 3.02 )        | 22.8 ( 3.3 )          | 22.3 ( 2.7 )          | 22.2 ( 2.9 )        | 0.04   |
| Waist circumference, mean (SD), cm            | 81.6 ( 9.7 )      | 79.9 ( 7.7 )         | 81.4 ( 8.4 )          | 81.1 ( 7.6 )          | 80.8 ( 8.4 )        | 0.41   |

Continued next page

Table IV-1. Characteristics of 877 HIV-infected study population by duration of HAART (continued from previous page)

| Variable                                       | 0 month,<br>N=185 | <12 month,<br>N= 149 | 12-35 month,<br>N=180 | 36-72 month,<br>N=181 | ≥ 72month,<br>N=182 | p      |
|--|-------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|--------|
| Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg       | 118.6 ( 14.0 )    | 120.9 ( 16.4 )       | 117.4 ( 14.3 )        | 122.2 ( 16.3 )        | 121.4 ( 16.1 )      | 0.02   |
| Diastolic blood pressure, mean (SD), mmHg      | 76.7 ( 10.6 )     | 75.8 ( 11.2 )        | 75.5 ( 10.1 )         | 76.7 ( 10.3 )         | 77.2 ( 11.4 )       | 0.57   |
| Triglyceride, mean (SD), mg/dl                 | 132.3 ( 82.0 )    | 181.7 ( 133.5 )      | 191.4 ( 218.5 )       | 228.9 ( 228.7 )       | 230.6 ( 185.3 )     | <.0001 |
| Total cholesterol, mean (SD), mg/dl            | 167.3 ( 32.2 )    | 182.5 ( 40.3 )       | 186.3 ( 46.5 )        | 194.4 ( 48.2 )        | 192.3 ( 37.8 )      | <.0001 |
| HDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl              | 39.4 ( 10.9 )     | 42.7 ( 11.1 )        | 42.2 ( 9.9 )          | 44.1 ( 11.9 )         | 42.7 ( 10.5 )       | 0.002  |
| LDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl              | 98.4 ( 27.9 )     | 97.6 ( 29.8 )        | 102.4 ( 36.3 )        | 100.3 ( 34.5 )        | 102.1 ( 30.6 )      | 0.62   |
| Fasting glucose, mean (SD), mg/dl              | 89.3 ( 9.4 )      | 96.4 ( 35.8 )        | 96.2 ( 25.3 )         | 97.0 ( 18.6 )         | 101.0 ( 26.5 )      | 0.0006 |
| Family history of diabetes N (%)               | 38 ( 20.5 )       | 38.0 ( 25.5 )        | 45.0 ( 25.1 )         | 43.0 ( 23.8 )         | 53.0 ( 29.1 )       | 0.44   |
| Family history of hypertension N (%)           | 72 ( 38.9 )       | 60.0 ( 40.3 )        | 80.0 ( 44.7 )         | 93.0 ( 51.4 )         | 91.0 ( 50.0 )       | 0.06   |
| Family history of coronary heart disease N (%) | 24 ( 13.0 )       | 23.0 ( 15.4 )        | 27.0 ( 15.1 )         | 34.0 ( 18.8 )         | 33.0 ( 18.1 )       | 0.55   |
| CD4, mean (SD), cells/ $\mu$ l                 | 435.5 ( 178.2 )   | 342.1 ( 241.5 )      | 413.9 ( 202.8 )       | 507.1 ( 211.0 )       | 565.5 ( 279.5 )     | <.0001 |
| PVL ,mean (SD), log <sub>10</sub> copies/ml    | 4.12 ( 0.93 )     | 2.32 ( 1.08 )        | 2.04 ( 0.95 )         | 1.92 ( 0.77 )         | 1.93 ( 0.78 )       | <.0001 |
| Metabolic syndrome, N (%)                      | 27 ( 16.6 )       | 23 ( 16.6 )          | 38 ( 23.5 )           | 50 ( 29.9 )           | 72 ( 41.9 )         | <.0001 |

Table IV-2. Odds ratio and 95% CI for the association between metabolic syndrome and HAART duration in logistic regression

|        | 0 month | HAART duration <12 month |                 | HAART duration for 12-35 month |                 | HAART duration for 36-71 month |                 | HAART duration $\geq$ 72 month |                 | P for trend |
|--------|---------|--------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|-------------|
|        | OR      | OR                       | 95% CI          | OR                             | 95% CI          | OR                             | 95% CI          | OR                             | 95% CI          |             |
| Model1 | 1       | 0.78                     | ( 0.41 , 1.49 ) | 1.22                           | ( 0.69 , 2.18 ) | 1.67                           | ( 0.96 , 2.90 ) | 2.03                           | ( 1.17 , 3.52 ) | 0.0003      |
| Model2 | 1       | 0.79                     | ( 0.42 , 1.50 ) | 1.20                           | ( 0.68 , 2.14 ) | 1.63                           | ( 0.93 , 2.84 ) | 1.97                           | ( 1.14 , 3.43 ) | 0.0005      |
| Model3 | 1       | 0.79                     | ( 0.42 , 1.51 ) | 1.20                           | ( 0.67 , 2.15 ) | 1.59                           | ( 0.91 , 2.79 ) | 1.96                           | ( 1.13 , 3.42 ) | 0.0006      |
| Model4 | 1       | 0.82                     | ( 0.41 , 1.67 ) | 1.36                           | ( 0.71 , 2.59 ) | 1.79                           | ( 0.96 , 3.34 ) | 1.83                           | ( 0.90 , 3.72 ) | 0.009       |

Model1: Adjusted for age and gender

Model2: Adjusted for age, gender, smoking status

Model3: Adjusted for age, gender, smoking status, family history,

Model4: Adjusted for age, gender, smoking status, family history, baseline CD4, PVL

Table V-1. Baseline characteristics of 877 patients by exposure to protease inhibitor

| Variable                                      | N          | (%)          | without PI,<br>N= 378 | (%)             | with PI,<br>N=499 | (%)             | P      |
|---|------------|--------------|-----------------------|-----------------|-------------------|-----------------|--------|
| Age, yr(SD)                                   |            | 877          |                       | 36.5 ( 9.7 )    |                   | 40.4 ( 10.8 )   | <.0001 |
| Gender  | women      | 43 ( 4.9 )   |                       | 13 ( 3.4 )      |                   | 30 ( 6.0 )      | 0.08   |
|   | men        | 834 ( 95.1 ) |                       | 365 ( 96.6 )    |                   | 469 ( 94.0 )    |        |
| Smoking status                                | never      | 350 ( 39.9 ) |                       | 160 ( 42.3 )    |                   | 190 ( 38.1 )    | 0.44   |
|   | past       | 234 ( 26.7 ) |                       | 96 ( 25.4 )     |                   | 138 ( 27.7 )    |        |
|   | current    | 293 ( 33.4 ) |                       | 122 ( 32.3 )    |                   | 171 ( 34.3 )    |        |
| Risk behavior                                 | 877        |              |                       |                 |                   |                 | <.0001 |
|   | MSM/ bisex | 660 ( 75.3 ) |                       | 295 ( 78.0 )    |                   | 365 ( 73.2 )    |        |
|   | hetero     | 156 ( 17.8 ) |                       | 48 ( 12.7 )     |                   | 108 ( 21.6 )    |        |
|   | IDU        | 47 ( 5.4 )   |                       | 32 ( 8.5 )      |                   | 15 ( 3.0 )      |        |
|   | other      | 14 ( 1.6 )   |                       | 3 ( 0.8 )       |                   | 11 ( 2.2 )      |        |
| Baseline CD4                                  | 843        |              |                       |                 |                   |                 | <.0001 |
|   | <200       | 428 ( 50.8 ) |                       | 128 ( 34.5 )    |                   | 300 ( 63.6 )    |        |
|   | 200-499    | 304 ( 36.1 ) |                       | 171 ( 46.1 )    |                   | 133 ( 28.2 )    |        |
|   | ≥ 500      | 111 ( 13.2 ) |                       | 72 ( 19.4 )     |                   | 39 ( 8.3 )      |        |
| Family history of diabetes                    |            | 217 ( 24.8 ) |                       | 91 ( 24.1 )     |                   | 126 ( 25.3 )    | 0.71   |
| Family history of coronary heart disease      |            | 141 ( 16.1 ) |                       | 54 ( 14.3 )     |                   | 87 ( 17.4 )     | 0.21   |
| Family history of hypertension                |            | 396 ( 45.2 ) |                       | 156 ( 41.4 )    |                   | 240 ( 48.1 )    | 0.05   |
| Waist circumference, mean (SD), cm            |            |              |                       | 80.6 ( 8.7 )    |                   | 81.4 ( 8.1 )    | 0.17   |
| Body mass index, mean (SD), Kg/m <sup>2</sup> |            |              |                       | 22.2 ( 3.2 )    |                   | 22.6 ( 3.1 )    | 0.06   |
| Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg      |            |              |                       | 118.7 ( 15.2 )  |                   | 121.1 ( 15.7 )  | 0.02   |
| Diastolic blood pressure, mean (SD), mmHg     |            |              |                       | 76.2 ( 10.7 )   |                   | 76.6 ( 10.8 )   | 0.65   |
| Triglyceride, mean (SD), mg/dl                |            |              |                       | 152.5 ( 122.7 ) |                   | 224.4 ( 212.4 ) | <.0001 |
| Total cholesterol, mean (SD), mg/dl           |            |              |                       | 179.1 ( 38.7 )  |                   | 189.0 ( 44.7 )  | 0.001  |
| HDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl             |            |              |                       | 42.8 ( 12.1 )   |                   | 41.8 ( 10.1 )   | 0.19   |
| LDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl             |            |              |                       | 102.1 ( 29.0 )  |                   | 99.1 ( 34.1 )   | 0.20   |
| Fasting glucose, mean (SD), mg/dl             |            |              |                       | 92.5 ( 13.4 )   |                   | 98.7 ( 30.2 )   | 0.0001 |
| PVL mean (SD) , log <sub>10</sub> copies/ml   |            |              |                       | 3.0 ( 1.4 )     |                   | 2.0 ( 0.9 )     | <.0001 |
| CD4 mean (SD) , cells/μl                      |            |              |                       | 447.0 ( 201.8 ) |                   | 464.6 ( 259.6 ) | 0.26   |
| Metabolic syndrome                            |            | 803 ( 26.2 ) |                       | 60 ( 17.7 )     |                   | 150 ( 32.3 )    | <.0001 |

Table V-2. Odds ratio and 95% CI for the association between exposure to protease inhibitor and the metabolic syndrome from multivariate analysis for selected variables

|        | OR     | 95%CI         |
|--------|--------|---------------|
| Model1 | 1.80 ( | 1.26 , 2.57 ) |
| Model2 | 1.79 ( | 1.25 , 2.57 ) |
| Model3 | 1.79 ( | 1.25 , 2.57 ) |
| Model4 | 1.63 ( | 1.10 , 2.43 ) |

Model1: Adjusted for age and gender

Model2: Adjusted for age, gender, smoking status

Model3: Adjusted for age, gender, smoking status, family history,

Model4: Adjusted for age, gender, smoking status, family history, baseline CD4,PVL



Table V-3. Characteristics of 877 HIV-infected patients by duration of protease inhibitor

| Variable                                      | 0month,<br>N=408 | <12 month,<br>N= 166 | 12-35 month,<br>N=170 | 36-71month,<br>N=93 | ≥ 72month,<br>N=40 | p      |
|---|------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|--------|
| Age,mean(SD)                                  | 36.6 ( 9.6 )     | 38.3 ( 10.8 )        | 40.2 ( 10.8 )         | 42.7 ( 10.7 )       | 47.1 ( 9.4 )       | <.0001 |
| Gender  |                  |                      |                       |                     |                    |        |
| women, N (%)                                  | 16 ( 3.9 )       | 10 ( 6.0 )           | 11 ( 6.5 )            | 5 ( 5.4 )           | 1 ( 2.5 )          | 0.60   |
| men, N (%)                                    | 392 ( 96.1 )     | 156 ( 93.9 )         | 159 ( 93.5 )          | 88 ( 94.6 )         | 39 ( 97.5 )        |        |
| Smoking status                                |                  |                      |                       |                     |                    |        |
| never, N (%)                                  | 171 ( 41.9 )     | 65 ( 39.2 )          | 63 ( 37.1 )           | 35 ( 37.6 )         | 16 ( 40.0 )        | 0.15   |
| past, N (%)                                   | 108 ( 26.5 )     | 54 ( 32.5 )          | 46 ( 27.1 )           | 16 ( 17.2 )         | 10 ( 25.0 )        |        |
| current, N (%)                                | 129 ( 31.6 )     | 47 ( 28.3 )          | 61 ( 35.9 )           | 42 ( 45.2 )         | 14 ( 35.0 )        |        |
| Risk behavior                                 |                  |                      |                       |                     |                    | <.0001 |
| MSM/ bisex,660                                | 319 ( 78.2 )     | 129 ( 77.7 )         | 128 ( 75.3 )          | 66 ( 71.0 )         | 18 ( 45.0 )        |        |
| hetero,156                                    | 53 ( 13.0 )      | 25 ( 15.1 )          | 38 ( 22.4 )           | 24 ( 25.8 )         | 16 ( 40.0 )        |        |
| IDU,47  | 31 ( 7.6 )       | 10 ( 6.0 )           | 3 ( 1.8 )             | 1 ( 1.1 )           | 2 ( 5.0 )          |        |
| other,14                                      | 5 ( 1.2 )        | 2 ( 1.2 )            | 1 ( 0.6 )             | 2 ( 2.2 )           | 4 ( 10.0 )         |        |
| Baseline CD4                                  |                  |                      |                       |                     |                    |        |
| <200, N (%)                                   | 138 ( 34.6 )     | 97 ( 61.4 )          | 106 ( 64.2 )          | 64 ( 72.7 )         | 23 ( 69.7 )        | <.0001 |
| 200-499, N (%)                                | 182 ( 45.6 )     | 51 ( 32.3 )          | 43 ( 26.1 )           | 19 ( 21.6 )         | 9 ( 27.3 )         |        |
| ≥ 500, N (%)                                  | 79 ( 19.8 )      | 10 ( 6.3 )           | 16 ( 9.7 )            | 5 ( 5.7 )           | 1 ( 3.0 )          |        |
| Height, mean (SD), cm                         | 170.4 ( 6.3 )    | 169.5 ( 6.5 )        | 168.3 ( 7.2 )         | 169 ( 6.4 )         | 167.6 ( 6.0 )      | 0.002  |
| Weight, mean (SD), Kg                         | 64.8 ( 10.6 )    | 63.4 ( 10.2 )        | 65.0 ( 10.7 )         | 65.9 ( 10.0 )       | 63.0 ( 8.0 )       | 0.28   |
| Body mass index, mean (SD), Kg/m <sup>2</sup> | 22.3 ( 3.2 )     | 22.0 ( 3.0 )         | 23.0 ( 3.3 )          | 23.0 ( 2.9 )        | 22.4 ( 2.6 )       | 0.02   |
| Waist circumference, mean (SD), cm            | 80.7 ( 8.6 )     | 80.2 ( 7.7 )         | 81.4 ( 8.4 )          | 83.1 ( 8.6 )        | 81.8 ( 8.5 )       | 0.06   |

Continued next page



Table V-3. Characteristics of 877 HIV-infected patients by duration of protease inhibitor (continued from previous page)

| Variable  | 0 month,<br>N=408 | <12 month,<br>N= 166 | 12-35 month,<br>N=170 | 36-71month,<br>N=93 | ≥ 72month,<br>N=40 | p      |
|---|-------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|--------|
| Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg        | 119.1 ( 15.1 )    | 121.7 ( 16.7 )       | 118.3 ( 14.7 )        | 124.7 ( 16.0 )      | 119.4 ( 14.5 )     | 0.007  |
| Diastolic blood pressure, mean (SD), mmHg       | 76.4 ( 10.6 )     | 76.2 ( 10.9 )        | 75.7 ( 10.4 )         | 77.8 ( 11.2 )       | 77.4 ( 11.7 )      | 0.57   |
| Triglyceride, mean (SD), mg/dl                  | 160.8 ( 136.2 )   | 207.1 ( 229.3 )      | 206.6 ( 203.8 )       | 261.4 ( 178.7 )     | 259.1 ( 224.9 )    | <.0001 |
| Total cholesterol, mean (SD), mg/dl             | 180 ( 39.5 )      | 185.2 ( 41.9 )       | 190.1 ( 48.5 )        | 198 ( 40.6 )        | 178.3 ( 43.6 )     | 0.002  |
| HDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl               | 42.6 ( 12.0 )     | 42.7 ( 10.6 )        | 41.5 ( 9.8 )          | 42.6 ( 8.6 )        | 39.1 ( 11.4 )      | 0.31   |
| LDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl               | 101.6 ( 30.3 )    | 97.0 ( 29.9 )        | 103.3 ( 36.6 )        | 101.1 ( 34.0 )      | 89.6 ( 31.6 )      | 0.10   |
| Fasting glucose, mean (SD), mg/dl               | 93.2 ( 15.4 )     | 97.2 ( 35.4 )        | 98.6 ( 29.0 )         | 100.1 ( 23.4 )      | 100.1 ( 25.3 )     | 0.04   |
| Family history of diabetes, N (%)               | 94 ( 23.1 )       | 43 ( 25.9 )          | 45 ( 26.5 )           | 23 ( 24.7 )         | 12 ( 30.0 )        | 0.81   |
| Family history of hypertension, N (%)           | 171 ( 42.0 )      | 71 ( 42.8 )          | 85 ( 50.0 )           | 48 ( 51.6 )         | 21 ( 52.5 )        | 0.20   |
| Family history of coronary heart disease, N (%) | 61 ( 15.0 )       | 26 ( 15.7 )          | 29 ( 17.1 )           | 19 ( 20.4 )         | 6 ( 15.0 )         | 0.77   |
| CD4, mean (SD) ,cells/ $\mu$ l                  | 451.6 ( 202.8 )   | 384.6 ( 248.9 )      | 480.4 ( 234.6 )       | 551.6 ( 285.8 )     | 494.8 ( 292.9 )    | <.0001 |
| PVL mean (SD) ,log <sub>10</sub> copies/ml      | 3.01 ( 1.40 )     | 2.05 ( 0.86 )        | 1.93 ( 0.80 )         | 1.93 ( 1.93 )       | 2.35 ( 1.12 )      | <.0001 |
| Metabolic syndrome, N (%)                       | 72 ( 19.6 )       | 39 ( 25.2 )          | 49 ( 31.2 )           | 32 ( 37.7 )         | 18 ( 46.2 )        | <.0001 |
| Lipid-lowering agents, N (%)                    | 24 ( 5.9 )        | 11 ( 6.6 )           | 16 ( 9.4 )            | 14 ( 15.1 )         | 8 ( 20.0 )         | 0.002  |
| Hypoglycemics, N (%)                            | 7 ( 1.7 )         | 4 ( 2.4 )            | 6 ( 3.5 )             | 10 ( 10.8 )         | 4 ( 10.0 )         | <.0001 |
| Anti-hypertensives, N (%)                       | 24 ( 5.9 )        | 12 ( 7.2 )           | 15 ( 8.8 )            | 12 ( 12.9 )         | 4 ( 10.0 )         | 0.19   |

Table V -4. Odds ratio and 95% CI for the association between metabolic syndrome and protease inhibitor duration in logistic regression

|        | 0 month | PI duration <12 month |                 | PI duration for 12-35 month |                 | PI duration for 36-71 month |                 | PI duration $\geq$ 72 month |                 | P for trend |
|--------|---------|-----------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-------------|
|        | OR      | OR                    | 95%CI           | OR                          | 95%CI           | OR                          | 95%CI           | OR                          | 95%CI           |             |
| Model1 | 1       | 1.22                  | ( 0.77 , 1.95 ) | 1.49                        | ( 0.95 , 2.34 ) | 1.86                        | ( 1.09 , 3.19 ) | 2.03                        | ( 0.99 , 4.17 ) | 0.01        |
| Model2 | 1       | 1.24                  | ( 0.78 , 1.99 ) | 1.48                        | ( 0.95 , 2.33 ) | 1.75                        | ( 1.02 , 3.02 ) | 1.98                        | ( 0.97 , 4.07 ) | 0.02        |
| Model3 | 1       | 1.25                  | ( 0.78 , 2.00 ) | 1.47                        | ( 0.89 , 2.31 ) | 1.78                        | ( 1.03 , 3.07 ) | 1.98                        | ( 0.96 , 4.06 ) | 0.02        |
| Model4 | 1       | 1.14                  | ( 0.68 , 1.91 ) | 1.48                        | ( 0.87 , 2.44 ) | 1.76                        | ( 0.91 , 3.38 ) | 1.15                        | ( 0.31 , 4.22 ) | 0.19        |

Model1: Adjusted for age and gender

Model2: Adjusted for age,gender, smoking status

Model3: Adjusted for age,gender, smoking status,family history

Model4: Adjusted for age,gender, smoking status,family history, baseline CD4 and PVL

Table VI-1. Baseline characteristics of 877 patients by exposure to nucleos(t)ide reverse transcriptase

| Variable                                      | N             | (%)          | without NRTI,<br>N= 169 | (%)            | With NRTI,<br>N=708 | (%)             | P      |
|---|---------------|--------------|-------------------------|----------------|---------------------|-----------------|--------|
| Age, yr(SD)                                   |               |              |                         | 33.9 ( 10.1 )  |                     | 39.9 ( 10.3 )   | <.0001 |
| Gender  | women         | 43 ( 4.9 )   |                         | 6 ( 3.6 )      |                     | 37 ( 5.2 )      | 0.36   |
|   | men           | 834 ( 95.1 ) |                         | 163 ( 96.5 )   |                     | 671 ( 94.8 )    |        |
| Smoking status                                | never         | 350 ( 39.9 ) |                         | 77 ( 45.6 )    |                     | 273 ( 38.6 )    | 0.25   |
|   | past          | 234 ( 26.7 ) |                         | 41 ( 24.3 )    |                     | 193 ( 27.3 )    |        |
|   | current       | 293 ( 33.4 ) |                         | 51 ( 30.2 )    |                     | 242 ( 34.2 )    |        |
| Risk behavior                                 |               |              |                         |                |                     |                 | <.0001 |
|   | MSM/<br>bisex | 660 ( 75.3 ) |                         | 133 ( 78.7 )   |                     | 527 ( 74.4 )    |        |
|   | hetero        | 156 ( 17.8 ) |                         | 10 ( 5.9 )     |                     | 146 ( 20.6 )    |        |
|   | IDU           | 47 ( 5.4 )   |                         | 26 ( 15.4 )    |                     | 21 ( 3.0 )      |        |
|   | other         | 14 ( 1.6 )   |                         | 0 ( 0 )        |                     | 14 ( 2.0 )      |        |
| Baseline CD4                                  | 843           |              |                         |                |                     |                 | <.0001 |
|   | <200          | 428 ( 50.8 ) |                         | 11 ( 6.6 )     |                     | 417 ( 61.6 )    |        |
|   | 200-499       | 304 ( 36.1 ) |                         | 91 ( 54.8 )    |                     | 213 ( 31.5 )    |        |
|   | ≥ 500         | 111 ( 13.2 ) |                         | 64 ( 38.6 )    |                     | 47 ( 6.9 )      |        |
| Family history of diabetes                    | 876           | 217 ( 24.8 ) |                         | 36 ( 21.3 )    |                     | 181 ( 25.6 )    | 0.24   |
| Family history of coronary heart disease      | 876           | 141 ( 16.1 ) |                         | 25 ( 14.8 )    |                     | 116 ( 16.4 )    | 0.61   |
| Family history of hypertension                | 876           | 396 ( 45.2 ) |                         | 64 ( 37.9 )    |                     | 332 ( 47.0 )    | 0.03   |
| Waist circumference, mean (SD), cm            |               |              |                         | 81.8 ( 10.0 )  |                     | 80.8 ( 8.0 )    | 0.25   |
| Body mass index, mean (SD), Kg/m <sup>2</sup> |               |              |                         | 22.9 ( 3.7 )   |                     | 22.3 ( 3.0 )    | 0.06   |
| Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg      |               |              |                         | 118.4 ( 13.7 ) |                     | 120.4 ( 15.8 )  | 0.13   |
| Diastolic blood pressure, mean (SD), mmHg     |               |              |                         | 76.4 ( 10.9 )  |                     | 76.4 ( 10.7 )   | 1.00   |
| Triglyceride, mean (SD), mg/dl                |               |              |                         | 126.7 ( 79.2 ) |                     | 209.0 ( 196.2 ) | <.0001 |
| Total cholesterol, mean (SD), mg/dl           |               |              |                         | 164.5 ( 30.9 ) |                     | 189.3 ( 43.4 )  | <.0001 |
| HDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl             |               |              |                         | 38.7 ( 9.0 )   |                     | 43.0 ( 11.2 )   | <.0001 |
| LDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl             |               |              |                         | 96.9 ( 28.2 )  |                     | 100.9 ( 32.8 )  | 0.21   |
| Fasting glucose, mean (SD), mg/dl             |               |              |                         | 88.8 ( 8.6 )   |                     | 97.7 ( 26.7 )   | <.0001 |
| PVL mean (SD), log <sub>10</sub> copies/ml    |               |              |                         | 4.2 ( 0.8 )    |                     | 2.1 ( 0.9 )     | <.0001 |
| CD4 mean (SD), cells/μl                       |               |              |                         | 431.9 ( 172 )  |                     | 462.9 ( 249 )   | 0.06   |
| Metabolic syndrome                            |               | 803 ( 26.2 ) |                         | 23 ( 15.7 )    |                     | 187 ( 28.5 )    | 0.001  |

Table VI-2. Odds ratio and 95% CI for the association between exposure to nucleos(t)ide reverse transcriptase and the metabolic syndrome from multivariate analysis for selected variables

|        | OR   | 95%CI           |
|--------|------|-----------------|
| Model1 | 1.48 | ( 0.90 , 2.45 ) |
| Model2 | 1.46 | ( 0.88 , 2.42 ) |
| Model3 | 1.46 | ( 0.88 , 2.43 ) |
| Model4 | 1.48 | ( 0.83 , 2.67 ) |

Model1: Adjusted for age and gender

Model2: Adjusted for age, gender, smoking status

Model3: Adjusted for age, gender, smoking status, family history,

Model4: Adjusted for age, gender, smoking status, family history, baseline CD4,PVL



Table VI-3. Characteristics of 877 HIV-infected patients by duration of nucleos(t)ide reverse transcriptase

| Variable                                      | 0 month,<br>N=192 | <12 month,<br>N= 148 | 12-35 month,<br>N=179 | 36-71month,<br>N=181 | ≥ 72 month,<br>N=177 | p      |
|---|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|--------|
| Age,mean(SD)                                  | 34.1 ( 10.1 )     | 37.3 ( 10.8 )        | 38.2 ( 9.5 )          | 39.1 ( 9.3 )         | 45.2 ( 9.8 )         | <.0001 |
| Gender  |                   |                      |                       |                      |                      |        |
| women, N (%)                                  | 8 ( 4.2 )         | 6 ( 4.1 )            | 10 ( 5.6 )            | 9 ( 5.0 )            | 10 ( 5.7 )           | 0.93   |
| men, N (%)                                    | 184 ( 95.8 )      | 142 ( 96.0 )         | 169 ( 94.4 )          | 172 ( 95.0 )         | 167 ( 94.4 )         |        |
| Smoking status                                |                   |                      |                       |                      |                      |        |
| never, N (%)                                  | 87 ( 45.3 )       | 55 ( 37.2 )          | 64 ( 35.8 )           | 81 ( 44.8 )          | 63 ( 35.6 )          | 0.17   |
| past, N (%)                                   | 47 ( 24.5 )       | 49 ( 33.1 )          | 50 ( 27.9 )           | 38 ( 21.0 )          | 50 ( 28.3 )          |        |
| current, N (%)                                | 58 ( 30.2 )       | 44 ( 33.1 )          | 65 ( 36.3 )           | 62 ( 34.2 )          | 64 ( 36.2 )          |        |
| Risk behavior                                 |                   |                      |                       |                      |                      | <.0001 |
| MSM/ bisex, N (%)                             | 151 ( 78.7 )      | 120 ( 81.1 )         | 137 ( 76.5 )          | 149 ( 82.3 )         | 103 ( 58.2 )         |        |
| hetero, N (%)                                 | 13 ( 6.8 )        | 18 ( 12.2 )          | 31 ( 17.3 )           | 29 ( 16.0 )          | 65 ( 36.7 )          |        |
| IDU, N (%)                                    | 26 ( 13.5 )       | 9 ( 6.1 )            | 9 ( 5.0 )             | 1 ( 0.55 )           | 2 ( 1.1 )            |        |
| other, N (%)                                  | 2 ( 1.0 )         | 1 ( 0.7 )            | 2 ( 1.1 )             | 2 ( 1.1 )            | 7 ( 4.0 )            |        |
| Baseline CD4                                  |                   |                      |                       |                      |                      |        |
| <200, N (%)                                   | 15 ( 8.0 )        | 86 ( 59.7 )          | 104 ( 59.4 )          | 107 ( 60.5 )         | 116 ( 72.5 )         | <.0001 |
| 200-499, N (%)                                | 104 ( 55.6 )      | 50 ( 34.7 )          | 56 ( 32.0 )           | 55 ( 31.1 )          | 39 ( 24.4 )          |        |
| ≥ 500, N (%)                                  | 68 ( 36.4 )       | 8 ( 5.6 )            | 15 ( 8.6 )            | 15 ( 8.5 )           | 5 ( 3.1 )            |        |
| Height, mean (SD), cm                         | 170.6 ( 5.9 )     | 170 ( 6.1 )          | 169.9 ( 6.9 )         | 169.8 ( 7.0 )        | 167.3 ( 6.3 )        | <.0001 |
| Weight, mean (SD), Kg                         | 66.7 ( 11.7 )     | 63.6 ( 9.8 )         | 65.8 ( 10.3 )         | 64.1 ( 9.5 )         | 62.4 ( 9.8 )         | 0.0005 |
| Body mass index, mean (SD), Kg/m <sup>2</sup> | 22.9 ( 3.7 )      | 22.0 ( 3.0 )         | 22.8 ( 3.2 )          | 22.2 ( 2.7 )         | 22.2 ( 2.9 )         | 0.03   |
| Waist circumference, mean (SD), cm            | 81.7 ( 9.9 )      | 80.0 ( 7.6 )         | 81.5 ( 8.3 )          | 80.9 ( 7.4 )         | 80.9 ( 8.4 )         | 0.38   |

Continued next page

Table VI-3. Characteristics of 877 HIV-infected patients by duration of nucleos(t)ide reverse transcriptase (continued from previous page)

| Variable                                    | 0 month,<br>N=192 | <12 month,<br>N= 148 | 12-35 month,<br>N=179 | 36-71month,<br>N=181 | ≥ 72month,<br>N=177 | p      |
|---|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|--------|
| Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg    | 118.8 ( 13.9 )    | 120.7 ( 16.4 )       | 117.3 ( 14.4 )        | 122.4 ( 16.4 )       | 121.3 ( 16.1 )      | 0.02   |
| Diastolic blood pressure, mean (SD), mmHg   | 76.8 ( 10.5 )     | 75.7 ( 11.1 )        | 75.4 ( 10.2 )         | 76.8 ( 10.2 )        | 77.1 ( 11.5 )       | 0.49   |
| Triglyceride, mean (SD), mg/dl              | 135.8 ( 91.0 )    | 181.7 ( 133.4 )      | 192.4 ( 219.1 )       | 227.0 ( 229.3 )      | 231.4 ( 183.6 )     | <.0001 |
| Total cholesterol, mean (SD), mg/dl         | 168.7 ( 33.5 )    | 181.1 ( 39.5 )       | 186.8 ( 46.4 )        | 194.1 ( 48.1 )       | 192.7 ( 38.1 )      | <.0001 |
| HDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl           | 39.5 ( 10.8 )     | 42.5 ( 11.1 )        | 42.3 ( 42.3 )         | 44.3 ( 12.0 )        | 42.5 ( 10.5 )       | 0.002  |
| LDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl           | 99.4 ( 28.6 )     | 96.7 ( 29.1 )        | 102.6 ( 36.3 )        | 99.9 ( 34.3 )        | 102.3 ( 31.0 )      | 0.51   |
| Fasting glucose, mean (SD), mg/dl           | 90.2 ( 11.3 )     | 96.6 ( 35.9 )        | 96.3 ( 25.3 )         | 96.4 ( 17.9 )        | 101.0 ( 26.8 )      | 0.002  |
| Family history of diabetes N (%)            | 39 ( 20.3 )       | 38 ( 25.7 )          | 45 ( 25.3 )           | 43 ( 23.8 )          | 52 ( 29.4 )         | 0.37   |
| Family history of hypertension              | 75 ( 39.1 )       | 60 ( 40.5 )          | 79 ( 44.4 )           | 93 ( 51.4 )          | 89 ( 50.3 )         | 0.06   |
| Family history of coronary heart disease    | 25 ( 13.0 )       | 23 ( 15.5 )          | 27 ( 15.2 )           | 34 ( 18.8 )          | 32 ( 18.1 )         | 0.56   |
| CD4, mean (SD), cells/ $\mu$ l              | 441.0 ( 180.2 )   | 340.6 ( 242.8 )      | 415.1 ( 203.4 )       | 499.6 ( 212.5 )      | 570.4 ( 278.3 )     | <.0001 |
| PVL, mean (SD), log <sub>10</sub> copies/ml | 4.06 ( 0.99 )     | 2.32 ( 1.08 )        | 2.02 ( 0.92 )         | 1.91 ( 0.77 )        | 1.94 ( 0.79 )       | <.0001 |
| Metabolic syndrome, N (%)                   | 29 ( 17.2 )       | 23 ( 16.7 )          | 39 ( 24.2 )           | 48 ( 28.7 )          | 71 ( 42.3 )         | <.0001 |
| Lipid-lowering agents, N (%)                | 3 ( 1.6 )         | 3 ( 2.0 )            | 10 ( 5.6 )            | 19 ( 10.5 )          | 38 ( 21.5 )         | <.0001 |
| Hypoglycemics, N (%)                        | 3 ( 1.6 )         | 2 ( 1.4 )            | 4 ( 2.2 )             | 7 ( 3.9 )            | 15 ( 8.5 )          | 0.001  |
| Anti-hypertensives, N (%)                   | 7 ( 3.7 )         | 5 ( 3.4 )            | 8 ( 4.5 )             | 19 ( 10.5 )          | 28 ( 15.8 )         | <.0001 |

Table VI-4. Odds ratio and 95% CI for the association between metabolic syndrome and nucleos(t)ide reverse transcriptase duration in logistic regression

|        | 0 month | NRTI duration <12 month |                 | NRTI duration for 12-35month |                 | NRTI duration for 36-72 month |                 | NRTI duration $\geq$ 72 month |                 | P for trend |
|--------|---------|-------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------|
|        | OR      | OR                      | 95%CI           | OR                           | 95%CI           | OR                            | 95%CI           | OR                            | 95%CI           |             |
| Model1 | 1       | 0.75                    | ( 0.40 , 1.41 ) | 1.20                         | ( 0.68 , 2.10 ) | 1.50                          | ( 0.87 , 2.59 ) | 1.97                          | ( 1.14 , 3.39 ) | 0.0004      |
| Model2 | 1       | 0.75                    | ( 0.40 , 1.42 ) | 1.18                         | ( 0.67 , 2.08 ) | 1.46                          | ( 0.85 , 2.53 ) | 1.92                          | ( 1.11 , 3.31 ) | 0.0007      |
| Model3 | 1       | 0.76                    | ( 0.40 , 1.43 ) | 1.18                         | ( 0.67 , 2.09 ) | 1.43                          | ( 0.82 , 2.49 ) | 1.91                          | ( 1.11 , 3.30 ) | 0.0008      |
| Model4 | 1       | 0.87                    | ( 0.43 , 1.76 ) | 1.48                         | ( 0.78 , 2.81 ) | 1.82                          | ( 0.98 , 3.39 ) | 2.05                          | ( 1.01 , 4.16 ) | 0.006       |

Model1: Adjusted for age and gender

Model2: Adjusted for age, gender, smoking status

Model3: Adjusted for age, gender, smoking status, family history

Model4: Adjusted for age, gender, smoking status, family history, baseline CD4 and PVL

Table VII-1. Baseline characteristics of 877 patients by exposure to non-nucleoside reverse-transcriptase

| Variable                                      | N             | (%)   | without<br>NNRTI,<br>N= 430 | (%)     | with<br>NNRTI,<br>N=447 | (%)     | P       |        |
|---|---------------|-------|-----------------------------|---------|-------------------------|---------|---------|--------|
| Age, yr(SD)                                   |               |       | 36.4 (                      | 10.5 )  | 41.041 (                | 10.0 )  | <.0001  |        |
| Gender  | women         | 43 (  | 4.9 )                       | 16 (    | 3.7 )                   | 27 (    | 6.0 )   | 0.11   |
|   | men           | 834 ( | 95.1 )                      | 414 (   | 96.3 )                  | 420 (   | 94.0 )  |        |
| Smoking status                                | never         | 350 ( | 39.9 )                      | 172 (   | 40.0 )                  | 178 (   | 39.8 )  | 0.18   |
|   | past          | 234 ( | 26.7 )                      | 104 (   | 24.2 )                  | 130 (   | 29.1 )  |        |
|   | current       | 293 ( | 33.4 )                      | 154 (   | 35.8 )                  | 139 (   | 31.1 )  |        |
| Risk behavior                                 |               |       |                             |         |                         |         | <.0001  |        |
|   | MSM/<br>bisex | 660 ( | 75.3 )                      | 341 (   | 79.3 )                  | 319 (   | 71.4 )  |        |
|   | hetero        | 156 ( | 17.8 )                      | 49 (    | 11.4 )                  | 107 (   | 23.9 )  |        |
|   | IDU           | 47 (  | 5.4 )                       | 37 (    | 8.6 )                   | 10 (    | 2.2 )   |        |
|   | other         | 14 (  | 1.6 )                       | 3 (     | 0.7 )                   | 11 (    | 2.5 )   |        |
| Baseline CD4                                  | 843           |       |                             |         |                         |         | <.0001  |        |
|   | <200          | 428 ( | 50.8 )                      | 163 (   | 39.0 )                  | 265 (   | 62.4 )  |        |
|   | 200-499       | 304 ( | 36.1 )                      | 171 (   | 40.9 )                  | 133 (   | 31.3 )  |        |
|   | ≥ 500         | 111 ( | 13.2 )                      | 84 (    | 20.1 )                  | 27 (    | 6.4 )   |        |
| Family history of diabetes                    | 876           | 217 ( | 24.8 )                      | 96 (    | 22.3 )                  | 121 (   | 27.1 )  | 0.10   |
| Family history of coronary heart disease      | 876           | 141 ( | 16.1 )                      | 68 (    | 15.8 )                  | 73 (    | 16.4 )  | 0.82   |
| Family history of hypertension                | 876           | 396 ( | 45.2 )                      | 189 (   | 44.0 )                  | 207 (   | 46.4 )  | 0.46   |
| Waist circumference, mean (SD), cm            |               |       |                             | 81.7 (  | 9.0 )                   | 80.39 ( | 7.8 )   | 0.03   |
| Body mass index, mean (SD), Kg/m <sup>2</sup> |               |       |                             | 22.9 (  | 3.3 )                   | 22.0 (  | 2.9 )   | 0.0002 |
| Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg      |               |       |                             | 119.6 ( | 14.3 )                  | 120.5 ( | 16.5 )  | 0.37   |
| Diastolic blood pressure, mean (SD), mmHg     |               |       |                             | 76.0 (  | 10.6 )                  | 76.8 (  | 10.8 )  | 0.22   |
| Triglyceride, mean (SD), mg/dl                |               |       |                             | 180.4 ( | 162.7 )                 | 206.8 ( | 200.2 ) | 0.03   |
| Total cholesterol, mean (SD), mg/dl           |               |       |                             | 178.5 ( | 41.2 )                  | 190.7 ( | 42.9 )  | <.0001 |
| HDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl             |               |       |                             | 40.6 (  | 9.5 )                   | 43.8 (  | 12.0 )  | <.0001 |
| LDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl             |               |       |                             | 98.6 (  | 31.2 )                  | 101.9 ( | 32.9 )  | 0.16   |
| Fasting glucose, mean (SD), mg/dl             |               |       |                             | 94.1 (  | 25.4 )                  | 97.8 (  | 23.6 )  | 0.03   |
| PVL, mean (SD), log <sub>10</sub> copies/ml   |               |       |                             | 2.9 (   | 1.4 )                   | 2.1 (   | 1.0 )   | <.0001 |
| CD4, mean (SD), cells/μl                      |               |       |                             | 433.0 ( | 218.2 )                 | 480.1 ( | 250.8 ) | 0.003  |
| Metabolic syndrome                            | 803           | 210 ( | 26.2 )                      | 87 (    | 22.1 )                  | 123 (   | 30.0 )  | 0.01   |



Table VII-2. Odds ratio and 95% CI for the association between exposure to non-nucleoside reverse-transcriptase and the metabolic syndrome from multivariate analysis for selected variables

|        | OR     | 95% CI        |
|--------|--------|---------------|
| Model1 | 1.15 ( | 0.82 , 1.62 ) |
| Model2 | 1.18 ( | 0.84 , 1.65 ) |
| Model3 | 1.18 ( | 0.84 , 1.67 ) |
| Model4 | 1.08 ( | 0.74 , 1.60 ) |

Model1: Adjusted for age and gender

Model2: Adjusted for age, gender, smoking status

Model3: Adjusted for age, gender, smoking status, family history

Model4: Adjusted for age, gender, smoking status, family history, baseline CD4,PVL



Table VII-3. Characteristics of 877 HIV-infected patients by duration of non-nucleoside reverse-transcriptase

| Variable                                      | 0 month,<br>N=466 | <12 month,<br>N= 97 | 12-35 month,<br>N=101 | 36-71month,<br>N=108 | ≥ 72month,<br>N=105 | p           |             |
|---|-------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|-------------|-------------|
| Age,mean (SD)                                 | 36.5 ( 10.6 )     | 41.5 ( 10.8 )       | 39.6 ( 8.5 )          | 39.7 ( 9.7 )         | 44.5 ( 9.4 )        | <.0001      |             |
| Gender  | women, N (%)      | 20 ( 4.3 )          | 3 ( 3.1 )             | 8 ( 7.9 )            | 6 ( 5.6 )           | 0.51        |             |
|   | men, N (%)        | 446 ( 95.7 )        | 94 ( 96.9 )           | 93 ( 92.1 )          | 102 ( 94.4 )        |             | 99 ( 94.3 ) |
| Smoking status                                | never, N (%)      | 189 ( 40.6 )        | 39 ( 40.2 )           | 38 ( 37.6 )          | 51 ( 47.2 )         | 0.42        |             |
|   | past, N (%)       | 114 ( 24.5 )        | 36 ( 37.1 )           | 25 ( 24.8 )          | 23 ( 21.3 )         |             |             |
|   | current, N (%)    | 163 ( 35.0 )        | 22 ( 22.7 )           | 38 ( 37.6 )          | 34 ( 31.5 )         |             | 36 ( 34.3 ) |
| Risk behavior                                 |                   |                     |                       |                      |                     | <.0001      |             |
| MSM/ bisex, N (%)                             | MSM/ bisex, N (%) | 368 ( 79.0 )        | 69 ( 71.1 )           | 72 ( 71.3 )          | 86 ( 79.6 )         | 65 ( 61.9 ) |             |
|   | hetero, N (%)     | 55 ( 11.8 )         | 25 ( 25.8 )           | 19 ( 18.8 )          | 21 ( 19.4 )         | 36 ( 34.3 ) |             |
|   | IDU, N (%)        | 39 ( 8.4 )          | 2 ( 2.1 )             | 6 ( 5.9 )            | 0 ( 0.0 )           | 0 ( 0.0 )   |             |
|   | other, N (%)      | 4 ( 0.9 )           | 1 ( 1.0 )             | 4 ( 4.0 )            | 1 ( 0.9 )           | 4 ( 3.8 )   |             |
| Baseline CD4                                  | <200, N (%)       | 178 ( 39.3 )        | 63 ( 66.3 )           | 54 ( 57.5 )          | 61 ( 58.7 )         | 72 ( 74.2 ) | <.0001      |
|   | 200-499, N (%)    | 187 ( 41.3 )        | 28 ( 29.5 )           | 32 ( 34.0 )          | 35 ( 33.7 )         | 22 ( 22.7 ) |             |
|   | ≥ 500, N (%)      | 88 ( 19.4 )         | 4 ( 4.2 )             | 8 ( 8.5 )            | 8 ( 7.7 )           | 3 ( 3.1 )   |             |
| Height, mean (SD), cm                         | 170.2 ( 6.3 )     | 168.6 ( 6.2 )       | 169.6 ( 7.0 )         | 169.5 ( 7.2 )        | 167.4 ( 6.3 )       | 0.001       |             |
| Weight, mean (SD), Kg                         | 66.2 ( 10.9 )     | 62.1 ( 9.3 )        | 64.6 ( 9.3 )          | 63.3 ( 8.6 )         | 61.3 ( 10.2 )       | <.0001      |             |
| Body mass index, mean (SD), Kg/m <sup>2</sup> | 22.8 ( 3.3 )      | 21.9 ( 3.2 )        | 22.4 ( 2.9 )          | 22.0 ( 2.4 )         | 21.8 ( 3.0 )        | 0.002       |             |
| Waist circumference, mean (SD), cm            | 81.6 ( 8.9 )      | 80.2 ( 8.2 )        | 81.0 ( 7.96 )         | 80.9 ( 6.8 )         | 79.6 ( 8.2 )        | 0.21        |             |

Continued next page

Table VII-3. Characteristics of 877 HIV-infected patients by duration of non-nucleoside reverse-transcriptase (continued from previous page)

| Variable  | 0 month,<br>N=466 | <12 month,<br>N= 97 | 12-35 month,<br>N=101 | 36-71month,<br>N=108 | ≥ 72month,<br>N=105 | P      |
|---|-------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|--------|
| Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg        | 119.7 ( 14.5 )    | 119.7 ( 14.1 )      | 119.0 ( 16.0 )        | 121.2 ( 18.3 )       | 121.9 ( 17.4 )      | 0.60   |
| Diastolic blood pressure, mean (SD), mmHg       | 76.0 ( 10.6 )     | 77.0 ( 10.6 )       | 76.7 ( 10.8 )         | 76.4 ( 10.0 )        | 77.3 ( 12.0 )       | 0.80   |
| Triglyceride, mean (SD), mg/dl                  | 180.0 ( 160.6 )   | 208.3 ( 290.9 )     | 191.0 ( 136.1 )       | 236.4 ( 212.7 )      | 200.4 ( 149.3 )     | 0.06   |
| Total cholesterol, mean (SD), mg/dl             | 179.3 ( 41.6 )    | 179.5 ( 51.0 )      | 193.1 ( 37.6 )        | 195.1 ( 45.6 )       | 195.2 ( 33.6 )      | <.0001 |
| HDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl               | 40.9 ( 10.24 )    | 42.1 ( 12.3 )       | 44.8 ( 11.0 )         | 43.6 ( 12.4 )        | 44.6 ( 10.3 )       | 0.001  |
| LDL-cholesterol, mean (SD), mg/dl               | 98.8 ( 31.2 )     | 96.6 ( 38.5 )       | 102.1 ( 31.4 )        | 101.2 ( 32.6 )       | 107.4 ( 28.9 )      | 0.14   |
| Fasting glucose, mean (SD), mg/dl               | 94.1 ( 25.2 )     | 94.5 ( 18.3 )       | 98.2 ( 24.9 )         | 99.5 ( 29.6 )        | 99.7 ( 19.7 )       | 0.11   |
| Family history of diabetes, N (%)               | 106 ( 22.8 )      | 22 ( 22.7 )         | 27 ( 27.0 )           | 33 ( 30.6 )          | 29 ( 27.6 )         | 0.42   |
| Family history of hypertension, N (%)           | 205 ( 44.0 )      | 40 ( 41.2 )         | 42 ( 42.0 )           | 57 ( 52.8 )          | 52 ( 49.5 )         | 0.33   |
| Family history of coronary heart disease, N (%) | 67 ( 14.4 )       | 14 ( 14.4 )         | 23 ( 23.0 )           | 19 ( 17.6 )          | 18 ( 17.1 )         | 0.29   |
| CD4, mean (SD), cells/ $\mu$ l                  | 439.7 ( 222.0 )   | 353.5 ( 218.2 )     | 420.6 ( 205.6 )       | 537.3 ( 240.5 )      | 581.8 ( 267.6 )     | <.0001 |
| PVL,mean (SD), log <sub>10</sub> copies/ml      | 2.86 ( 1.35 )     | 2.38 ( 1.12 )       | 2.02 ( 0.95 )         | 1.94 ( 0.82 )        | 1.81 ( 0.63 )       | <.0001 |
| Metabolic syndrome, N (%)                       | 95 ( 22.2 )       | 20 ( 22.5 )         | 27 ( 30.7 )           | 29 ( 29.0 )          | 39 ( 39.8 )         | 0.005  |
| Lipid-lowering agents, N (%)                    | 19 ( 4.1 )        | 4 ( 4.1 )           | 10 ( 9.9 )            | 19 ( 17.6 )          | 21 ( 20.0 )         | <.0001 |
| Hypoglycemics, N (%)                            | 11 ( 2.4 )        | 3 ( 3.1 )           | 3 ( 3.0 )             | 6 ( 5.6 )            | 8 ( 7.6 )           | <.0001 |
| Anti-hypertensives, N (%)                       | 21 ( 4.5 )        | 5 ( 5.2 )           | 11 ( 10.9 )           | 12 ( 11.1 )          | 18 ( 17.1 )         | <.0001 |

Table VII-4. Odds ratio and 95% CI for the association between metabolic syndrome and non-nucleoside reverse-transcriptase duration in logistic regression

|        | 0 month | NNRTI duration<br><12 month |                 | NNRTI duration<br>for 12-35 month |                 | NNRTI duration<br>for 36-71 month |                 | NNRTI duration<br>≥ 72 month |                 | P for trend |
|--------|---------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|-------------|
|        | OR      | OR                          | 95%CI           | OR                                | 95%CI           | OR                                | 95%CI           | OR                           | 95%CI           |             |
| Model1 | 1       | 0.71                        | ( 0.39 , 1.27 ) | 1.36                              | ( 0.80 , 2.32 ) | 1.23                              | ( 0.73 , 2.05 ) | 1.50                         | ( 0.91 , 2.46 ) | 0.05        |
| Model2 | 1       | 0.74                        | ( 0.41 , 1.34 ) | 1.36                              | ( 0.80 , 2.31 ) | 1.23                              | ( 0.73 , 2.05 ) | 1.51                         | ( 0.92 , 2.48 ) | 0.05        |
| Model3 | 1       | 0.77                        | ( 0.43 , 1.39 ) | 1.37                              | ( 0.80 , 2.34 ) | 1.17                              | ( 0.70 , 1.98 ) | 1.52                         | ( 0.92 , 2.50 ) | 0.06        |
| Model4 | 1       | 0.78                        | ( 0.40 , 1.49 ) | 1.31                              | ( 0.71 , 2.41 ) | 1.09                              | ( 0.60 , 1.98 ) | 1.66                         | ( 0.88 , 3.14 ) | 0.09        |

Model1: Adjusted for age gender

Model2: Adjusted for age, gender, smoking status

Model3: Adjusted for age, gender, smoking status, family history

Model4: Adjusted for age, gender, smoking status, family history, baseline CD4 and PVL

Table VIII-1. According to the changes mean ratios of HDL: total cholesterol at different antiretroviral therapy duration

| Variable | HDL/T-CHO |       |           |       |             |       |             |       |           |       | p for trend |
|----------|-----------|-------|-----------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-----------|-------|-------------|
|          | 0 month   |       | <12 month |       | 12-35 month |       | 36-71 month |       | ≥72 month |       |             |
|          | Mean      | SE    | Mean      | SE    | Mean        | SE    | Mean        | SE    | Mean      | SE    |             |
| HAART    | 0.240     | 0.005 | 0.239     | 0.005 | 0.235       | 0.005 | 0.235       | 0.005 | 0.224     | 0.004 | 0.009       |
| PI       | 0.241     | 0.003 | 0.238     | 0.005 | 0.225       | 0.005 | 0.220       | 0.006 | 0.224     | 0.009 | 0.003       |
| NRTI     | 0.239     | 0.004 | 0.239     | 0.005 | 0.234       | 0.005 | 0.237       | 0.005 | 0.223     | 0.005 | 0.014       |
| NNRTI    | 0.234     | 0.003 | 0.242     | 0.006 | 0.238       | 0.006 | 0.230       | 0.006 | 0.230     | 0.006 | 0.288       |

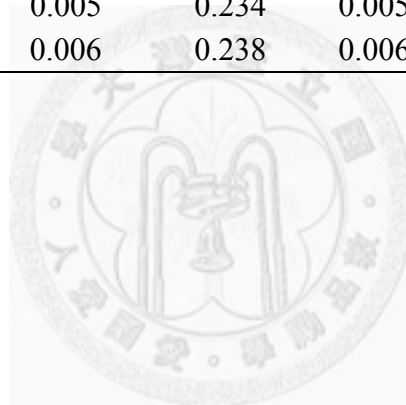


Table VIII-2. According to the changes mean ratios of total cholesterol : HDL at different antiretroviral therapy duration

| Variable | T-CHO/HDL |       |           |       |             |       |             |       |           |       | p for trend |
|----------|-----------|-------|-----------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-----------|-------|-------------|
|          | 0 month   |       | <12 month |       | 12-35 month |       | 36-71 month |       | ≥72 month |       |             |
|          | Mean      | SE    | Mean      | SE    | Mean        | SE    | Mean        | SE    | Mean      | SE    |             |
| HAART    | 4.380     | 0.097 | 4.454     | 0.105 | 4.570       | 0.098 | 4.589       | 0.097 | 4.676     | 0.095 | 0.030       |
| PI       | 4.370     | 0.065 | 4.523     | 0.100 | 4.776       | 0.100 | 4.751       | 0.133 | 4.745     | 0.196 | 0.006       |
| NRTI     | 4.395     | 0.096 | 4.448     | 0.106 | 4.585       | 0.098 | 4.557       | 0.097 | 4.694     | 0.096 | 0.030       |
| NNRTI    | 4.552     | 0.061 | 4.449     | 0.131 | 4.464       | 0.132 | 4.629       | 0.127 | 4.536     | 0.128 | 0.818       |

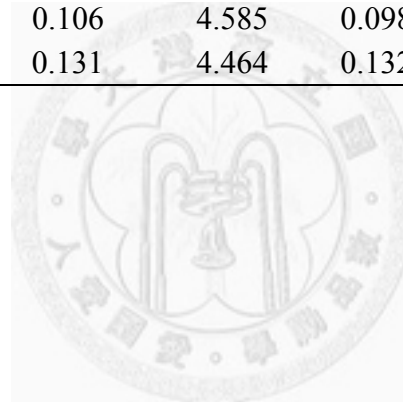


Table IX-1. Univariate analyses of individual antiretroviral drugs and the metabolic syndrome

| Variable   | N   | (%)      | without<br>MetS N=593 | (%)      | with MetS<br>N=210 | (%)      | P      |
|------------|-----|----------|-----------------------|----------|--------------------|----------|--------|
| Kaletra    | 227 | ( 28.3 ) | 168                   | ( 28.3 ) | 59                 | ( 28.1 ) | 0.95   |
| Atazanavir | 236 | ( 29.4 ) | 161                   | ( 27.2 ) | 75                 | ( 35.7 ) | 0.02   |
| Stavudine  | 207 | ( 25.8 ) | 123                   | ( 20.7 ) | 84                 | ( 40.0 ) | <.0001 |
| Lamivudine | 287 | ( 35.7 ) | 183                   | ( 30.9 ) | 104                | ( 49.5 ) | <.0001 |
| Kivexa     | 332 | ( 41.3 ) | 242                   | ( 40.8 ) | 90                 | ( 42.9 ) | 0.60   |
| Efavirenz  | 361 | ( 45.0 ) | 252                   | ( 42.5 ) | 109                | ( 51.9 ) | 0.02   |
| Nevirapine | 87  | ( 10.8 ) | 66                    | ( 11.1 ) | 21                 | ( 10.0 ) | 0.65   |

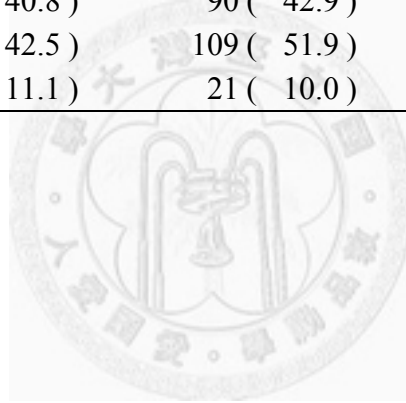


Table IX-2. Odds ratio and 95% CI for the association between metabolic syndrome and individual antiretroviral drugs in logistic regression

|            | Model1 |               | Model2 |               | Model3 |               | Model4 |               |
|------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|
|            | OR     | 95%CI         | OR     | 95%CI         | OR     | 95%CI         | OR     | 95%CI         |
| Atazanavir | 1.41 ( | 0.95 , 2.10 ) | 1.43 ( | 0.96 , 2.14 ) | 1.41 ( | 0.95 , 2.11 ) | 1.61 ( | 1.02 , 2.54 ) |
| Kaletra    | 0.93 ( | 0.63 , 1.37 ) | 0.93 ( | 0.63 , 1.37 ) | 0.93 ( | 0.63 , 1.38 ) | 0.95 ( | 0.60 , 1.48 ) |
| Stavudine  | 1.94 ( | 1.08 , 3.47 ) | 1.93 ( | 1.07 , 3.45 ) | 1.90 ( | 1.06 , 3.42 ) | 1.51 ( | 0.75 , 3.02 ) |
| Lamivudine | 0.95 ( | 0.54 , 1.69 ) | 0.94 ( | 0.53 , 1.67 ) | 0.95 ( | 0.53 , 1.68 ) | 0.99 ( | 0.52 , 1.89 ) |
| Kivexa     | 0.81 ( | 0.56 , 1.18 ) | 0.80 ( | 0.55 , 1.17 ) | 0.82 ( | 0.56 , 1.20 ) | 0.79 ( | 0.51 , 1.23 ) |
| Nevirapine | 0.69 ( | 0.40 , 1.21 ) | 0.72 ( | 0.41 , 1.26 ) | 0.70 ( | 0.40 , 1.24 ) | 0.56 ( | 0.27 , 1.16 ) |
| Efavirenz  | 1.00 ( | 0.68 , 1.47 ) | 1.02 ( | 0.70 , 1.50 ) | 1.04 ( | 0.71 , 1.53 ) | 1.13 ( | 0.73 , 1.74 ) |

Model1: Adjusted for age gender

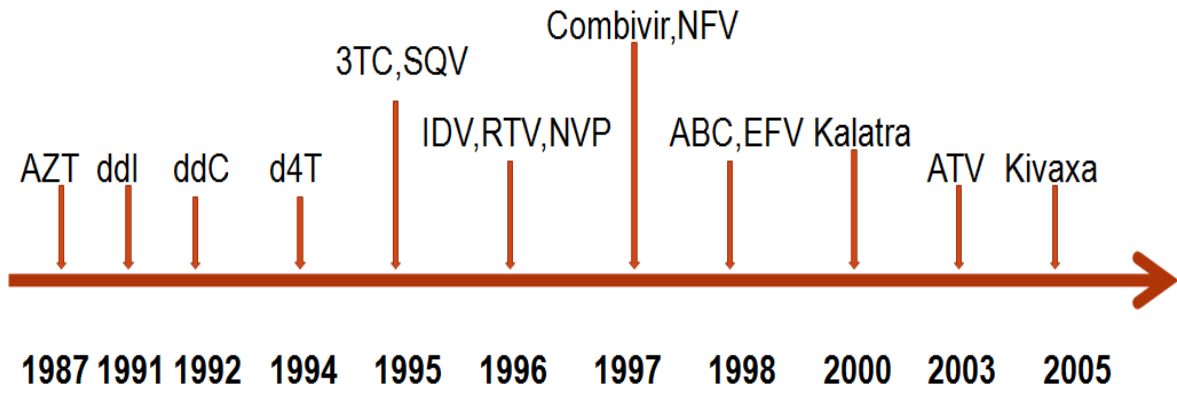
Model2: Adjusted for age, gender, smoking status

Model3: Adjusted for age, gender, smoking status, family history

Model4: Adjusted for age, gender, smoking status, family history, baseline CD4 and PVL



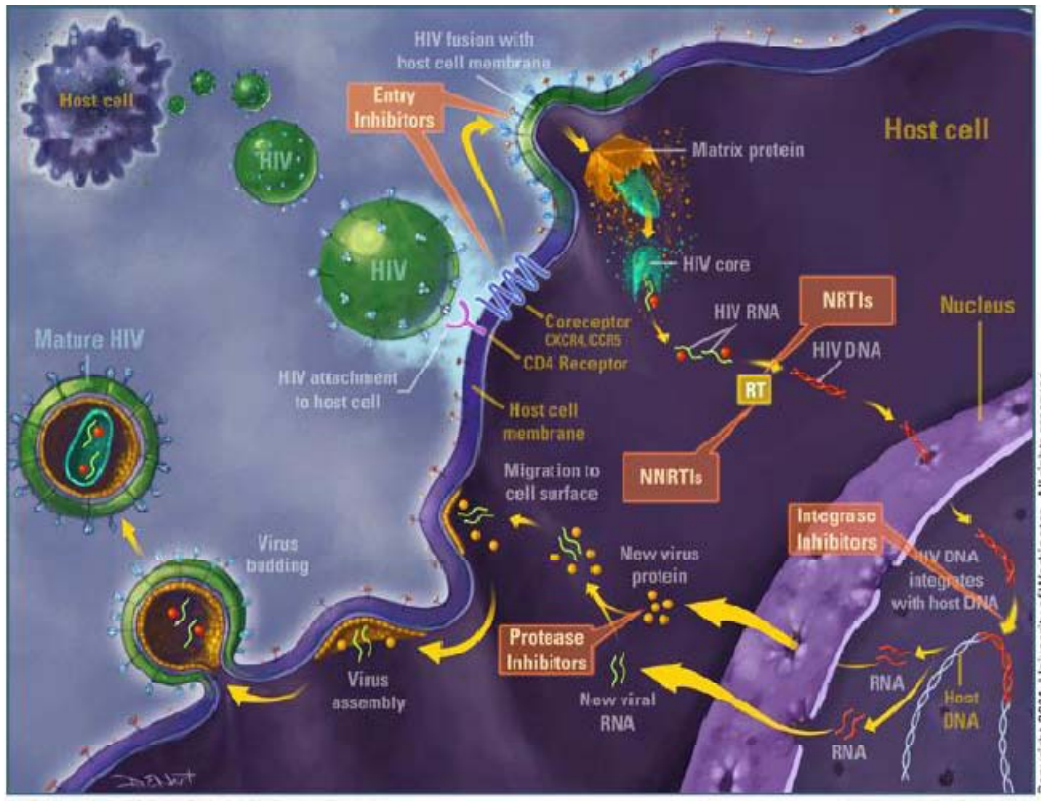
Figure I -1. The time line approval of antiretroviral agaits



FDA, 2009. USA/DHHS, 2008

Figure I -2. Life cycle of HIV with sites of action of antiretroviral agents

**Figure 2.** Potential Points of Intervention in HIV Life Cycle



HIV Web Study ([www.HIVwebstudy.org](http://www.HIVwebstudy.org))

Supported by HRSA

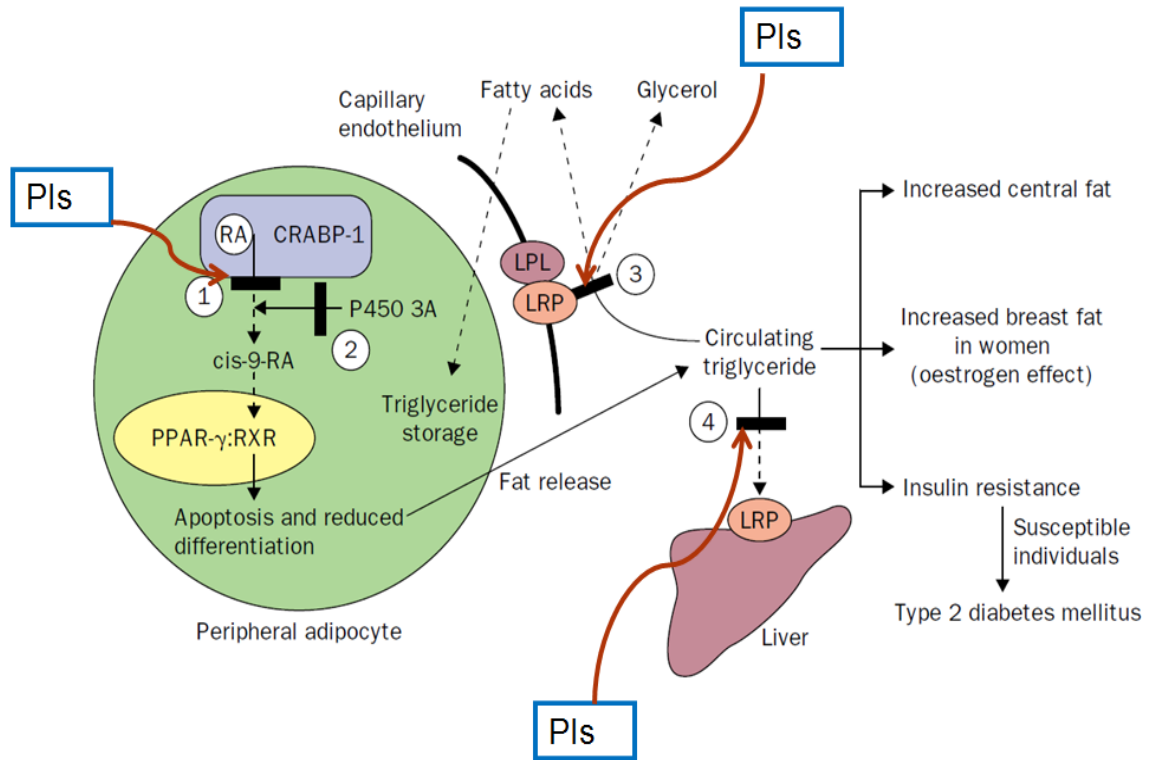
**Abbreviations:** NRTIs = nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

This illustration shows the major sites for potential intervention in the HIV life cycle.

HIV Web Study, 2009

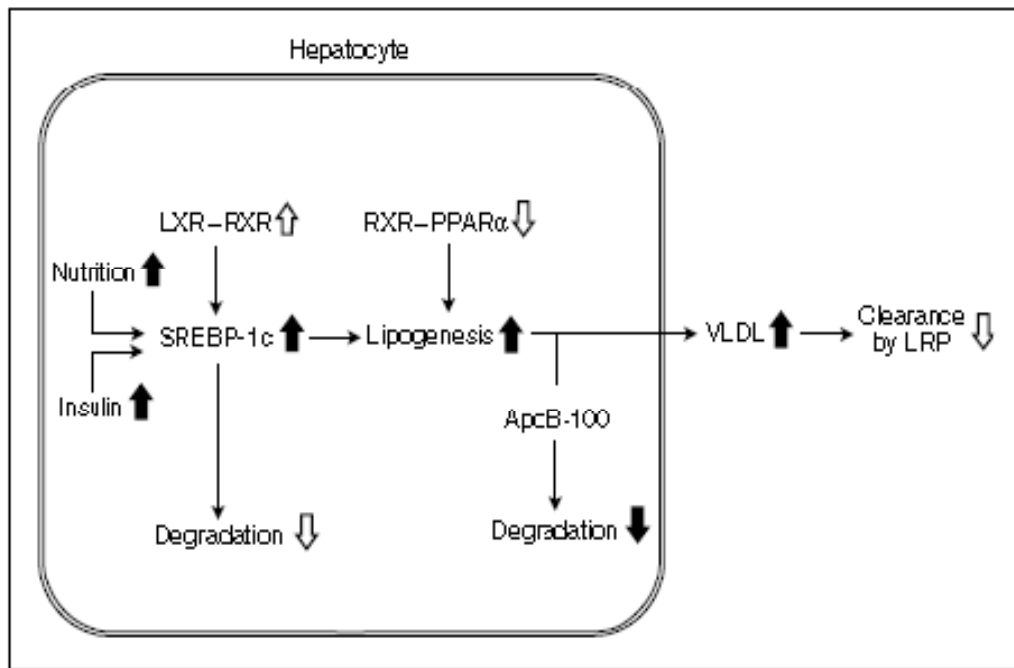


Figure I -3. The mechanism of HIV protease-inhibitor-induced hyperlipidaemia



Carr A, et al. *Lancet*. 1998; 1881-1883

Figure I -4. The mechanism of fat metabolism in the hepatocytes



Mooser V, *Curr Opin Lipidol.* 2001;313-319.

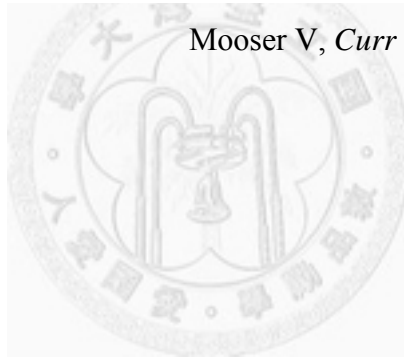
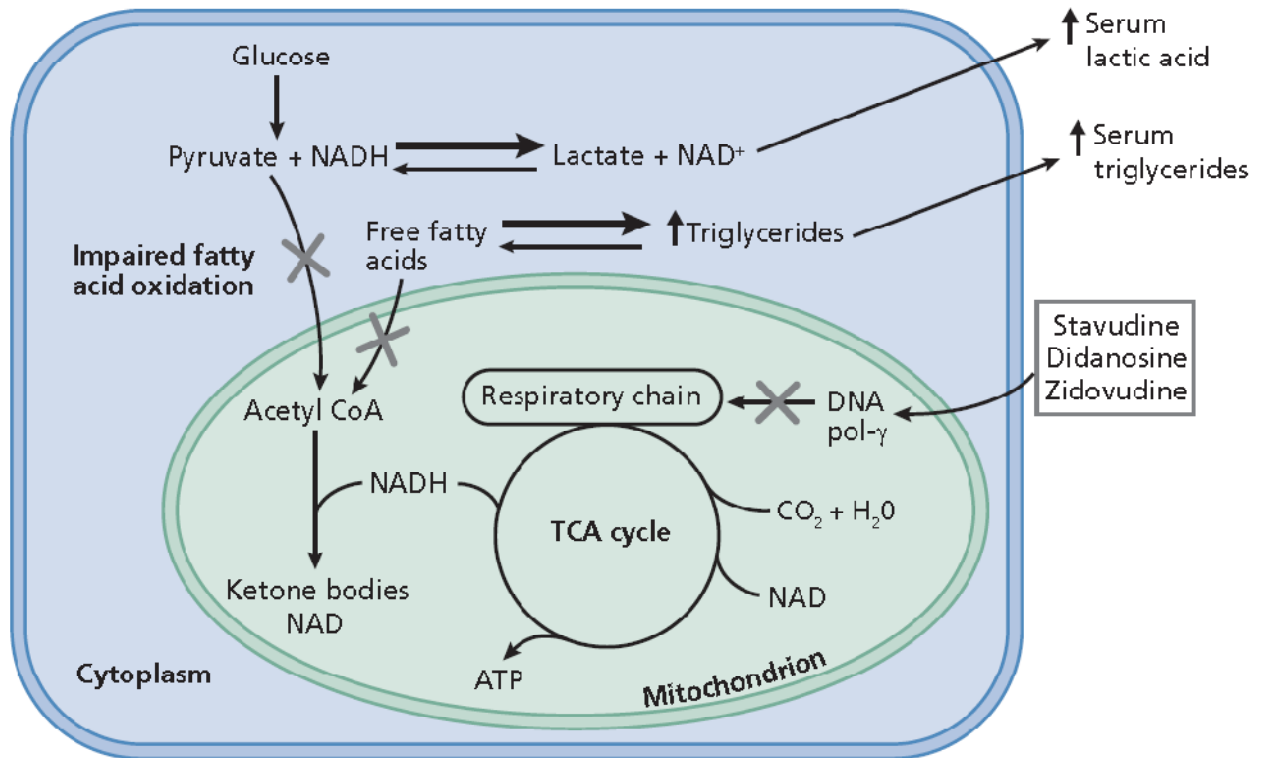


Figure I -5. The mechanism of NRTI causing mitochondrial toxicity and hyperlipidaemia



Sattler FR. *Top HIV Med.* 2008; 127-133.

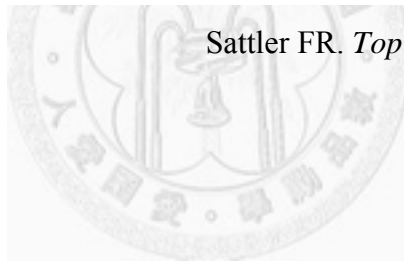


Figure II -1. Study design and data collection

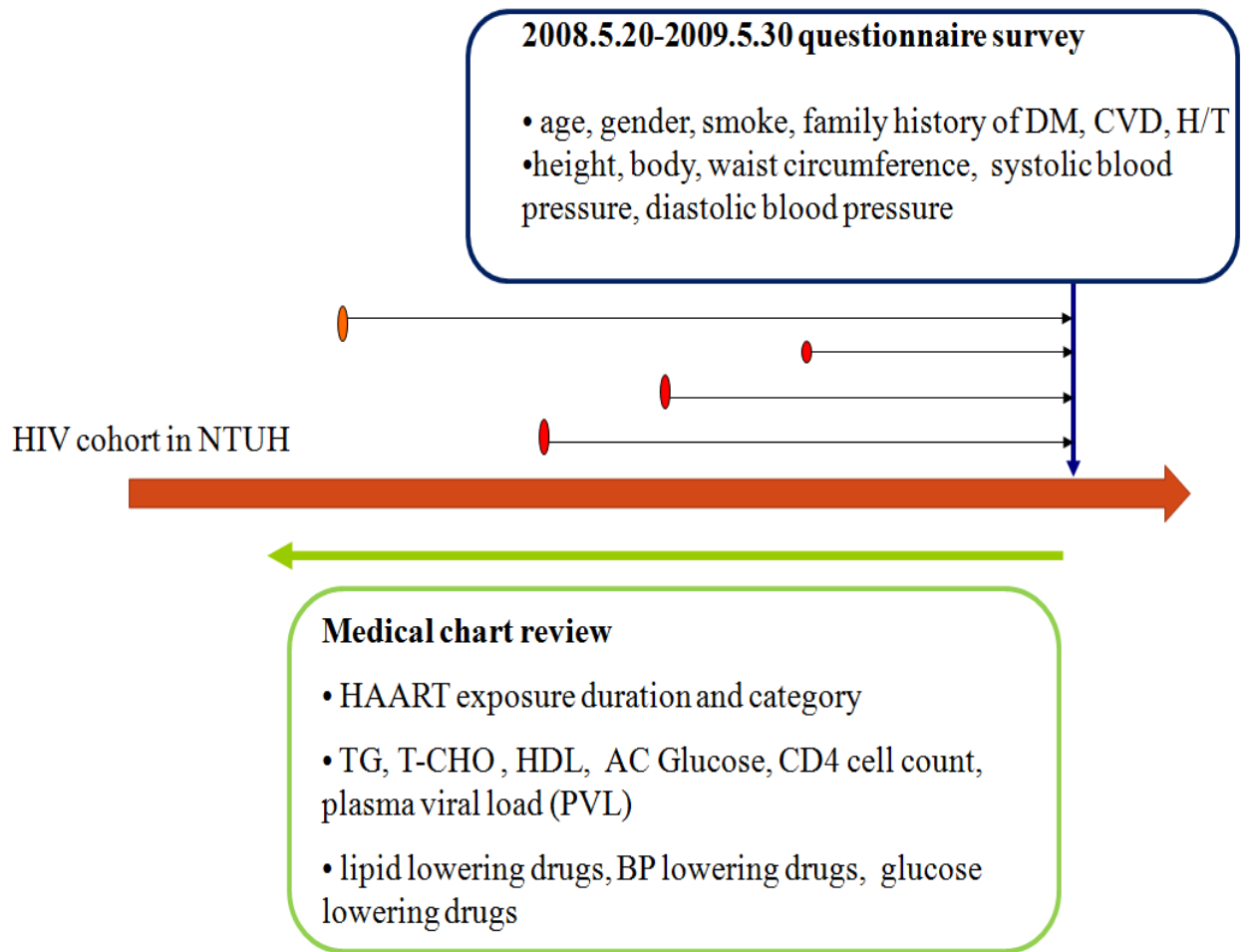


Figure II -2. Flow chart of the study

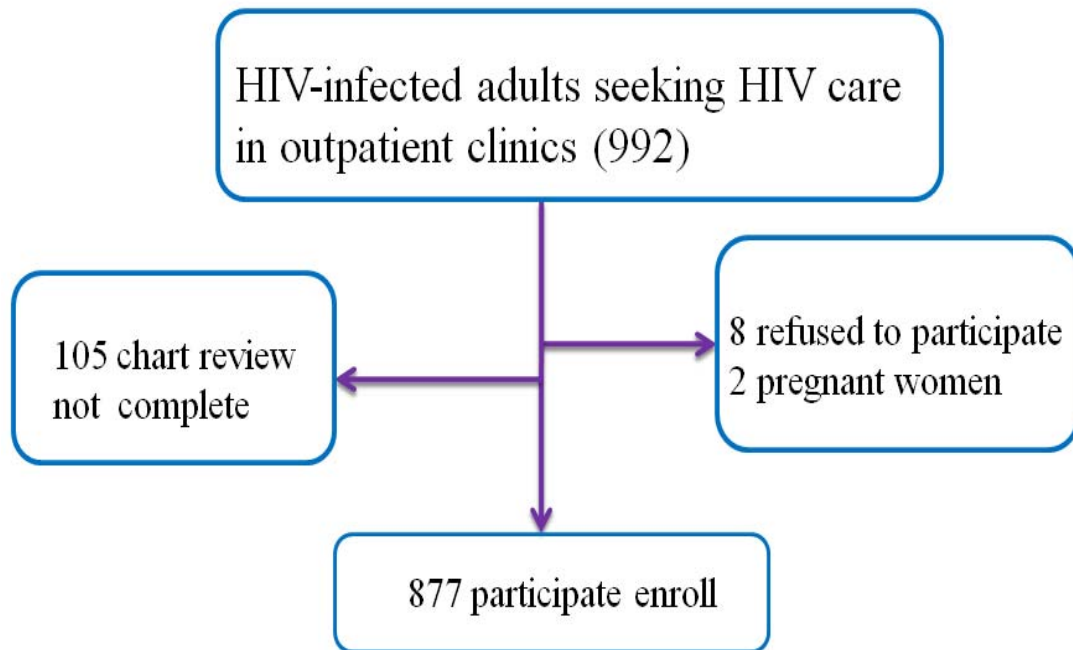


Figure II -3. Sample size and power plot

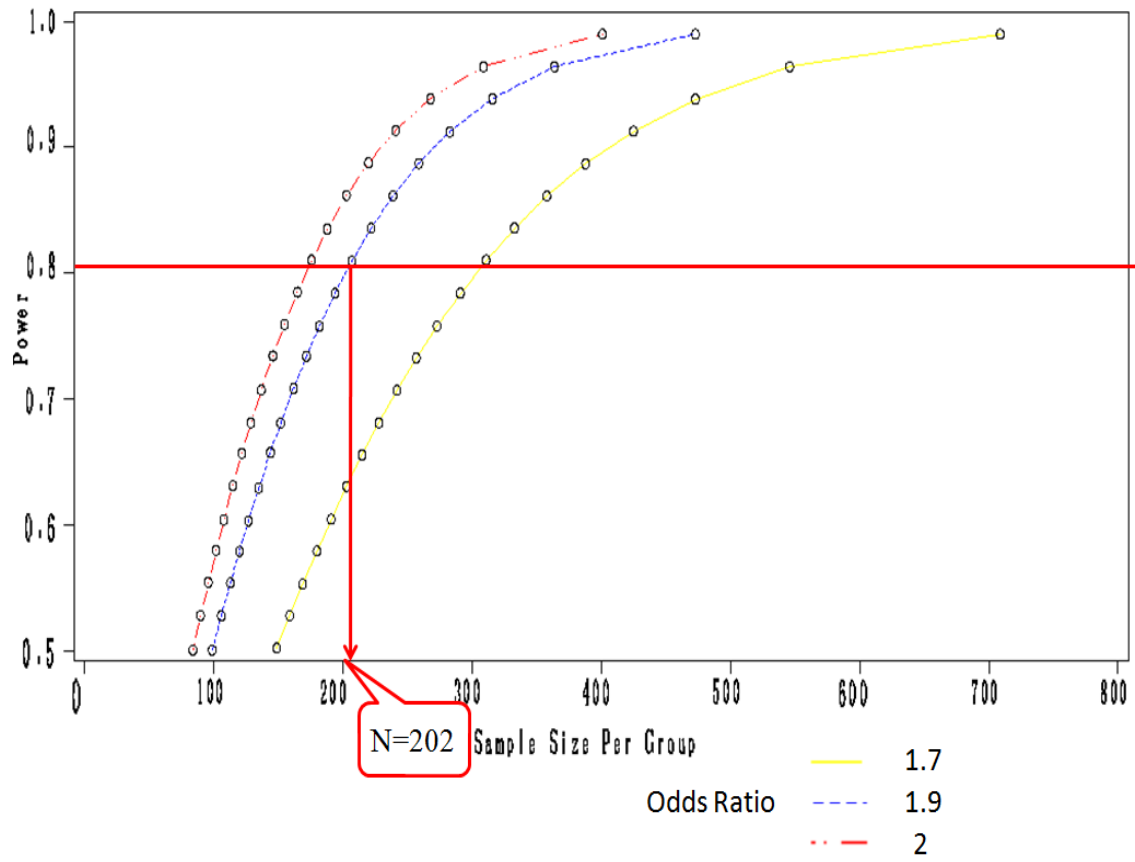




Figure III-1. Mean serum triglyceride levels in 877 observed HIV-infected patients receiving HAART

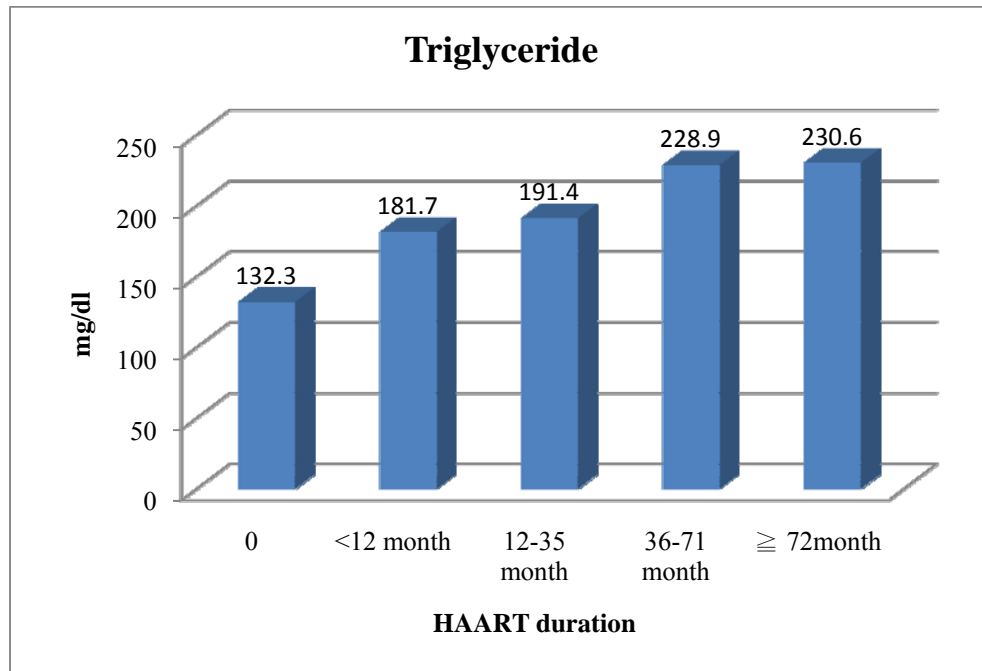


Figure III-2. Mean serum total cholesterol levels in 877 observed HIV-infected patients receiving HAART

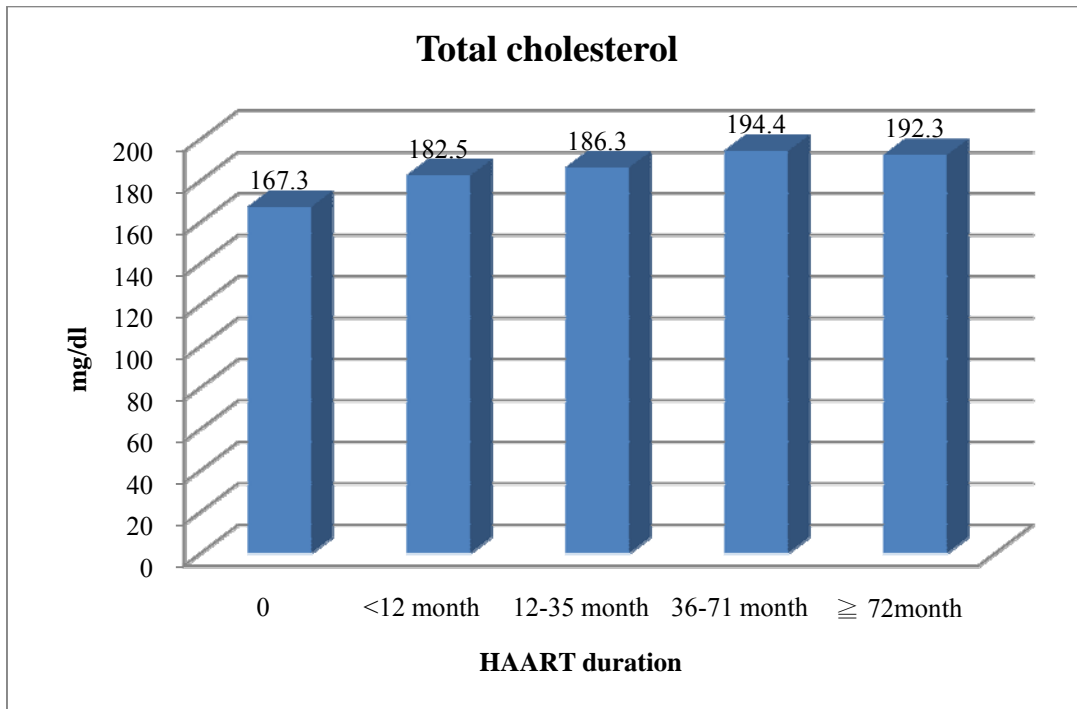


Figure III-3. Mean systolic blood pressure in 877 observed HIV-infected patients receiving HAART

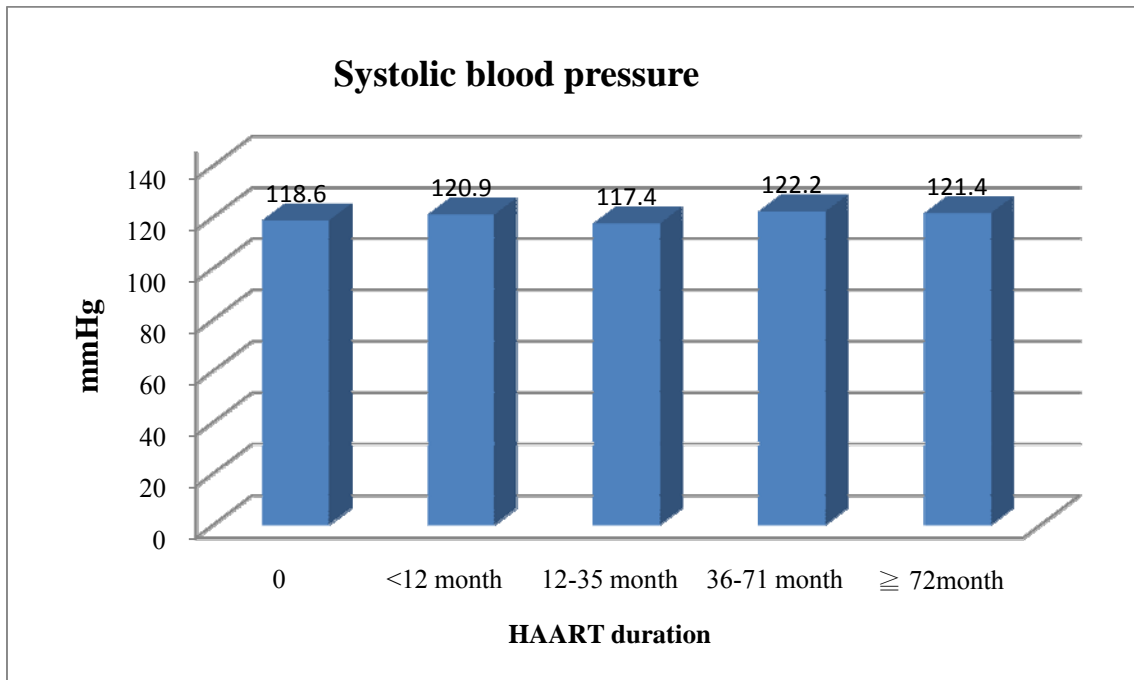


Figure III -4. Mean diastolic blood pressure in 877 observed HIV-infected patients receiving HAART

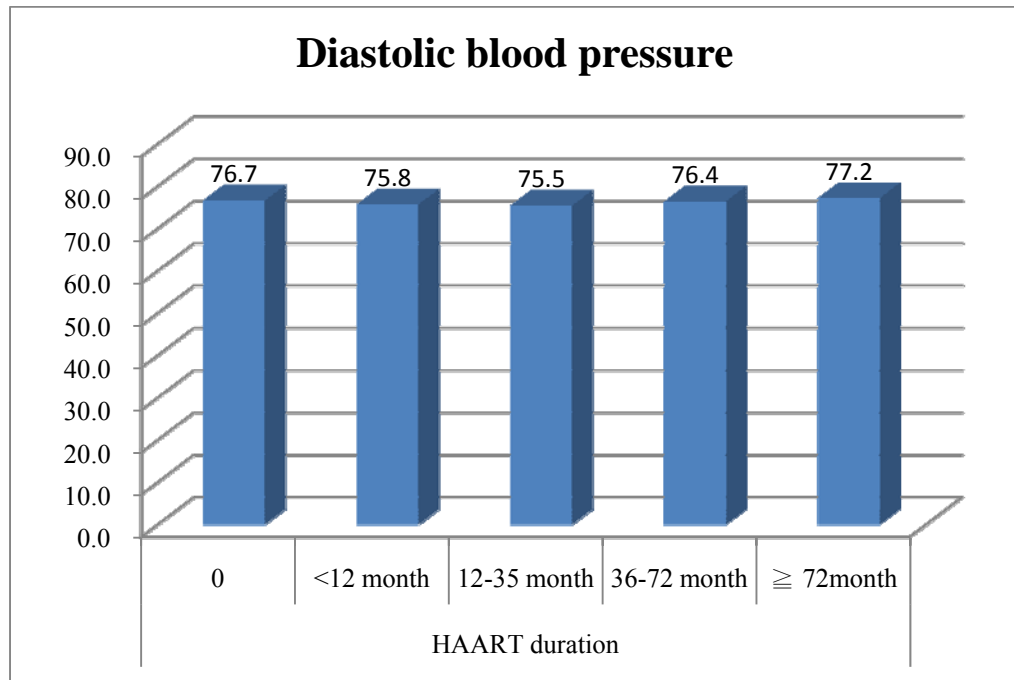


Figure III -5. Mean serum fasting glucose levels in 877 observed HIV-infected patients receiving HAART

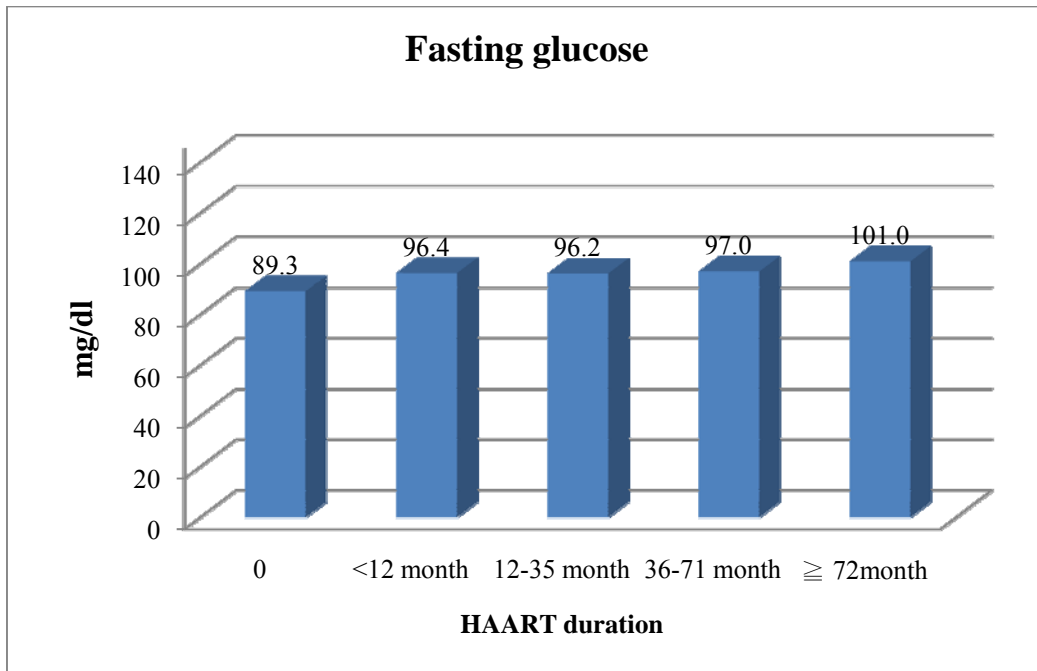


Figure III -6. Mean serum triglyceride, total cholesterol, HDL, LDL, glucose in 877 HIV-infected patients during receiving HAART

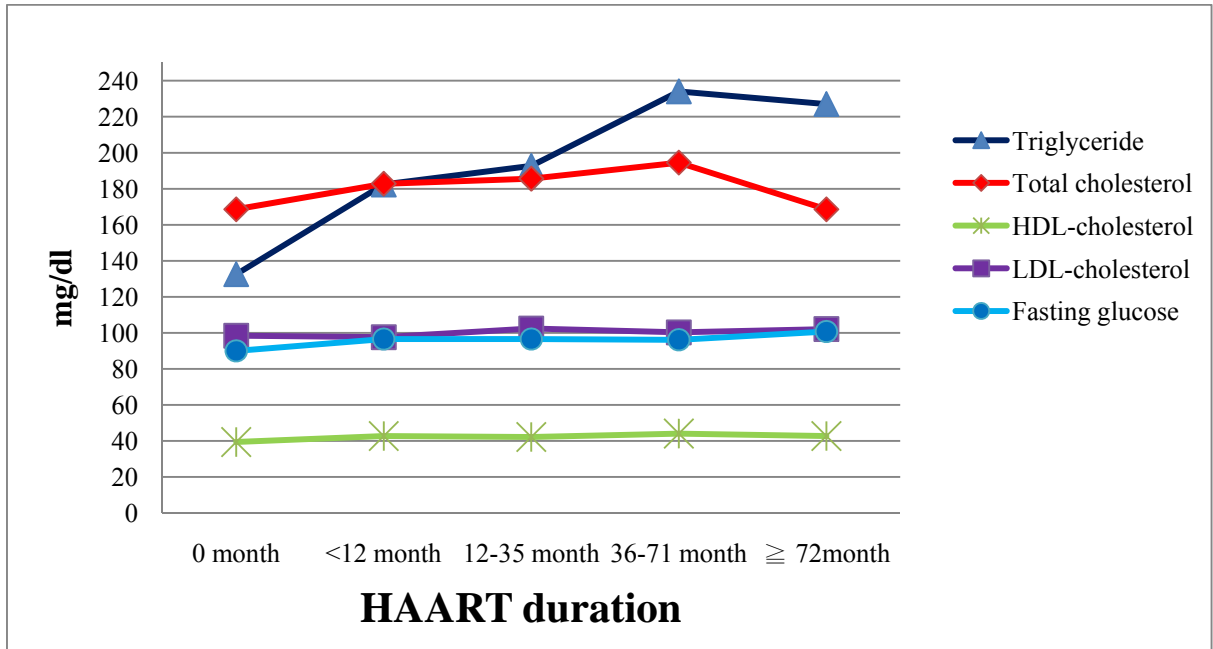


Figure III-7. Proportion with metabolic syndrome in 877 observed HIV-infected patients receiving HAART

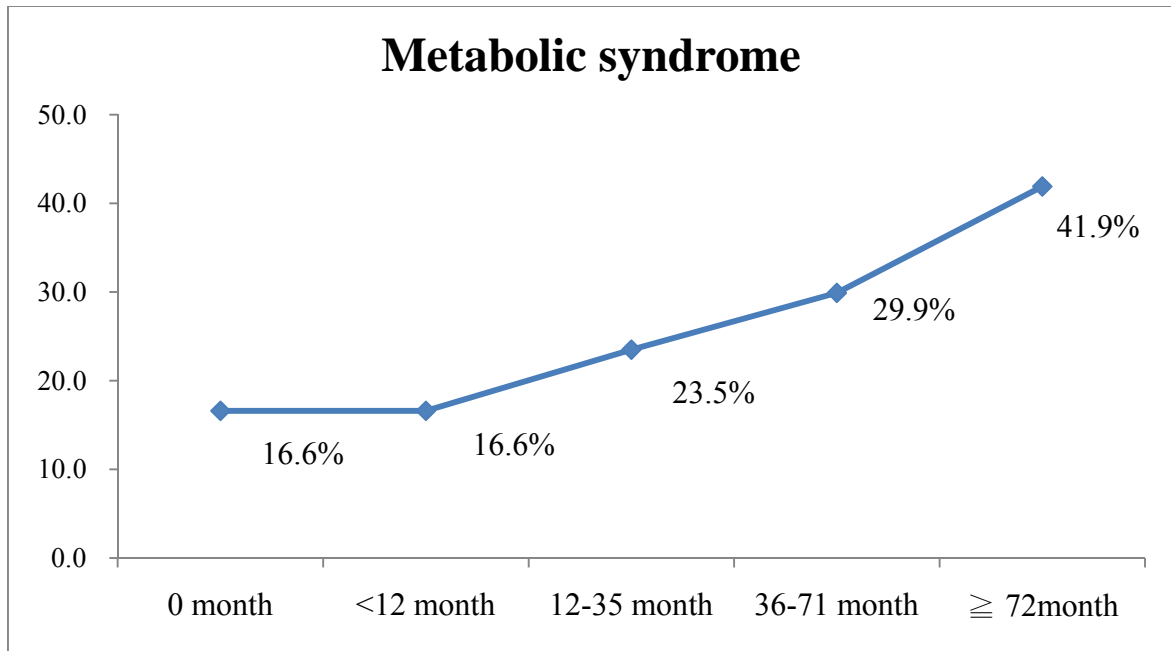


Figure IV-1. Odds ratio and 95%CI for the association between HAART duration and metabolic syndrome

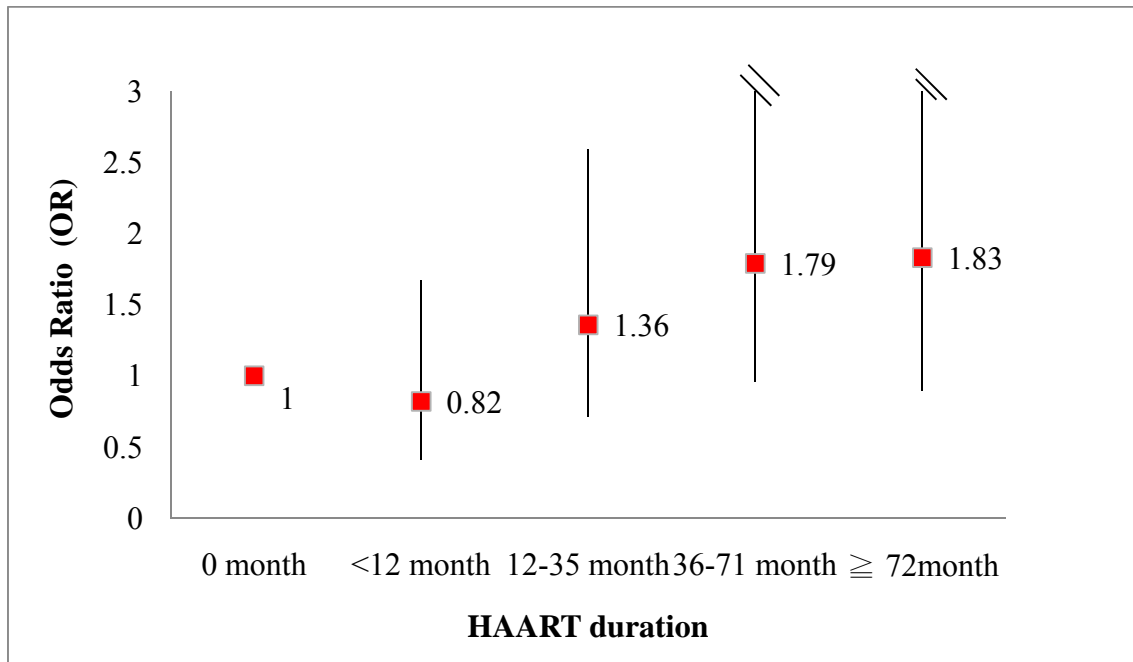




Figure V-1. Odds ratio and 95%CI for the association between PI duration and metabolic syndrome

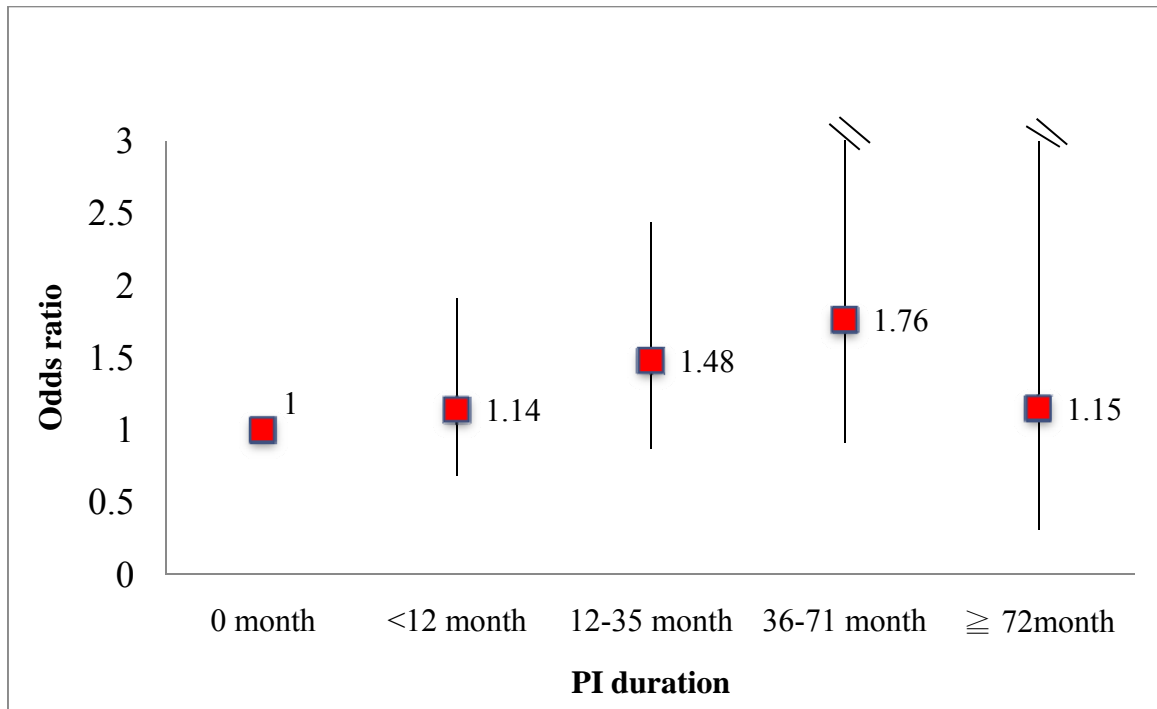


Figure VI-1. Odds ratio and 95%CI for the association between NRTI duration and metabolic syndrome

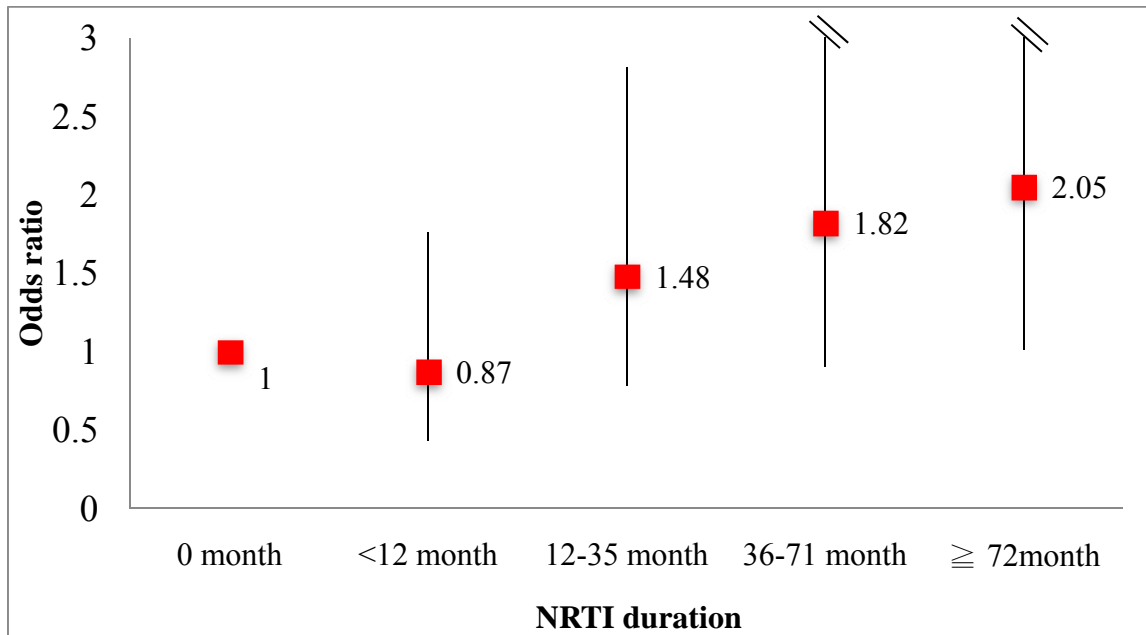


Figure VII-1. Odds ratio and 95%CI for the association between NNRTI duration and metabolic syndrome

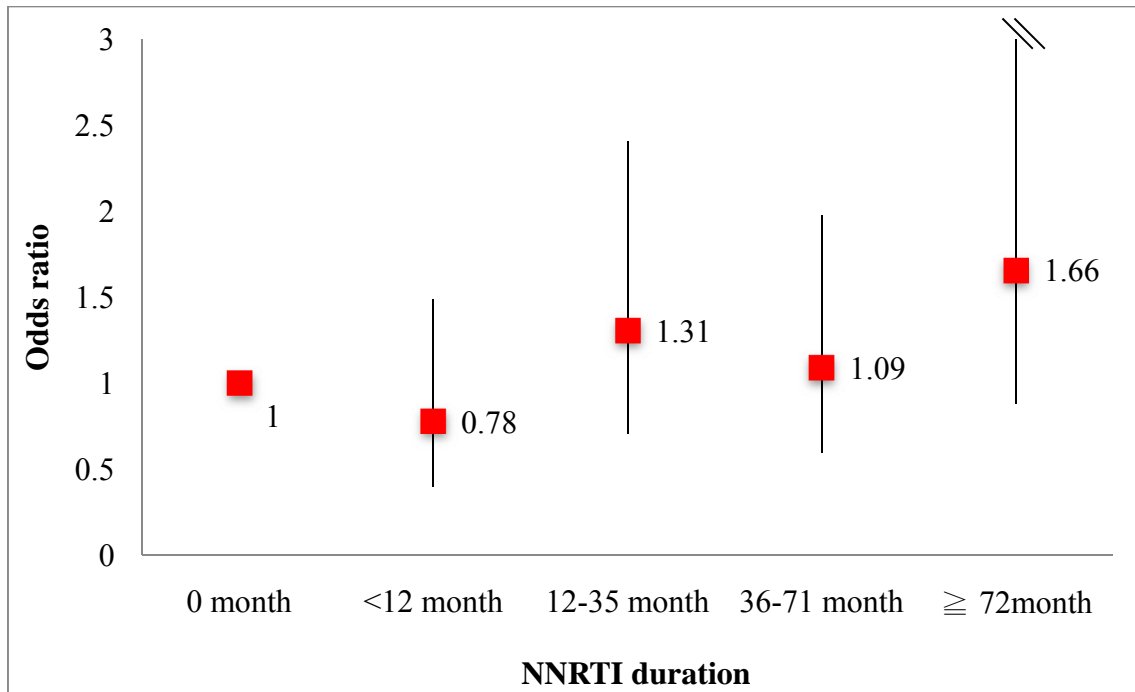


Figure VIII-1. According to the changes mean ratios of HDL: total cholesterol at different antiretroviral therapy duration

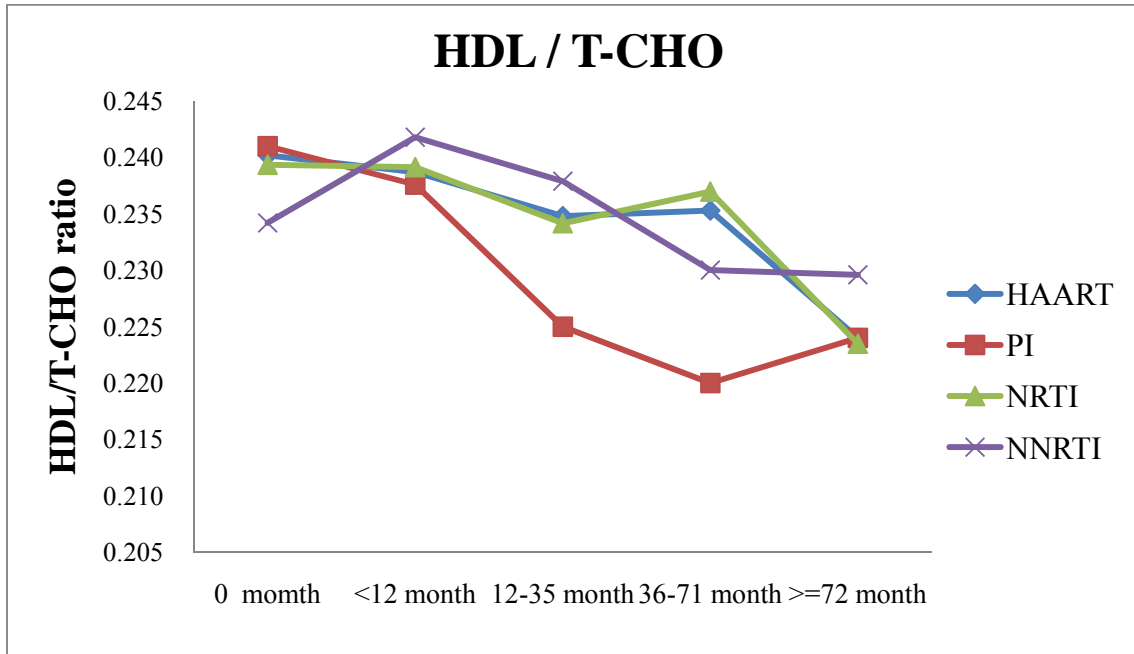


Figure VIII-2. According to the changes mean ratios of total cholesterol : HDL at different antiretroviral therapy duration

