

# 德宏傣族景颇族自治州 HIV 感染者抗病毒治疗后新发糖尿病及影响因素分析

叶润华<sup>1</sup> 张韵秋<sup>2</sup> 曹东冬<sup>3</sup> 时允<sup>4</sup> 肖桂芳<sup>5</sup> 李品银<sup>6</sup> 许元武<sup>7</sup> 魏华<sup>8</sup>  
孙进廷<sup>9</sup> 杨跃诚<sup>1</sup> 唐仁海<sup>1</sup> 王继宝<sup>1</sup> 何纳<sup>2</sup> 丁盈盈<sup>2</sup> 段松<sup>1</sup>

<sup>1</sup>德宏傣族景颇族自治州疾病预防控制中心,芒市 678400;<sup>2</sup>复旦大学公共卫生学院流行病学教研室/公共卫生安全教育部重点实验室,上海 200032;<sup>3</sup>德宏傣族景颇族自治州人民医院,芒市 678400;<sup>4</sup>德宏傣族景颇族自治州芒市人民医院,芒市 678400;<sup>5</sup>德宏傣族景颇族自治州中医院,芒市 678400;<sup>6</sup>德宏傣族景颇族自治州瑞丽市民族医院,瑞丽 678600;<sup>7</sup>德宏傣族景颇族自治州陇川县人民医院,陇川 678700;<sup>8</sup>德宏傣族景颇族自治州盈江县人民医院,盈江 679300;<sup>9</sup>德宏傣族景颇族自治州梁河县人民医院,梁河 679200  
叶润华和张韵秋对本文有同等贡献

通信作者:丁盈盈,Email:dinggy@fudan.edu.cn;段松,Email:dhduansong@sina.com.cn

**【摘要】** 目的 分析德宏傣族景颇族自治州(德宏州)HIV 感染者启动抗病毒治疗(ART)后新发糖尿病及影响因素、随访血糖变化趋势及死亡风险。方法 资料来源于中国疾病预防控制中心信息系统,采用回顾性队列研究方法,纳入 2004–2020 年启动 ART 的 HIV 感染者为研究对象。采用 Cox 比例风险回归模型分析研究对象的糖尿病新发率及影响因素,采用混合线性效应模型分析其 FPG 变化趋势,预测基线不同糖代谢状态者随访 FPG 值。采用 SAS 9.4 软件进行统计学分析。结果 在 8 763 例研究对象中,基线糖尿病患者 331 例,未患糖尿病患者占 96.2%(8 432/8 763),新发糖尿病的发病密度为 2.31/1 000 人年。Cox 比例风险回归模型多因素分析结果显示,HIV 感染者启动 ART 后新发糖尿病的危险因素包括 30–59 岁、基线 BMI $\geq$ 24.0 kg/m<sup>2</sup>、基线 ART 方案含依非韦伦(EFV)和基线空腹血糖受损(IFG)。混合效应模型分析结果显示,ART 后 HIV 感染者 FPG 值与 ART 时长、年龄、基线 FPG 呈正相关。基线和随访均患糖尿病的 HIV 感染者死亡风险显著增高。结论 2004–2020 年德宏州 HIV 感染者启动 ART 后,在老龄、超重、基线 ART 方案使用 EFV 和 IFG 的 HIV 感染者中,糖尿病发病风险较高,应重点监测 HIV 感染者 FPG 情况,加强随访和糖尿病的科学防治。

**【关键词】** 艾滋病病毒; 新发糖尿病; 影响因素

**基金项目:** 国家科技重大专项(2018ZX10715006-001,2018ZX10721102-004);国家重点研发计划(2022YFC2304901)

## Incidence of diabetes and influencing factors in HIV-infected individuals after antiretroviral therapy in Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture

Ye Runhua<sup>1</sup>, Zhang Yunqiu<sup>2</sup>, Cao Dongdong<sup>3</sup>, Shi Yun<sup>4</sup>, Xiao Guifang<sup>5</sup>, Li Pinyin<sup>6</sup>, Xu Yuanwu<sup>7</sup>, Wei Hua<sup>8</sup>, Sun Jinting<sup>9</sup>, Yang Yuecheng<sup>1</sup>, Tang Renhai<sup>1</sup>, Wang Jibao<sup>1</sup>, He Na<sup>2</sup>, Ding Yingying<sup>2</sup>, Duan Song<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Mangshi 678400, China; <sup>2</sup>Department of Epidemiology, Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20230817-00075

收稿日期 2023-08-17 本文编辑 斗智

引用格式:叶润华,张韵秋,曹东冬,等.德宏傣族景颇族自治州 HIV 感染者抗病毒治疗后新发糖尿病及影响因素分析[J].中华流行病学杂志,2024,45(3):358-364. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20230817-00075.

Ye RH, Zhang YQ, Cao DD, et al. Incidence of diabetes and influencing factors in HIV-infected individuals after antiretroviral therapy in Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture[J]. Chin J Epidemiol, 2024, 45(3):358-364. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20230817-00075.



Education, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; <sup>3</sup>Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture People's Hospital, Mangshi 678400, China; <sup>4</sup>Mangshi People's Hospital of Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture, Mangshi 678400, China; <sup>5</sup>Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture Hospital of Traditional Chinese Medicine, Mangshi 678400, China; <sup>6</sup>Ruili City People's Hospital of Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture, Ruili 678600, China; <sup>7</sup>Longchuan County People's Hospital of Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture, Longchuan 678700, China; <sup>8</sup>Yingjiang County People's Hospital of Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture, Yingjiang 679300, China; <sup>9</sup>Lianghe County People's Hospital of Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture, Lianghe 679200, China

Ye Runhua and Zhang Yunqiu contributed equally to the article

Corresponding authors: Ding Yingying, Email: dingyy@fudan.edu.cn; Duan Song, Email: dhduansong@sina.com.cn

**【Abstract】 Objective** To understand the incidence of diabetes and influencing factors, the trend of FPG change and risk for mortality in HIV-infected individuals after antiretroviral therapy (ART) in Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture (Dehong). **Methods** The HIV/AIDS treatment database was collected from China Information System for Disease Control and Prevention. This retrospective cohort study was conducted in HIV-infected individuals with access to ART in Dehong during 2004-2020. The Cox proportional hazard regression model was used to analyze the incidence density of diabetes, the influencing factors and risk for mortality in HIV-infected individuals with access to ART, mixed linear effects model was used to analyze the trend of FPG change and predict FPG in those with different glucose metabolic status at baseline survey. Statistical analysis was performed using software SAS 9.4. **Results** A total of 8 763 HIV-infected individuals were included, in whom 8 432 (96.2%) had no diabetes, 331 had diabetes. The incidence density of diabetes was 2.31/1 000 person years. Multivariate Cox proportional hazard regression analysis revealed that 30- 59 years old, BMI  $\geq 24.0$  kg/m<sup>2</sup>, Efavirenz (EFV) based initial treatment regimen and impaired fasting glucose (IFG) at baseline survey were significantly and positively associated with incidence of diabetes. Mixed effect model revealed that FPG was positively correlated with the duration of ART, age and baseline FPG. Suffering from diabetes was a risk factor for mortality in HIV-infected individuals both at baseline survey and during follow-up. **Conclusions** The risk for diabetes increased in HIV-infected individuals who were 30-59 years old, baseline BMI  $\geq 24.0$  kg/m<sup>2</sup>, received EFV based initial treatment, and IFG in HIV-infected individuals after antiretroviral therapy in Dehong, 2004-2020. It is important to pay close attention to their blood glucose, and patients with high blood glucose should receive treatment as early as possible.

**【Key words】** HIV; Incidence of diabetes; Influencing factors

**Fund programs:** National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10715006-001, 2018ZX10721102-004); National Key Research and Development Program of China (2022YFC2304901)

抗病毒治疗(ART)普及以来, HIV感染相关疾病的发病率和死亡率明显下降, 但非艾滋病慢性病负担逐渐加重<sup>[1]</sup>。国内外研究显示, HIV感染者中糖尿病的负担加重, 且其发生糖尿病的相对风险较未感染人群高<sup>[2-4]</sup>。我国德宏傣族景颇族自治州(德宏州)的纵向队列亦发现, HIV感染者糖尿病发病率较高, 与HIV载量及依非韦伦(EFV)的使用呈正相关<sup>[5]</sup>。国外研究显示, 空腹血糖受损(IFG)的HIV感染者糖尿病的发病风险高于正常血糖者<sup>[6]</sup>。利用血糖的动态分析, 可直观地观察到血糖变化趋势, 有利于早期血糖监测, 为新发糖尿病提供预警。本研究利用HIV感染者启动ART的队列研究, 获得启动ART后的FPG情况, 分析ART后糖尿病新发率及其影响因素, 随访FPG变化趋势及死

亡风险, 为进一步做好HIV感染者的糖尿病防治提供参考依据。

## 对象与方法

1. 研究对象: 从中国疾病预防控制中心信息系统ART信息系统下载德宏州ART数据库。纳入标准: ①年龄 $\geq 18$ 岁; ②2004-2020年接受ART $\geq 6$ 个月; ③随访FPG检测次数 $\geq 2$ 次。排除标准: 基线CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞(CD4)计数缺失者, 基线FPG资料缺失者。本研究已通过复旦大学公共卫生学院伦理委员会的审查(批准文号: IRB#2019-01-0727)。

2. 研究方法: 采用回顾性队列研究方法, 收集研究对象社会人口学特征, HIV感染相关特征(确

证感染时间、感染途径、启动 ART 时间等)、CD4 计数和 FPG 值等基线及随访信息。启动 ART 时点为队列起点,观察截止日期为 2021 年 6 月 30 日。观察终点为新发糖尿病,截尾事件为研究对象失访、死亡或观察截止时未新发糖尿病。

### 3. 相关定义:

(1)糖代谢分类:①正常血糖:静脉血浆 FPG 值 $<6.1$  mmol/L;②IFG:静脉血浆 FPG 值范围为 $6.1\sim 7.0$  mmol/L;③糖尿病:静脉血浆 FPG 值 $\geq 7.0$  mmol/L;④BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ ):低体重( $<18.5$ ),正常体重( $18.5\sim 23.9$ ),超重/肥胖( $\geq 24.0$ );⑤TG 升高: TG $\geq 1.7$  mmol/L;⑥TC 升高: TC $\geq 5.2$  mmol/L。

(2)新发糖尿病:启动 ART 前 FPG 值 $<7.0$  mmol/L,随访期间连续 2 次 FPG 值 $\geq 7.0$  mmol/L。①新发糖尿病时点:发生观察终点事件,即末次被诊断为糖尿病的时点与上一次 FPG 值检测时点的中间时点;②新发糖尿病的观察时间:新发糖尿病时点与启动 ART 时点的时间差;③未新发糖尿病的观察时间:末次 FPG 检测时点与启动 ART 时点的时间差。观察时间均以人年表示。

4. 统计学分析:采用 SAS 9.4 软件进行统计学分析。采用 $\chi^2$ 检验比较分类变量差异,采用方差分析比较连续变量差异。采用 Cox 比例风险回归模型分析基线无糖尿病的 HIV 感染者 ART 后新发糖尿病的影响因素和不同糖代谢状态的死亡风险。以每次随访 FPG 值为因变量,基线 FPG、ART 时长(年)为自变量,调控潜在混杂因素年龄、BMI、基线 ART 方案构建混合效应模型分析 FPG 变化趋势,预测基线不同糖代谢状态者随访 FPG 值,单因素分析筛选有统计学意义的自变量纳入多因素分析,纳入标准为 0.10。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 结 果

1. 基本特征:排除基线资料 CD4 计数缺失者 1 012 例和 FPG 值缺失者 2 100 例,纳入研究对象共 8 763 例,以男性(60.3%)、30~44 岁年龄组(53.8%)和 2011~2015 年启动 ART 者(52.4%)为主,基线 BMI $<18.5$   $\text{kg}/\text{m}^2$ 者占 56.2%,基线 CD4 计数 $<200$  个/ $\mu\text{l}$ 者占 37.8%(表 1)。性别、年龄、婚姻状况、启动 ART 时间、基线 BMI、合并 HCV 感染、WHO 临床分期、CD4 计数、TG 及 TC 水平、ART 方案含齐多夫定、含 EFV 的 HIV 感染者糖代谢状态分布差异有统计学意义。见表 1。基线糖尿病患者 331 例,未患

糖尿病患者占 96.2%(8 432/8 763)。

2. 基线未患糖尿病 HIV 感染者新发糖尿病的发病密度:在基线未患糖尿病患者 8 432 例中,共随访 64 016.24 人年,随访时长  $M(Q_1, Q_3)$  为 7.70(4.39, 10.47)年,共 148 例新发糖尿病患者,发病密度为 2.31/1 000 人年。新发糖尿病患者随访时长  $M(Q_1, Q_3)$  为 6.42(3.41, 9.05)年。新发糖尿病患者发病年龄( $44.59\pm 10.45$ )岁,至随访结束时的未患糖尿病者年龄( $46.71\pm 8.81$ )岁( $P=0.014$ )。

3. 基线未患糖尿病者的新发糖尿病影响因素:单因素 Cox 比例风险回归模型分析结果显示,新发糖尿病的影响因素有年龄、性别、BMI、感染途径、基线 WHO 临床分期、基线 CD4 计数、基线 TG 水平、基线 ART 方案含 EFV、基线糖代谢状态。多因素 Cox 比例风险回归模型分析考虑到共线性及数据缺失,未纳入基线 WHO 临床分期、基线 TC 升高和合并 HCV 感染,结果显示,HIV 感染者启动 ART 后新发糖尿病的危险因素有 30~59 岁年龄组、基线 BMI $\geq 24.0$   $\text{kg}/\text{m}^2$ 、基线 ART 方案含 EFV、基线 IFG。相比于 18~29 岁年龄组、BMI $<18.5$   $\text{kg}/\text{m}^2$ 、基线 ART 方案不含 EFV 和基线 FPG 正常者,30~59 岁组、BMI $\geq 24.0$   $\text{kg}/\text{m}^2$ 、基线 ART 方案含 EFV 组和基线 IFG 的 HIV 感染者启动 ART 后新发糖尿病的风险较高。见表 2。

4. HIV 感染者 ART 随访 FPG 变化趋势:混合效应模型结果显示,随着 ART 时间的增长,随访预测 FPG 值呈缓慢增长趋势( $\beta=0.02$ , 95%CI: 0.00~0.04,  $P<0.001$ )。HIV 感染者的随访预测 FPG 值与基线 FPG 值和年龄均呈正相关( $\beta=0.17$ , 95%CI: 0.11~0.23,  $P<0.001$ ;  $\beta=0.01$ , 95%CI: 0.00~0.02,  $P=0.006$ )。据基线不同糖代谢状态分层,就基线 FPG 值正常者而言,随访 FPG 值呈缓慢上升趋势;就基线 IFG 而言,随访 FPG 值呈极缓慢下降趋势。就基线糖尿病患者而言,随访 FPG 在 ART 1 年后达最高点,随访呈下降趋势,其变化速度较快。见图 1。

5. 基线和随访不同糖代谢状态 HIV 感染者死亡风险:基线和随访均未患糖尿病者的死亡率和 HIV 相关死亡率最低,分别为 1.63/100 人年、0.53/100 人年,基线和随访均患糖尿病者的死亡率最高(6.68/100 人年),基线糖尿病随访未患糖尿病者的 HIV 相关死亡率最高(1.07/100 人年)。与基线和随访均未患糖尿病者相比,基线和随访均患糖尿病患者死亡风险显著增高(aHR=2.95, 95%CI: 1.53~5.70)。随访新发糖尿病患者和基线糖尿病而随访无

表 1 2004–2020 年德宏傣族景颇族自治州 HIV 感染者启动抗病毒治疗(ART)后不同糖代谢状态

变 量	合计 (n=8 763)	糖代谢状态			$\chi^2$ 值	P 值
		正常血糖(n=7 983)	空腹血糖受损(n=539)	糖尿病(n=331)		
性别					37.29	<0.001
男	5 287(60.3)	4 681(59.3)	365(67.7)	241(72.8)		
女	3 476(39.7)	3 212(40.7)	174(32.3)	90(27.2)		
年龄组(岁)					196.61	<0.001
18~	2 253(25.7)	2 148(27.2)	79(14.7)	26(7.9)		
30~	4 711(53.8)	4 256(53.9)	292(54.2)	163(49.2)		
45~	1 524(17.4)	1 264(16.0)	142(26.3)	118(35.6)		
60~85	275(3.1)	225(2.9)	26(4.8)	24(7.3)		
婚姻状况 <sup>a</sup>					17.57	0.002
未婚	1 450(16.6)	1 331(16.9)	83(15.4)	36(10.9)		
已婚/同居	5 972(68.2)	5 387(68.3)	359(66.6)	226(68.5)		
离异/丧偶	1 330(15.2)	1 165(14.8)	97(18.0)	68(20.6)		
传播途径					5.11	0.078
静脉吸毒	2 186(25.0)	1 943(24.6)	155(28.8)	88(26.6)		
其他	6 577(75.0)	5 950(75.4)	384(71.2)	243(73.4)		
启动 ART 时间(年)					30.67	<0.001
2004–2010	2 620(29.9)	2 425(30.7)	127(23.6)	68(20.5)		
2011–2015	4 594(52.4)	4 098(51.9)	312(57.9)	184(55.6)		
2016–2020	1 549(17.7)	1 370(17.4)	100(18.5)	79(23.9)		
基线 BMI(kg/m <sup>2</sup> )					27.39	<0.001
<18.5	4 921(56.2)	4 481(56.8)	263(48.8)	177(53.5)		
18.5~	3 045(34.7)	2 728(34.5)	211(39.2)	106(32.0)		
≥24.0	797(9.1)	684(8.7)	65(12.0)	48(14.5)		
近 1 年肺结核病史 <sup>a</sup>					2.25	0.325
有	342(4.1)	301(4.0)	24(4.7)	17(5.6)		
无	7 917(95.9)	7 144(96.0)	488(95.3)	285(94.4)		
合并 HCV 感染 <sup>a</sup>					7.36	0.025
有	1 293(23.1)	1 132(22.6)	98(27.4)	63(27.9)		
无	4 296(76.9)	3 874(77.4)	259(72.6)	163(72.1)		
WHO 临床分期 <sup>a</sup>					21.71	0.001
I 期	3 492(40.2)	3 127(39.9)	236(44.0)	129(39.2)		
II 期	1 578(18.1)	1 390(17.8)	104(19.4)	84(25.5)		
III 期	2 499(28.7)	2 275(29.0)	143(26.6)	81(24.6)		
IV 期	1 131(13.0)	1 042(13.3)	54(10.0)	35(10.7)		
基线 CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数(个/ $\mu$ l)					14.10	0.007
<200	3 314(37.8)	3 008(38.1)	173(32.1)	133(40.2)		
200~	3 079(35.1)	2 784(35.3)	187(34.7)	108(32.6)		
≥350	2 370(27.1)	2 101(26.6)	179(33.2)	90(27.2)		
TG(mmol/L) <sup>a</sup>					13.00	0.002
<1.7	4 071(69.0)	3 660(69.7)	255(64.4)	156(60.9)		
≥1.7	1 830(31.0)	1 589(30.3)	141(35.6)	100(39.1)		
TC(mmol/L) <sup>a</sup>					31.48	<0.001
<5.2	5 303(90.0)	4 758(90.8)	333(84.5)	212(82.8)		
≥5.2	588(10.0)	483(9.2)	61(15.5)	44(17.2)		
基线 ART 方案 <sup>a</sup>						
蛋白酶抑制剂					2.05	0.358
有	667(7.6)	611(7.8)	36(6.7)	20(6.0)		
无	8 073(92.4)	7 260(92.2)	502(93.3)	311(94.0)		
齐多夫定					8.75	0.013
有	3 383(38.7)	3 077(39.1)	203(37.7)	103(31.1)		
无	5 357(61.3)	4 794(60.9)	335(62.3)	228(68.9)		
依非韦伦					30.72	<0.001
有	4 445(50.9)	3 927(49.9)	313(58.2)	205(61.9)		
无	4 295(49.1)	3 944(50.1)	225(41.8)	126(38.1)		

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%);<sup>a</sup>数据有缺失

表 2 2004-2020 年德宏傣族景颇族自治州 HIV 感染者启动抗病毒治疗后新发糖尿病影响因素分析

变 量	新发病例数	随访时间 (人年)	发病密度 (/1 000 人年)	单因素分析		多因素分析	
				HR 值(95%CI)	P 值	aHR 值(95%CI)	P 值
年龄组(岁)							
18~	20	18 059.22	1.11	1.00		1.00	
30~	88	34 946.57	2.52	2.34(1.44~3.81)	<0.001	2.08(1.27~3.40)	0.004
45~	37	9 487.14	3.90	3.84(2.22~6.61)	<0.001	3.16(1.81~5.02)	<0.001
60~85	3	1 523.31	1.97	2.04(0.61~6.89)	0.249	1.73(0.51~5.86)	0.383
性别							
男	100	36 614.38	2.73	1.00		1.00	
女	48	27 401.85	1.75	0.62(0.44~0.87)	0.006	0.73(0.50~1.08)	0.119
BMI(kg/m <sup>2</sup> )							
<18.5	89	41 744.64	2.13	1.00		1.00	
18.5~	36	18 195.61	1.98	1.16(0.78~1.73)	0.453	1.03(0.68~1.55)	0.900
≥24.0	23	4 075.99	5.64	3.52(2.20~5.64)	<0.001	2.87(1.75~4.70)	<0.001
感染途径							
注射吸毒	45	15 122.77	2.98	1.00		1.00	
其他	103	48 893.47	2.11	0.68(0.48~0.97)	0.032	0.78(0.52~1.17)	0.239
基线 WHO 临床分期 <sup>a</sup>							
I 期	61	21 451.34	2.84	1.00		-	
II 期	24	11 012.62	2.18	0.66(0.41~1.07)	0.092	-	
III 期	33	20 803.17	1.59	0.47(0.31~0.72)	<0.001	-	
IV 期	26	10 149.63	2.56	0.70(0.44~1.13)	0.146	-	
基线 CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数(个/μl)							
<200	62	26 501.65	2.34	1.00		1.00	
200~	45	24 183.52	1.86	0.84(0.57~1.23)	0.372	0.78(0.53~1.16)	0.222
≥350	41	13 331.07	3.08	1.78(1.18~2.70)	0.007	1.13(0.71~1.78)	0.606
基线 TG(mmol/L) <sup>a</sup>							
<1.7	46	23 756.24	1.94	1.00		-	
≥1.7	39	10 688.33	3.65	1.88(1.23~2.89)	0.004	-	
基线 TC(mmol/L) <sup>a</sup>							
<5.2	74	31 089.21	2.39	1.00		-	
≥5.2	10	3 291.90	3.04	1.30(0.67~2.51)	0.441	-	
基线抗病毒治疗方案 <sup>a</sup>							
齐多夫定	无	91	36 199.06	2.51	1.00	-	
	有	56	27 550.87	2.03	0.82(0.59~1.15)	0.258	-
蛋白酶抑制剂	无	137	60 059.27	2.28	1.00	-	
	有	10	3 690.66	2.71	1.51(0.79~2.90)	0.213	-
依非韦伦	无	70	39 227.06	1.78	1.00	1.00	
	有	77	24 522.87	3.14	2.64(1.85~3.77)	<0.001	2.20(1.48~3.26)
合并 HCV 感染 <sup>a</sup>							
否	54	27 670.93	1.95	1.00		-	
是	23	7 703.81	2.98	1.55(0.95~2.53)	0.077	-	
基线糖代谢状态							
正常血糖	126	60 309.33	2.09	1.00		1.00	
空腹血糖受损	22	3 706.90	5.93	2.99(1.90~4.71)	<0.001	2.48(1.57~3.93)	0.001

注:<sup>a</sup>数据有缺失;-:未纳入多因素分析

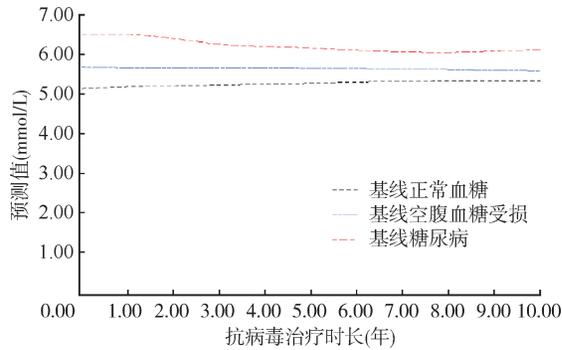


图 1 2004-2020 年德宏傣族景颇族自治州 HIV 感染者启动抗病毒治疗后随访 FPG 预测值变化趋势

糖尿病患者死亡率相近,但死亡风险均高于基线和随访均未患糖尿病患者。见表 3。

### 讨 论

本研究发现,基线无糖尿病的 HIV 感染者新发糖尿病的发病密度为 2.31/1 000 人年,高于 Spieler 等<sup>[2]</sup>估计的发病密度,显著低于高收入国家现报告的范围下限<sup>[7-9]</sup>。该差异可由多个原因解释:诊断标准不一致,相较于以 FPG 为诊断依据,口服葡萄糖耐量或随机血糖试验能检出更多糖尿病病例;部分研究基于固定队列展开,而本研究为开放性队列;基线特征各有不同。长期 ART 的 HIV 感染者血糖代谢紊乱的发生率很高,糖尿病及糖尿病前期的发病密度随着随访时间的延长而有所增加并伴有适度的腹部脂肪增加<sup>[10]</sup>。因此,确定新发糖尿病的危险因素,制定此类高危人群的预防治疗策略至关重要。

年龄增长、BMI 增高仍是新发糖尿病的重要独立危险因素<sup>[6-8,10-11]</sup>。肥胖所导致的发病风险增加,可由慢性感染炎症因子介导,例如肿瘤坏死因子可以减弱胰岛素与其受体结合,使得血糖调控紊乱<sup>[12]</sup>;亦可由服用 ART 药物引起,主要出现中心性肥胖<sup>[13]</sup>;HIV 感染者的糖耐量损伤也可通过 ART 相关的体重增长介导<sup>[4]</sup>,并与其生活行为及饮食习惯相关。女性感染者被认为糖尿病的发病风险低于

男性<sup>[8]</sup>,但亦有研究发现,女性与胰岛素抵抗呈正相关<sup>[11]</sup>,对于性别不同所带来的发病风险差异有待进一步论证,提示应以控制体重作为防控糖尿病的重点。

长时间服用 ART 药物是近年来 HIV 感染者糖代谢异常的重要因素,不同 ART 方案使糖尿病发病风险有差异<sup>[14]</sup>。本研究发现,基线 ART 方案中含 EFV 者新发糖尿病的风险较高。EFV 是 ART 方案中常用非核苷酸类反转录酶抑制剂(NNRTIs)。我国德宏州的既往研究与南非一项队列研究也认为基线 ART 方案含 EFV 新发和患糖尿病的风险均较高<sup>[6-7,15]</sup>。也有学者发现,同 NNRTIs 相比,长时间暴露于核苷酸类反转录酶抑制剂(NRTIs)会增加糖尿病发病率<sup>[16]</sup>,NRTIs 可能直接影响葡萄糖代谢,这与线粒体功能障碍与胰岛素抵抗之间的双向机制相关<sup>[17-18]</sup>。同时有研究观察到蛋白酶抑制剂(PIs)会致葡萄糖代谢障碍,与 NNRTIs 患者相比,开始 PIs 治疗的患者发生糖尿病的可能性高 27%<sup>[4]</sup>。PIs 是公认的会引起血糖代谢异常的药物,可破坏胰岛素信号传导和葡萄糖直接摄取<sup>[19]</sup>,诱导脂肪细胞及内皮细胞中的胰岛素抵抗,胰岛素抵抗又会导致脂肪组织释放更多的游离脂肪酸,导致心脏、胰腺及肌肉的胰岛素抵抗<sup>[20]</sup>。基线 ART 药物间的联合作用可能使研究结果产生差异,提示选择 ART 方案应综合考量、适时调整。

其他研究与本研究结果相似,糖尿病发病率随着累积 ART 时长而增加<sup>[8,11]</sup>。但是,对于进入研究队列即被诊断为糖尿病的 HIV 感染者而言,FPG 值随着 ART 时长在缓慢下降,可能是由于及时接受 ART。FPG 升高会增加 HIV 感染者死亡风险,也可能出现漏诊或延迟诊断,导致死亡率过高<sup>[21-23]</sup>。当 FPG 持续升高进展为糖尿病,带来的血液循环系统和肾脏并发症会增加死亡风险,这些并发症是 HIV 感染者死亡率过高的主要原因<sup>[21]</sup>。因此,对 HIV 感染者糖尿病和糖尿病前期的全面筛查和 ART 是改善疾病预后的必要条件。

表 3 2004-2020 年德宏傣族景颇族自治州不同糖代谢状态 HIV 感染者死亡风险比较

特 征	死亡人数	死亡率 (/100 人年)	aHR 值(95%CI) <sup>a</sup>	P 值	HIV 相关死亡人数	HIV 相关死亡率 (/100 人年)	aHR 值(95%CI) <sup>a</sup>	P 值
基线和随访均未患糖尿病	1 030	1.63	1.00		334	0.53	1.00	
随访新发糖尿病	31	3.21	1.71(1.20~2.46)	0.003	7	0.72	1.16(0.55~2.50)	0.693
基线糖尿病而随访未患糖尿病	62	3.50	1.57(1.22~2.04)	<0.001	19	1.07	1.56(0.98~2.48)	0.063
基线和随访均患糖尿病	9	6.68	2.95(1.53~5.70)	0.001	1	0.74	1.00(0.14~7.18)	0.996

注:<sup>a</sup>多因素 Cox 比例风险回归模型调整年龄、性别、基线 CD4 计数,其中年龄以连续变量纳入模型

本研究存在局限性。一是缺乏糖化血红蛋白等稳定反映长期血糖代谢状态的指标,可能低估糖尿病新发率;二是合并感染 HCV 及 TG 资料缺失较多;三是许多证据表明采取健康的生活方式是预防和管理 2 型糖尿病的最佳干预措施,缺乏对生活方式的调查,无法深入分析新发糖尿病的危险因素<sup>[24]</sup>。

综上所述,2004–2020 年德宏州 HIV 感染者启动 ART 后,在老龄、超重和基线 ART 方案使用 EFV 和 IFG 的 HIV 感染者中,糖尿病发病风险较高,应重点监测 HIV 感染者 FPG 情况,加强随访和糖尿病的科学防治。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 叶润华:数据收集/分析、现场指导、论文撰写;张韵秋:数据分析、论文撰写;曹东冬、杨跃诚、唐仁海、王继宝:数据收集/质量控制、现场指导;时允、肖桂芳、李品银、许元武、魏华、孙进廷:研究对象随访/检测、数据录入/收集、质量控制;何纳、丁盈盈、段松:研究设计指导、论文审阅、经费支持

#### 参 考 文 献

- Lin HJ, Ding YY, Ning CX, et al. Age-specific associations between HIV infection and carotid artery intima-media thickness in China: a cross-sectional evaluation of baseline data from the CHART cohort[J]. *Lancet HIV*, 2019, 6(12): e860-868. DOI:10.1016/S2352-3018(19)30263-2.
- Spieler G, Westfall AO, Long DM, et al. Trends in diabetes incidence and associated risk factors among people with HIV in the current treatment era[J]. *AIDS*, 2022, 36(13): 1811-1818. DOI:10.1097/QAD.0000000000003348.
- Han WM, Jiamsakul A, Kiertiburanakul S, et al. Diabetes mellitus burden among people living with HIV from the Asia-Pacific region[J]. *J Int AIDS Soc*, 2019, 22(1): e25236. DOI:10.1002/jia2.25236.
- Rebeiro PF, Jenkins CA, Bian AH, et al. Risk of incident diabetes mellitus, weight gain, and their relationships with Integrase inhibitor-based initial antiretroviral therapy among persons with human immunodeficiency virus in the United States and Canada[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(7): e2234-2242. DOI:10.1093/cid/ciaa1403.
- 叶润华, 石瑞紫, 曹东冬, 等. 德宏傣族景颇族自治州接受抗病毒治疗的 HIV/AIDS 糖尿病累积发病率的研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2022, 26(12): 1371-1378. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2022.12.002.
- Ye RH, Shi RZ, Cao DD, et al. Research on incident diabetes among HIV/AIDS receiving antiretroviral therapy in Dehong Dai and Jingpo autonomous prefecture[J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2022, 26(12): 1371-1378. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2022.12.002.
- Cassenote AJF, Grangeiro A, Escuder MM, et al. Incidence and associated factors of type 2 diabetes mellitus onset in the Brazilian HIV/AIDS cohort study[J]. *Braz J Infect Dis*, 2021, 25(4): 101608. DOI:10.1016/j.bjid.2021.101608.
- Karamchand S, Leisegang R, Schomaker M, et al. Risk factors for incident diabetes in a cohort taking first-line Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(9): e2844. DOI:10.1097/MD.0000000000002844.
- De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. 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[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(6): 1224-1229. DOI:10.2337/dc07-2013.
- Petoumenos K, Worm SW, Fontas E, et al. Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the data collection on adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study[J]. *J Int AIDS Soc*, 2012, 15(2): 17426. Published 2012 Oct 10. DOI:10.7448/IAS.15.2.17426.
- McMahon CN, Petoumenos K, Hesse K, et al. High rates of incident diabetes and prediabetes are evident in men with treated HIV followed for 11 years[J]. *AIDS*, 2018, 32(4): 451-459. DOI:10.1097/QAD.0000000000001709.
- Geffner ME, Patel K, Jacobson DL, et al. Changes in insulin sensitivity over time and associated factors in HIV-infected adolescents[J]. *AIDS*, 2018, 32(5): 613-622. DOI:10.1097/QAD.0000000000001731.
- Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, et al. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2244-2249. DOI: 10.2337/dc10-0633.
- Koethe JR, Lagathu C, Lake JE, et al. HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 48. DOI:10.1038/s41572-020-0181-1.
- Diggins CE, Russo SC, Lo J. Metabolic consequences of antiretroviral therapy[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2022, 19(2): 141-153. DOI:10.1007/s11904-022-00600-6.
- 叶润华, 李静, 姚仕堂, 等. 德宏傣族景颇族自治州抗病毒治疗的 HIV/AIDS 糖尿病患病率及其相关因素分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(6): 654-659. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.06.010.
- Ye RH, Li J, Yao SJ, et al. Prevalence and related factors on diabetes among HIV/AIDS receiving antiretroviral therapy in Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture [J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(6): 654-659. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.06.010.
- Tien PC, Schneider ME, Cole SR, et al. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study[J]. *AIDS*, 2007, 21(13): 1739-1745. DOI:10.1097/QAD.0b013e32827038d0.
- Blümer RM, van Vonderen MG, Sutinen J, et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy[J]. *AIDS*, 2008, 22(2): 227-236. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f33557.
- Sangwung P, Petersen KF, Shulman GI, et al. Mitochondrial dysfunction, insulin resistance, and potential genetic implications: Potential role of alterations in mitochondrial function in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(4): bqaa017. DOI:10.1210/endo/bqaa017.
- Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(27): 20251-20254. DOI: 10.1074/jbc.C000228200.
- Villarroya F, Domingo P, Giral M. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2010, 1801(3): 392-399. DOI: 10.1016/j.bbalip.2009.09.018.
- Borkowska T, Chkhartishvili N, Karkashadze E, et al. The prevalence of hyperglycemia and its impact on mortality among people living with HIV in Georgia[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0276749. DOI: 10.1371/journal.pone.0276749.
- Park J, Zuñiga JA, García AA. Diabetes negatively impacts the ten-year survival rates of people living with HIV[J]. *Int J STD AIDS*, 2019, 30(10): 991-998. DOI: 10.1177/0956462419857005.
- Late Presentation Working Groups in EuroSIDA and COHERE. Estimating the burden of HIV late presentation and its attributable morbidity and mortality across Europe 2010-2016[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 728. DOI:10.1186/s12879-020-05261-7.
- Zhang YB, Pan XF, Chen JX, et al. Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(1): 21-33. DOI: 10.1007/s00125-019-04985-9.