

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი , კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინის პროგრამა

თეა ბორკოვსკა

ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის გავრცელება, მიმდინარეობის და მართვის თავისებურებები
და გამოსავლები აივ/შიდსით ავადმყოფებში საქართველოში

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

ავტორეფერატი

სამეცნიერო ხელმძღვანელი : თენგიზ ცერცვაძე ,
ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ,
მედიცინის ფაკულტეტის ინფექციურ დაავადებათა და კლინიკური
იმუნოლოგიის დეპარტამენტის სრული პროფესორი

თბილისი 2023 წელი

თემის აქტუალობა

შემენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომი (შიდსი) ქრონიკული, პოტენციურად სიცოცხლისათვის საშიში მდგომარეობაა, რომელიც გამოწვეულია ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით (აივ). (Barré-Sinoussi, 2010; Barré-Sinoussi et al., 1983; CDC, 2021; Gallo & Montagnier, 2003; Levy et al., 1984).

აივ/შიდსი კვლავ რჩება დინამიკურ და მზარდი ხასითის ეპიდემიად. დაავადებამ მოიცვა მსოფლიოს ყველა კონტინენტი და ქვეყანა. აივ თანაბრად ემუქრება ყველას განურჩევლად რასის, სქესის, ასაკის, ეროვნების და განათლებისა. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით (ჯანმო) შიდსს მსოფლიოში სიკვდილიანობის მიზეზით მეოთხე ადგილი უკავია (WHO, 2021). ანტირეტროვირუსული (არვ) თერაპიის ეფექტურობამ და ხელმოსაწვდომობამ ხელი შეუწყო მდგომარეობის სტაბილურობას, თუმცა მთელს მსოფლიოში აივ ინფიცირებულთა რიცხვი მუდმივად იზრდება ((BHIVA), 2018; Achwoka et al., 2019; Barré-Sinoussi, 2010; WHO, 2021).

ეფექტური ანტირეტროვირუსული მკურნალობის ფონზე მკვეთრად გაიზარდა აივ ინფიცირებული პირების სიცოცხლის ხანგრძლივობა. შესაბამისად აივ ინფიცირებულ პირებში მოიმატა არა გადამდები დაავადებების წილმაც (Achwoka et al., 2019; Adeyemi et al., 2021; Bruno et al., 2002; Falasca et al., 2007; Friis-Møller et al., 2003; Friis-Møller et al., 2010; Husain et al., 2017; Kansiime, Mwesigire, & Mugerwa, 2019; Magafu et al., 2013). ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით ყოველწლიურად არაგადამდები დაავადებებით 41 მილიონი ადამიანი კვდება, მათი $\frac{3}{4}$ დაბალი და საშუალო შემოსავლის ქვეყნებში, სადაც აივ ინფექციის გავრცელება საკმაოდ მაღალია. კარდიოვასკულური პრობლემებით 17.7 მილიონი, კიბოთი 8.8 მილიონი, რესპირატორული პრობლემებით 3.9 მილიონი და დიაბეტით 1.6 მილიონი ადამიანი კვდება (WHO, 2021).

გლობალურად არტერიული ჰიპერტენზია სიკვდილის 18% პასუხისმგებელი, მას შემდეგ მოსდევს თამბაქოს მოხმარება და ჰიპერგლიკემია (Gebreyes et al., 2018).

აივ ინფიცირებულ პირებში არაინფექციური თანმხლები დაავადებებიდან განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს : მეტაბოლურ, გულ-სისხლძარღვთა, თირკმელის, ღვიძლის , ძვლის, ფილტვის, ნეოპლაზიურ, ცნს-ისა და სექსუალურ დარღვევებს (Achwoka et al., 2019; Adeyemi et al., 2021; Broder, 2010; Cailhol et al., 2011; Calza et al., 2011; Choi, Shlipak, Hunt, Martin, & Deeks, 2009; Dimala, Atashili, Mbuagbaw, Wilfred, & Monekosso, 2016; Gallant, Hsue, Shreay, & Meyer, 2017; Husain et al., 2017; Kansime et al., 2019; Magafu et al., 2013; Patel et al., 2018). თანმხლები დაავადებების განვითარება, შესაძლოა აივ ასოცირებული რისკ-ფაქტორებით იყოს განპირობებული, როგორცაა აივ-ის არაკონტროლირებული რეპლიკაციით განპირობებული იმუნური სისტემის აქტივაცია, ანთებითი რეაქცია და კოაგულაცია, კონფექციები (ციტომეგალოვირუსი და C ჰეპატიტი), თვით არვ თერაპია და მუდმივი იმუნოდეფიციტური მდგომარეობა. აივ ინფიცირებულ პირებში ზოგჯერ, რამდენიმე არაგადამდები დაავადების თანხვედრა გვხვდება, რომელიც საშუალოდ 4.7% შეადგენს. (Achwoka et al., 2019; Brown, Tassiopoulos, Bosch, Shikuma, & McComsey, 2010; Husain et al., 2017; Martin-Iguacel, Negredo, Peck, & Friis-Møller, 2016; Nakaranurack & Manosuthi, 2018; Nix & Tien, 2014).

სხვადასხვა კვლევების თანახმად აივ ინფიცირებულ პირებში მკვეთრად მოიტა მეტაბოლური დაღვევებისა და ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის პრევალენტობამ(Brown et al., 2010; Gazzaruso et al., 2002; Hernandez-Romieu, Garg, Rosenberg, Thompson-Paul, & Skarbinski, 2017; Husain et al., 2017; Kansime et al., 2019; Nix & Tien, 2014; Patel et al., 2018). მეცნიერები ვარაუდობენ, რომ ეს პროცესი აივ ინფექციასთან და არვ თერაპიასთანაა დაკავშირებული. ძალიან ცოტაა ინფორმაცია ამ დაავადებების თანხვედრის შესახებ. არსებული კვლევების თანახმად, ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის გავრცელება აივ ინფიცირებულ პირებში 2-14% მერყეობს(Shen et al., 2013), და მკვეთრად ზრდის სიკვდილიანობის რისკს(Alvaro-Meca et al., 2016).

შაქრიანი დიაბეტის რისკ-ფაქტორები კარგად არის ცნობილი ზოგად პოპულაციაში, მაგრამ აივ და არვ დამატებით რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენენ. აივ-ის დროს ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის განვითარება დამოკიდებულია უამრავ ფაქტორზე, როგორცაა აივ ინფექციის ხანგრძლივობა, იმუნოსუპრესიის ხარისხი და არვ მედიკამენტების ზემოქმედება (Achwoka

et al., 2019; Adeyemi et al., 2021; Bonfanti et al., 2007; Brown et al., 2010; da Cunha, Maselli, Stern, Spada, & Bydlowski, 2015; Duncan, Goff, & Peters, 2018; Nakaranurack & Manosuthi, 2018; Pelchen-Matthews et al., 2018; Teeraananchai, Kerr, Amin, Ruxrungtham, & Law, 2017; Wand et al., 2007). სპეციფიური არე მედიკამენტები, განსაკუთრებით PI, NRTI და ზოგიერთი NNRTI-ები, დაკავშირებულია ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტთან (de Waal, Cohen, & Maartens, 2013; Estrada et al., 2006; Karamchand et al., 2016; Martin Lde et al., 2008; Rasmussen et al., 2012), დისგლიკემიასთან, დისლიპიდემიასთან, ლიპოდისტროფიასთან, თირკმლის ქრონიკული დაავადებასთან, არტერიულ ჰიპერტენზიასა და მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარებასთან (Achwoke et al., 2019; Alencastro et al., 2011; Alencastro et al., 2012; Baum et al., 2006; Boyd et al., 2017; Bruno et al., 2002; Calza et al., 2011; Casqueiro, Casqueiro, & Alves, 2012; Dimala et al., 2016; Estrada et al., 2006; Falasca et al., 2007; Friis-Møller et al., 2010; Gallant et al., 2017; Gebreyes et al., 2018; Heron et al., 2019; Husain et al., 2017; Kalra, Kalra, Agrawal, & Unnikrishnan, 2011; Kansime et al., 2019; Mocroft et al., 2015; Nix & Tien, 2014).

ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ აივ ინფიცირებული ჰიპერგლიკემიური პაციენტების სიკვდილიანობის მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად აღემატება ნორმაგლიკემიურ აივ ინფიცირებულების სიკვდილიანობის მაჩვენებელს (Chkhartishvili et al., 2017; Chkhartishvili et al., 2014; "Estimating the burden of HIV late presentation and its attributable morbidity and mortality across Europe 2010-2016," 2020; Park, Zuñiga, & García, 2019; Suligoj et al., 2018; Trickey et al., 2016; Wada et al., 2014). მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკი თითქმის გაორმაგებულია აივ და დიაბეტის მქონე პაციენტებში (Friis-Møller et al., 2003; Friis-Møller et al., 2010).

ცხრილი 1 . აივ ინფიცირებულ პირებში შაქრიანი დიაბეტის განვითარების მიზეზები და მექანიზმები

დაავადების განვითარების მიზეზი	დაავადების განვითარების მექანიზმი
აივ ინფექცია	ორგანიზმში ქრონიკული ანთებითი პროცესის ინდუცირებით. პრო-ანთებითი ციტოკინების, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (TNF)- α , IL-6 , IL-8 და IL-18

	კონცენტრაცია იზრდება.
	ნაწლავურ ფლორაზე ზემოქმედებით, კერძოდ <i>Anaerococcus</i> რაოდენობის შემცირებით
არგ თერაპია	წონის მკვეთრი მატება
	ადიპოციტების დიფერენციაციის და მეტაბოლიზმის დარღვევა
	ლიპოდისტროფია
პროტეაზების ინჰიბიტორები	ზრდის ინსულინის მიმართ რეზისტენტობას GLUT 4-ზე დამოკიდებული და დამოუკიდებელი მექანიზმების მეშვეობით
	ბლოკავს პროტეაზებს, რომელებიც პროინსულინის ინსულინად გარდაქმნაზე და ინსულინის კატაბოლიზმის რეგულაციაზეა პასუხისმგებელი
	ცვლის ადიპოგენურ ცილებს და აფერხებენ ადიპოციტების დიფერენციაციას
	პანკრეასის β უჯრედების ტოქსიურობა
ნუკლეოზიდური უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორები	მიტოქონდრიის ფუნქციის დარღვევა
პენტამიდინი	პანკრეასის β უჯრედების ტოქსიურობა
მაგესტეროლ აცეტატი	გლუკოკორტიკოიდების მსგავსი მოქმედების მექანიზმით
HCV	ქრონიკული ანთებითი პროცესის განვითარებით
	IRS1/IRS2 სასიგნალო გზების ინჰიბირებით

ადრე შაქრიანი დიაბეტი და აივ/შიდსი ცალკეულ ეპიდემიად განიხილებოდა, ამჟამად კი სახეზეა ორი დიდი ეპიდემიის თანხვედრა. აღნიშნული დაავადებები კვლავ რჩებიან დინამიკურ და მზარდი ხასიათის პრობლემად და გლობალური ჯანდაცვის ერთ-ერთი

მნიშვნელოვან გამოწვევად. ზემოთქმულიდან გამომდინარე აღნიშნულ საკითხთან დაკავშირებით ინტერესი დიდია.

აივ ინფიცირებული პირებში ჯანმრთელობის წარმატებულად მართვისთვის, მხოლოდ ეფექტური არც თერაპია საკმარისი არაა. საჭიროა თანმხლები დაავადებების პრევენცია, დროული დიაგნოსტიკა და სათანადო მკურნალობა. სამწუხაროდ დაბალი და საშუალო შემოსავლის ქვეყნებში თანმხლებ დაავადებებს სათანადო ყურადღება არ ექცევა. საქართველო მიეკუთვნება დაბალი შემოსავლის მქონე ქვეყნების, რიცხვს, სადაც არაგადამდები დაავადებების სკრინინგი აივ ინფიცირებული პაციენტების რუტინულ კვლევებში არ შედის. სიღარიბე, რესურსები ნაკლებობა და სპეციალისტთან გვიან გადამისამართება ხელს უშლის დაავადების ადრეულ დიაგნოსტიკას, რაც ზრდის აივ ინფიცირებული პირის ავადობასა და სიკვდილიანობას (Chkhartishvili et al., 2017; Chkhartishvili et al., 2014; WHO, 2021).

აღნიშნულ საკითხთან დაკავშირებით საქართველოში კვლევები არასდროს არ ჩატარებულა, ამიტომ ამ საკითხის შესწავლა უადრესად მნიშვნელოვანია. აღნიშნულ კვლევებზე პრაქტიკულად არ მოიპოვება მონაცემები აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებიდანაც. მსოფლიო მასშტაბითაც აღნიშნულ საკითხზე მონაცემები და ინფორმაცია საკმაოდ მწირია.

კვლევის ჰიპოთეზა

შაქრიანი დიაბეტი და ინსულინისადმი რეზისტენტობის მატება აივ ინფიცირებულებში დაკავშირებულია კლინიკური გამოსავლების გაუარესებასთან.

კვლევის მიზანი

1. კვლევის მიზანია შაქრიანი დიაბეტის, პრედიაბეტისა და მეტაბოლური სინდრომის პრევალენტობის განსაზღვრა აივ ინფიცირებული პირებში
2. შაქრიანი დიაბეტის მიმდინარეობის და გამოსავლების შედარება აივ ინფიცირებულ ჰიპერგლიკემიის და ნორმოგლიკემიის მქონე პირებს შორის.

კვლევის ძირითადი ამოცანები

1. შაქრიანი დიაბეტის, პრედიაბეტისა და მეტაბოლური სინდრომის მქონე პაციენტთა იდენტიფიკაცია 2012-2018 წლებში რეგისტრირებულ აივ ინფიცირებული პირებში და პრევალენტობის გამოთვლა; საკვლევ პირებზე დაკვირვება გაგრძელდა 2021 წლის დეკემბრამდე.
2. შაქრიანი დიაბეტისა და მეტაბოლური სინდრომის ლაბორატორიული მარკერების ანალიზი აივ ინფიცირებულ პირებში და საკვლევ ჯგუფებს შორის სიკვდილობის მაჩვენებლების შედარება.
3. შაქრიანი დიაბეტისა და მეტაბოლური სინდრომის კლინიკური მართვის ოპტიმიზაცია აივ ინფიცირებულ პირებში.
4. კვლევის შედეგების საფუძველზე აივ ინფიცირებულ პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტისა და მეტაბოლური სინდრომის დროული დიაგნოსტიკის და მართვის პროტოკოლის შემუშავება.

სამეცნიერო სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება

არც მკურნალობამ მთელს მსოფლიოში შეამცირა აივ ინფიცირებულ პირებში სიკვდილიანობა. ამის პარალელურად გაიზარდა არა-შიდს ასოცირებული დაავადებების პრევალენტობა და მათ მიერ გამოწვეულმა სიკვდილიანობა. ბოლო წლების მანძილზე საკმაოდ აქტუალურია მეტაბოლური დაავადებების რიცხვის ზრდა აივ ინფიცირებულ პირებში. მსოფლიოს მასშტაბით ტარდება კვლევები, რათა დადგინდეს მეტია თუ არაა მეტაბოლური დაავადების პრევალენტობა აივ ინფიცირებულ პირებში და რა იწვევს მას. მსგავსი კვლევა საქართველოსა და აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებში არ ჩატარებულა. კვლევის მიზანია შაქრიანი დიაბეტის გავრცელების გამოთვლა, ასოციაციის დადგენა ჰიპერგლიკემიასა და სიკვდილიანობას შორის. არსებული საკითხის ირგვლივ ცოდნის გაღრმავება. ჩვენი კვლევის შედეგად პირველად ქართულ პოპულაციაში დადგინდება ინსულინრეზისტენტობის , ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის და მათ მიერ გამოწვეული გართულებების გავრცელება აივ/შიდსით ავადმყოფებში. აგრეთვე ამ დაავადების მიმდინარეობის თავისებურებები და გამოსავლები. შემუშავდება პრევენციისა და მართვის ოპტიმალური რეჟიმები. კვლევის შედეგები ხელს შეუწყობს აივ/შიდსით

ავადმყოფებში ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტისა და ინსულინრეზისტენტობის დიაგნოსტიკის, პრევენციული ღონისძიებების და მკურნალობის ოპტიმიზაციას, რაც დადებითად აისახება აღნიშნული ავადმყოფების სიცოცხლის ხანგრძლივობასა და ცხოვრების ხარისხზე.

კვლევის მეთოდოლოგია

საკვლევი პოპულაცია

კვლევაში ჩართული იყვნენ ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკულ ცენტრში 2012-2018 წლებში რეგისტრირებული აივ/შიდსით ავადმყოფები (>18 წელზე) . შიდსის ცენტრი ემსახურება ქვეყნის მასშტაბით რეგისტრირებული აივ ინფიცირებული პაციენტების 65%. საკვლევ პირთა კვლევაში ჩართვა მოხდა „თანმიმდევრობითი შერჩევით“.

საკვლევ პირთა იდენტიფიკაცია განხორციელდა ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკულ ცენტრში აღრიცხვაზე მყოფი აივ/შიდსით ავადმყოფების არსებული ელექტრონული ბაზის საშუალებით.

ავადმყოფების კვლევაში ჩაერთვნენ რეგულარული ვიზიტის დროს ინფორმირებული თანხმობის საფუძველზე.

გამორიცხვის კრიტერიუმი : პაციენტები, რომლებიც კლინიკაში მოსვლიდან 6 თვეში მოკვდნენ ან დაიკარგნენ .

კვლევის დიზაინი და შერჩევის ზომა

კვლევისთვის გამოყენებული იქნება რეტროსპექტული კოჰორტული კვლევა პროსპექტული ელემენტებით.

კვლევაში ჩართული იყვნენ ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკულ ცენტრში 2012-2018 წლებში რეგისტრირებული აივ/შიდსით მქონე პირები (>18 წელზე). კვლევაში მონაწილე პირებზე დაკვირვება გაგრძელდა 2021 წლის დეკემბრამდე. პაციენტები, რომლებიც დაიკარგნენ ან მოკვდნენ რეგისტრაციიდან 6 თვის მანძილზე ამოირიცხნენ კვლევიდან. კვლევაში ჩართული იყო 2914 პირი. პაციენტთა მონაცემები ამოღებული იქნა აივ/შიდსის ეროვნული მონაცემთა

ბაზიდან (AIDS HIS) . ბაზა ჩართულია ქვეყნის მასშტაბით არსებულ ყველა შიდსის სამკურნალო დაწესებულებაში. ბაზა არის სრულიად დაცული, სადაც მოიპოვება ინფორმაცია აივ/შიდსის ყველა დადასტურებული შემთხვევის , დემოგრაფიული, ეპიდემიოლოგიური, კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემების შესახებ.

კვლევის რეტროსპექტული ნაწილის ფარგლებში შემოწმდა კვლევაში მონაწილე პაციენტების ეპიდემიოლოგიური , დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული ინფორმაცია, კერძოდ ასაკი, სქესი, გლიკემიური მაჩვენებლები, ლიპიდური სპექტრი , აივ რნმ რაოდენობრივი მაჩვენებელი, CD4 რაოდენობა, არვ მედიკამენტების კომბინაცია, თანხმლები დაავადებები, სიკვდილის მიზეზი. რეტროსპექტული კვლევის მთავარი მიზანი ჰიპერგლიკემიისა და სიკვდილიანობის შორის კავშირის დადგენა იყო (ყველა მიზეზით გამოწვეული და მიზეზ-სპეციფიკური სიკვდილიანობა).

კვლევის პროსპექტულ ნაწილში გაგრძელდა გლიკემიის მაჩვენებელსა და ლაბორატორიულ მონაცემებზე დაკვირვება. პაციენტები კვლევაში ჩაერთნენ ინფორმირებული თანხმობის საფუძველზე.

ყველა პაციენტს, რომელსაც ჰიპერგლიკემია ან დისლიპიდემია დაუფიქსირდა გადამისამართდა ენდოკრინოლოგთან. ჰიპერგლიკემიის მქონე პაციენტებს ანამნეზისა და რისკების გათვალისწინებით დამატებით ჩაუტარდათ შემდეგი გამოკვლევები: ორალური გლუკოზის ტოლერანტობის ტესტი (75გ გლუკოზით), HOMA Index, გლიკოზირებული ჰემოგლობინი, ლიპიდოგრამა. გამოვთვალეთ დიაბეტის, ტუბერკულოზის, CVD,CKD და ინსულტის პრევალენტობა, ასევე დაავადგინეთ ამ დაავადებების კავშირი ჰიპერგლიკემიასთან.

სტატისტიკური ანალიზი

კვლევაში გამოვიყენეთ აღწერილობითი და ანალიტიკური სტატისტიკური მეთოდები. აღწერილობითი მეთოდის ფარგლებში გამოითვალა რაოდენობრივი ცვლადების საშუალო მაჩვენებლები, ხოლო თვისობრივი ცვლადებისთვის პროპორციული (პროცენტული) განაწილება . ანალიტიკური ანალიზის ფარგლებში დადგინდა ასოციაცია ცვლადებს შორის, მულტივარიაციული ანალიზის საშუალებით.

სიკვდილის მიზეზი კლასიფიცირებული იყო CoDe პროტოკოლის მიხედვით. CoDe პროტოკოლზე დაყრდნობით სიკვდილის მიზეზები დაიყო შემდეგ კატეგორიებად: შიდსთან დაკავშირებული სიკვდილი, სიკვდილი რომელიც შიდსთან არაა დაკავშირებული და უცნობი სიკვდილის მიზეზი. აღწერილობითი ანალიზი ჩატარდა მედიანური და ინტერკვარტილული დიაპაზონის გამოყენებით უწყვეტი ცვლადებისთვის და სიხშირე/პროცენტი კატეგორიული მონაცემებისთვის. ბივარიაციული შედარება მოხდა Pearson's chi-square ტესტის გამოყენებით. გამოვთვალეთ PYFU (person-years of follow-up). ჰიპერგლიკემიური სტატუსის მიხედვით გადარჩენის ალბათობის შესაფასებლად გამოვიყენეთ კაპლან-მეიერის მეთოდი. კავშირი ჰიპერგლიკემიასა და სიკვდილიანობას შორის შეფასდა კოქსის პროპორციული საშიშროების რეგრესიის ანალიზის რისკის მოდელით, რომელიც გამოიყენება მიზეზ-სპეციფიკური მორგებული საფრთხის კოეფიციენტების შესაფასებლად. სენსიტიური ანალიზით, ჩვენ შევაფასეთ ჰიპერგლიკემიის გავლენა ყველა მიზეზით გამოწვეულ და მიზეზ -სპეციფიკური სიკვდილიანობაზე. ყურადღება გამახვილდა CD4 უჯრედების რიცხვზე (ადამიანები CD4 რიცხვით <200 და ≥ 200 უჯრედი/მმ³). P-მნიშვნელობა <0.05 , რაც ნიშნავს, რომ მონაცემები სტატისტიკურად მნიშვნელოვანია. ყველა ანალიზი ჩატარდა SAS 9.4-ის გამოყენებით (SAS Institute, Cary, NC, USA).

ეთიკური კომისიის თანხმობა

ეთიკური კომისიისგან თანხმობა მოპოვებულ იქნა ინფექციური პათოლოგიის, შიდსისა და კლინიკური იმუნოლოგიის ს/პ ცენტრის ეთიკის კომიტეტისგან (N 20-006 , თბილისი, საქართველო) .

შედეგები

კვლევაში მონაწილეობდა 2914 აივ ინფიცირებული პირი. მათი მედიანური ასაკი 36 (IQR: 22-80) წელს შეადგენდა. 2204 (75.6%) მამაკაცი იყო. ჯამში , 619 (21.2%) მონაწილეს ჰქონდა CD4 უჯრედების საერთო რაოდენობა ≤ 200 უჯრედი/მმ³ , 1085 მონაწილეს 200-500 უჯრედი/მმ³ და 1210 მონაწილეს >500 უჯრედი/მმ³ . შიდსი დაუდგინდა 1189 (40.8%) პირს.

ყველა პაციენტი იმყოფებოდა არც მკურნალობაზე. 183 (6.3%) პირს ჰქონდა თანმხლები დაავადებები, როგორცაა გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები, თირკმლის დაავადებები და კიბო.

კვლევის პროსპექტულ ნაწილში ჩართვაზე უარი განაცხადა 11 (0.4%) პაციენტმა Covid-19 პანდემიის დროს არსებული სიტუაციის გამო. 215 (7.4%) პირი კვლევის პროცესში დაიკარგა.

ცხრილი 2. აივ ინფიცირებული კოჰორტის ზოგადი მონაცემები (n=2914)

ცვლადი	საერთო N (%)	მამაკაცი	ქალი
სქესი	2914 (100%)	2204 (75.6%)	710 (24.4%)
ჰიპერგლიკემია	381 (13.1 %)	326 (85.6 %)	55 (14.4 %)
უარი განაცხადეს კვლევაში ჩართვაზე	11 (0.4 %)	9 (0.4%)	2 (0.3%)
კვლევის პერიოდში დაიკარგნენ (2012-2021 წელი)	215 (7.4%)	183 (8.3%)	32 (4.5%)
მოკვდნენ საკვლევ პერიოდში (2012-2021 წელი)	301 (9.7%)	256 (11.6%)	45 (6.3%)
ჩაუტარდათ დამატებითი სადიაგნოსტიკო ტესტები (OGTT, Homa Index, ლიპიდოგრამა, HbA1c)	155 (5.3%)	145 (6.6%)	10 (1.4%)

ცხრილი 3. აივ ინფიცირებულ პირებში ჰიპერგლიკემიის განაწილება ასაკის მიხედვით (n=2914)

ჰიპერგლიკემიის განაწილება ასაკის მიხედვით	ჰიპერგლიკემიის მქონე კოჰორტა (N=381) 13.1 %					P-value	მედიანა (IQR)
	19-29	30-39	40-49	50-64	>65		
	5 (1.31%)	48 (12.6%)	112 (29.4%)	182 (47.8%)	34 (8.9%)	<0.0001	36 (22- 80)

381 (13.1%) ჰქონდა ჰიპერგლიკემია, რომელს პრევალენტობაც იზრდებოდა ასაკის მატებასთან ერთად. პირებს, რომელთაც CD4 უჯრედების საერთო რაოდენობა <200 უჯრედი/მმ³ უფრო ხშირად აღენიშნებოდათ ჰიპერგლიკემია. ჰიპერგლიკემიის განაწილება სქესის მიხედვით მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა (p=0.11).

ჯამში 301 (9.7%) აივ ინფიცირებული პირი მოკვდა მედიანური 3.71 (IQR: 2.14-5.37) წლის მანძილზე კვლევის პერიოდში. მათ შორის 139 (46.2%) შიდს-ასოცირებული , 123(40.9%) არა შიდს-ასოცირებული და 39 (12.9%) გაურკვეველი მიზეზის გამო .

ცხრილი 4. მულტივარიაციული ანალიზი,ჰიპერგლიკემიის ასოციაცია სიკვდილიანობასთან CD4 უჯრედების რაოდენობის მიხედვით (n=2914)

	CD4 <200 (n=558)		CD4 ≥200 (n=2,356)	
	Adjusted Hazard ratio (95% CI)	p-value	Adjusted Hazard ratio (95% CI)	p-value
საერთო სიკვდილიანობა				
ჰიპერგლიკემია	2.03 (1.48-2.79)	<0.0001	3.28 (1.97-5.45)	<0.0001
ნორმოგლიკემია	1		1	
შიდს-ასოცირებული სიკვდილიანობა				
ჰიპერგლიკემია	2.48 (1.64-3.77)	<0.0001	0.86 (0.20-3.77)	0.84
ნორმოგლიკემია	1		1	

არა შიდს-ასოცირებული სიკვდილიანობა				
ჰიპერგლიკემია	1.16 (0.65-2.06)	0.62	4.60 (2.28-9.26)	<0.0001
ნორმოგლიკემია	1		1	
დაუზუსტებელი სიკვდილიანობა				
ჰიპერგლიკემია	1.30 (0.40-4.27)	0.66	2.36 (0.59-9.37)	0.22
ნორმოგლიკემია	1		1	

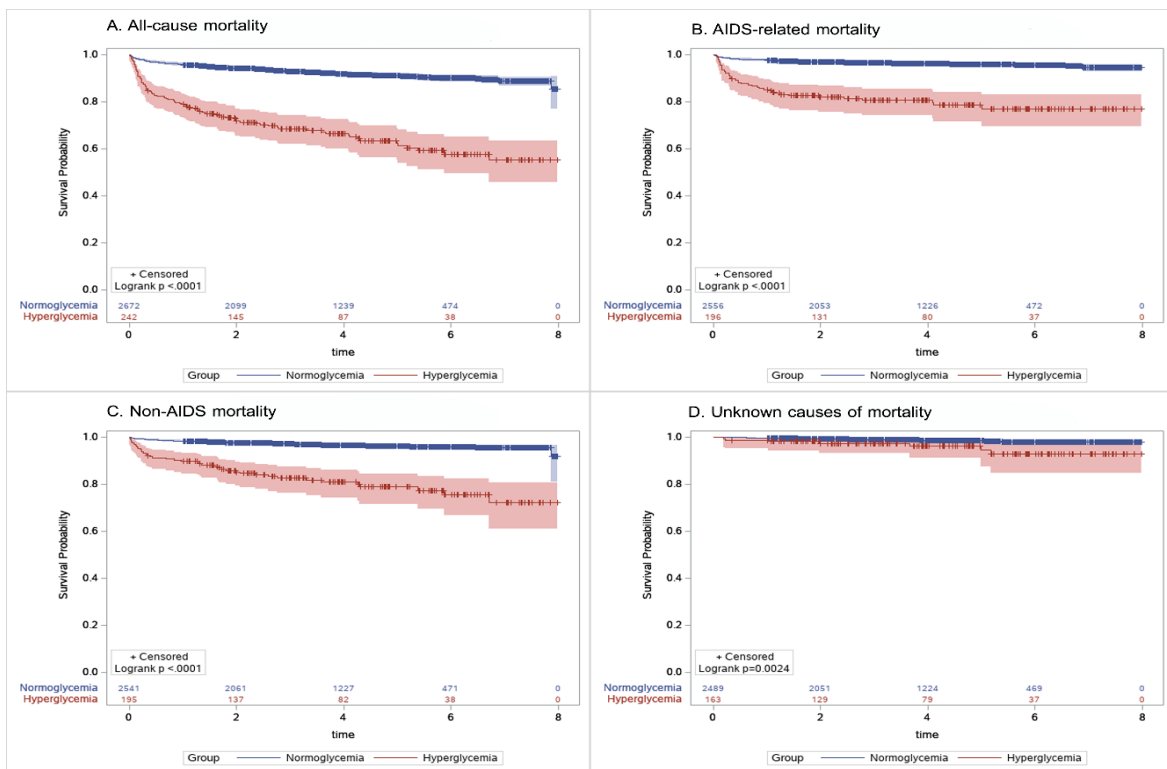
მულტივარიაციული რეგრესიის მოდელი დაკორექტირებული ასაკის, სქესის აივ გადაცემის გზის, შიდსის დიაგნოზისა და არაგადამდები დაავადებებისთვის.

ცხრილი 5. ტიპი 2 დიაბეტისა და პრედიაბეტის გავრცელება აივ ინფიცირებულ პირებში, (n=2914)

ცვლადი	პრედიაბეტი (N= 130)	95%სარწმუნოების ინტერვალი (CI)	ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი (N= 65)	95% სარწმუნოების ინტერვალი (CI)
მონაწილეთა სრული რაოდენობა (N = 2194)	4.47%	3.77 - 5.27	2.65%	2.11 - 3.28
ჰიპერგლიკემია (N= 381)	33.7%	29.0 – 38.5	19.9 %	16.0 – 24.3
კოჰორტა დამატებითი გამოკვლევებით (N=155)	82.2%	76.2 – 88.2	48.4 %	40.5 – 56.2

ჯამში წარმოდგენილი იყო 11,148 PYFU. სიკვდილიანობის მაჩვენებელი შეადგენდა 2.70 სიკვდილს 100 PYFU-ზე. სიკვდილიანობის მაჩვენებელი უფრო მაღალი იყო ჰიპერგლიკემიის მქონე პაციენტებში, კერძოდ 11.17 სიკვდილი 100 PYFU vs 2.07 სიკვდილი 100 PYFU ნორმოგლიკემიის მქონე პაციენტებში ($p < 0.0001$). Kaplan-Meier გადარჩენის ალბათობის შეფასებამ აჩვენა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება საერთო და მიზეზ-სპეციფიური სიკვდილიანობისას ჰიპერგლიკემიისა და ნორმოგლიკემიის მქონე პაციენტთა შორის.

ფიგურა 1. Kaplan-Meier გადარჩენის ალბათობა საერთო და მიზეზ-სპეციფიური სიკვდილიანობისას 95% სარწმუნოების ინტერვალით



ჰიპერგლიკემია მნიშვნელოვნად იყო ასოცირებული საერთო (HR: 2.34, 95% CI: 1.78-3.07, $p < 0.0001$), შიდს-ასოცირებულ (HR: 2.30, 95% CI: 1.54-3.43, $p < 0.0001$) და არა შიდს-ასოცირებულ სიკვდილიანობასთან (HR: 1.90, 95% CI: 1.17-3.10, $p = 0.01$). სენსიტიური ანალიზით ჰიპერგლიკემია ასოცირებული იყო საერთო სიკვდილიანობის ზრდასთან

პირებში CD4 უჯრედების საერთო რაოდენობით <200 უჯრედი/მმ³ (HR: 2.03, 95% CI: 1.48-2.79, p<0.0001) და CD4 უჯრედების საერთო რაოდენობით ≥200 უჯრედი/მმ³ (HR: 3.28, 95% CI: 1.97-5.45, p<0.0001). მიზეზ-სპეციფიური სიკვდილიანობისას, პირებში CD4 უჯრედების საერთო რაოდენობით <200 უჯრედი/მმ³ ჰიპერგლიკემია ასოცირებული იყო მხოლოდ შიდს-ასოცირებულ სიკვდილოაზობასთან, ხოლო პირებში CD4 უჯრედების საერთო რაოდენობით ≥200 უჯრედი/მმ³, მხოლოდ არა შიდს-ასოცირებულ სიკვდილოაზობასთან. ჰიპერგლიკემიას რეგრესიის მოდელის მოდელის მიხედვით არ ჰქონდა კავშირი დაუზუსტებელ სიკვდილიანობასთან.

პროსპექტული კვლევის ნაწილში აღმოვაჩინეთ, რომ ჰიპერგლიკემიის პრევალენტობა ასაკის მატების პარალელურად იზრდებოდა კერძოდ : 5 შემთხვევა (1.31%) 19-29 წელის, 48 (12.6%) 30-39 წელის, 112 (29.4%) 40-49 წელი, 182 (47.8%) 50-64 წელის ასაკობრივ ჯგუფსა და 34 (8.9%) 65 წელს გადაცილებულ პირებში (p value < 0.0001).

დამატებითი დიაგნოსტიკური ტესტები ჩაუტარდა 155 (5.3%) პირს. 2914 პირიდან 4.47% (95% CI : 3.77 - 5.27) ჰქონდა პრედაბეტი და 2.65% (95% CI: 2.11 - 3.28) ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი. 381 ჰიპერგლიკემიის მქონე პაციენტიდან კი 33.7% (95% CI: 29.0 – 38.5) ჰქონდა პრედაბეტი და 19.9% (95% CI: 16.0 – 24.3) ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი .

ასევე გამოვთვალეთ მეტაბოლური სინდრომის პრევალენტობა. აღმოჩნდა, რომ ჩვენი კოჰორტის 12.8% (95% CI: 9.6 – 17.4) ანუ 373 პირს ჰქონდა მეტაბოლური სინდრომი.

პროსპექტული კვლევის ფარგლებში ვცადეთ გაგვერკვია იყო თუ არა კავშირი აივ ინფიცირებულ პირებში ჰიპერგლიკემიისას, ტუბერკულოზთან, CVD, CKD და ინსულტთან. 550 (18.9%) მონაწილეს აღმოაჩნდა მაღალი ტოტალური ქოლესტერინი და LDL. მათგან 195 (35%) ჰქონდა ჰიპერგლიკემია, შედარებითი რისკი (RR) = 3.59 (95% CI : 3.13-4.13). CVD ჰქონდა 92 პირს, რომელთაგან 44.6% (p=0.07) დაუფიქსირდა ჰიპერგლიკემია, RR = 4.92 (95% CI : 3.31-7.32). ინსულტი განუვითარდა 16 პაციენტს, რომელთაგანაც 11 (68.8%) დაუფიქსირდა ჰიპერგლიკემია. ინსულტის შედარებითი რისკი RR =14.63 (95% CI: 5.11- 41.84). CKD გამოვლინდა 32 პაციენტში, მათ 50% ჰიპერგლიკემია აღენიშნებოდა, (RR) =6.65 (95% CI : 3.35-13.18) . 171 (5.87%) მონაწილეს განუვითარდა ტუბერკულოზი, მათგან 83

(48.5%) პარარელურად ჰქონდა ჰიპერგლიკემია. ტუბერკულოზის დროს RR= 6.27 (95% CI: 4.74-8.3) .

განხილვა

სხვადასხვა ქვეყანაში ჩატარებული კვლევის მიხედვით შაქრიანი დიაბეტი აივ ინფიცირებულ პირებში სიკვდილიანობის ზრდასთანაა ასოცირებული. ჩვენს კვლევაზე დაყრდნობით, შეგვიძლია ვთქვათ, რომ ჰიპერგლიკემია შაქრიანი დიაბეტით, თუ მის გარეშე მკვეთრად ზრდის სიკვდილიანობას აივ ინფიცირებულ პირებში. ასოციაცია ჰიპერგლიკემიასა და აივ ინფექციას, შორის ძნელად ასახსნელია. სამწუხაროდ ჩვენი კვლევის ფარგლებში ვერ შემოწმდა თვით აივ თუ არც თერაპია იწვევს ჰიპერგლიკემიასა და ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას, რადგან ცენტრში აღრიცხვაზე მყოფი ყველა პაციენტი ავტომატურად იწყებდა არც თერაპიად აივს დიაგნოზის დასმისთანავე.

საქართველო მიეკუთვნება დაბალი შემოსავლის მქონე ქვეყნების, რიცხვს , სადაც არაგადამდები დაავადებების სკრინინგი აივ ინფიცირებული პაციენტების რუტინულ კვლევებში არ შედის. სიღარიბე, რესურსები ნაკლებობა და სპეციალისტთან გვიან გადამისამართება ხელს უშლის დაავადების ადრეულ დიაგნოსტიკას. შესაბამისად პაციენტებს აქვთ დაბალი CD4 რაოდენობა , ხშირად უვითარდებათ ოპორტუნისტული ინფექციები, როგორცაა სხვადასხვა ვირუსული, სოკოვანი და ბაქტერიული ინფექციები. განსაკუთრებით აღსანიშნავია ტუბერკულოზი. ამ ვითარებას უფრო ამძიმებს ჰიპერგლიკემიის თანარსებობა, რომლის შედეგადაც მკვეთრად იზრდება სიკვდილიანობის რისკი. პირები, რომელთაც CD4 უჯრედების საერთო რაოდენობა <200 უჯრედი/მმ³ სიკვდილობის რისკი 30-ჯერ აქვთ გაზრდილი. ფაქტორებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ სიცოცხლის ხარისხსა და სიკვდილიანობის მაჩვენებელზე მიეკუთვნება ასაკი, თანხმლები არაგადამდები დაავადებები და არაკონტროლირებული აივ ინფექცია.

ჩვენი კვლევის მიხედვით ნათელია, რომ არა აივ-ასოცირებული სიკვდილიანობა იზრდებოდა პაციენტებში, რომელთაც CD4 უჯრედების საერთო რაოდენობა ≥ 200 უჯრედი/მმ³ . ობსერვაციული კვლევების მიხედვით CD4+ რაოდენობა, გავლენას ახდენს აივ და არა აივ-ასოცირებულ ავადობასა და სიკვდილიანობაზე. არა აივ-ასოცირებული

დაავადებებიდან განსაკუთრებით აღსანიშნავია CVD,CKD, კიბოები და მეტაბოლური დარღვევები.

ხანდაზმული ასაკი, დაბალი CD4 უჯრედების საერთო რაოდენობა და თანმხლები დაავადებების არსებობა ზრდის არა მხოლოდ სიკვდილიანობის რისკს, არამედ ხელს უწყობს ჰიპერგლიკემიის განვითარებასაც. კვლევაში მიღებული შედეგების მიხედვით ჰიპერგლიკემიისა და შაქრიანი დიაბეტის პრევალენტობა ასაკის მატების პარალელურად იზრდებოდა, რაც გასაკვირი არცაა, რადგან ზოგად პოპულაციაშიც ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი და ჰიპერგლიკემია უფრო გავრცელებულია ხანდაზმულ პირებში. მეორეს მხრივ, ჰიპერგლიკემიის გავრცელება ასაკის ზრდის პარალელურად შეგვიძლია ავხსნათ არც თერაპიის უფრო ხანგრძლივი ზემოქმედებითაც. რაც უფრო ხანგრძლივად იმყოფება პირი არც თერაპიაზე, უფრო მეტად იზრდება მეტაბოლური დარღვევებისა და შაქრიანი დიაბეტის ჩამოყალიბების რისკი. წონაში მატება, სიმსუქნე, ინსულინისადმი რეზისტენტობის ზრდა, ზოგი არც პრეპარატი, განსაკუთრებით PI და ზოგი NRTI ხელს უწყობს გლუკოზის დონის მომატებასა და ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას. კვლევის პროცესში გამოვლინდა, რომ ჰიპერგლიკემია აივ ინფიცირებულ პირებში ასოცირებულია დისლიპიდემიის, CVD, CKD, ინსულტისა და ტუბერკულოზის განვითარებასთან.

ჩვენი კვლევის მიხედვით აივ ინფიცირებულ პირებში ჰიპერგლიკემია და ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი უფრო გავრცელებულია მამაკაცებში ვიდრე ქალებში .

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე , საჭიროა ჰიპერგლიკემიისა და არაგადამდები დაავადებების ყოველწლიური მონიტორინგი,რათა შემცირდეს აივ ინფიცირებული პირების ავადობა და სიკვდილიანობა. არაგადამდები დაავადებების პრევენცია და ნაადრევი დეტექცია მკვეთრად გააუმჯობესებს აივ ინფიცირებული პირების ცხოვრების ხარისხს და გაზრდის ამ პირების სიცოცხლის ხანგრძლივობას.

დასკვნები და რეკომენდაციები

დასკვნები

დასკვნა 1 . არც თერაპიის ხელმისაწვდომობამ მნიშვნელოვნად გაზარდა აივ ინფიცირებულების სიცოცხლის ხანგრძლივობა, შესაბამისად გაიზარდა არაგადამდები დაავადებების რიცხვი.

დასკვნა 2. ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის პრევალენტობა აივ ინფიცირებულ პირებში არ აღემატება საქართველოს მოსახლეობაში ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის პრევალენტობას.

დასკვნა 3. ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის გავრცელება აივ ინფიცირებულ პირებში ასაკის მატების პროპორციულად იზრდებოდა.

დასკვნა 4. ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი უფრო გავრცელებულია აივ ინფიცირებულ მამაკაცებში ვიდრე აივ ინფიცირებულ ქალებში.

დასკვნა 5. აივ ინფიცირებულ პირებში ჰიპერგლიკემია ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტით, თუ მის გარეშე ასოცირებულია არაგადამდები დაავადებების გაზრდილ რისკთან.

დასკვნა 6. ჰიპერგლიკემია ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტით, თუ მის გარეშე 2 ჯერ ზრდის საერთო და შიდს-ასოცირებულ სიკვდილიანობას აივ ინფიცირებულ პირებში ($CD4 < 200$).

დასკვნა 7. ჰიპერგლიკემია ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტით, თუ მის გარეშე 4 ჯერ ზრდის არა შიდს-ასოცირებულ სიკვდილიანობას აივ ინფიცირებულ პირებში ($CD4 \geq 200$)

პრაქტიკული რეკომენდაციები

რეკომენდაცია 1 . საქართველოში აივ/ინფექციის დაგვიანებული დიაგნოსტიკის გათვალისწინებით, საჭიროა დაავადების ადრეულ სტადიაზე დაიგნოსტიკა . კერძოდ, პირველადი ჯანდაცვის რგოლში მიმართვისას, ყველა პაციენტს შეეთავაზოს აივ ინფექციაზე ტესტირება. ყველა ჰოსპიტალიზებული პაციენტს ჩაუტარდეს ტესტი აივ ინფექციის გამოსავლენად.

რეკომენდაცია 2 . აივ ინფიცირებული პირების მინიმალური კვლევის სტანდარტში , აუცილებელი კვლევის ჩამონათვალში დაემატოს გლუკოზის კონცენტრაციის განსაზღვრა უზომოდ, გლუკოზისადმი ტოლერანტობის ტესტი , HOMA Index, გლიკოზირებული ჰემოგლობინი და ლიპიდოგრამა.

რეკომენდაცია 3 . ყველა პაციენტს 6-12 თვეში 1 ჯერ განესაზღვროს გლუკოზის კონცენტრაცია უზომოდ (პაციენტებს აეხსნათ უზომოდ ყოფნის მნიშვნელობა).

რეკომენდაცია 4. ყველა პაციენტს რომელსაც შეეცვლება არც მკურნალობა 3-6 თვეში 1 ჯერ განესაზღვროს გლუკოზის კონცენტრაცია უზმოდ (პაციენტებს აეხსნათ უზმოდ ყოფნის მნიშვნელობა).

რეკომენდაცია 5 . იმის გამო, რომ აივ ინფიცირებულ პაციენტებს ხშირად მეტაბოლური სინდრომი ჭარბი წონის ან/და წელის მომატებული გარშემოწერილობის გარეშე ხშირად აღნიშნებათ, ყველა პაციენტს 6-12 თვეში 1 ჯერ განესაზღვროს HOMA Index, რათა დროულად მოხდეს ინსულინისადმი მომატებული რეზისტენტობის დეტექცია და ენდოკრინოლოგთან გადამისამართება.

რეკომენდაცია 6 . აივ ინფიცირებულ პირებში არც თერაპიით ინდუცირებული დისლიპიდემიის მომატებული პრევალენტობის გამო ყველა პაციენტს 6 თვეში 1 ჯერ გაუკონტროლდეს ლიპიდოგრამა.

რეკომენდაცია 7 . აივ ინფიცირებულ პირებში ჰიპერგლიკემიისას გაზრდილი სიკვდილიანობის გამო, ყველა ჰოსპიტალიზებულ პაციენტს გაუკონტროლდეს გლიკემია უზმოდ და გლიკოზირებული ჰემოგლობინი, დიაბეტის ოჯახური ანამნეზის შემთვევაში კვლევებს დაემატოს HOMA Index.

რეკომენდაცია 8 . აივ ინფიცირებულ პირებს, რომელთაც აქვთ შაქრიანი დიაბეტი, 4-6 თვეში 1 ჯერ გაუკონტროლდეთ გლიკოზირებული ჰემოგლობინის კონცენტრაცია.

რეკომენდაცია 9. აღნიშნული კვლევების დროს ჰიპერგლიკემიის , ინსულინისადმი მომატებული რეზისტენტობის ან მომატებული გლიკოზირებული ჰემოგლობინის შემთვევაში, დროულად მოხდეს აივ ინფიცირებული პირის გადამისამართება ენდოკრინოლოგთან.

რეკომენდაცია 10. საჭიროა ჰიპერგლიკემიისა და არაგადამდები დაავადებების ყოველწლიური მონიტორინგი, რათა შემცირდეს აივ ინფიცირებული პირების ავადობა და სიკვდილიანობა.

რეკომენდაცია 11. საჭიროა გაუმჯობესდეს აივ/შიდსის კლინიკურ სერვისებში ჩართულობა. არაგადამდები დაავადებების პრევენცია და ნაადრევი დეტექცია მკვეთრად გააუმჯობესებს აივ ინფიცირებული პირების ცხოვრების ხარისხს და გაზრდის ამ პირების სიცოცხლის ხანგრძლივობას.

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University
Faculty Of Medicine, Clinical And Translational Medicine Program

Tea Borkowska

**The Prevalence of Type 2 Diabetes, Features of Course and Management,
and Outcomes in HIV/AIDS Patients in Georgia**

Synopsis

**of the thesis submitted to obtain the
Degree of Doctor of Philosophy(Ph.D.) In Medicine**

**The Scientific Supervisor: Tengiz Tsertsvadze,
Ivane Javakhishvili Tbilisi State University,
Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology,
Full Professor**

Tbilisi 2023

Relevance of the topic

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is a chronic, potentially life-threatening condition caused by the human immunodeficiency virus (HIV) (Barré-Sinoussi, 2010; Barré-Sinoussi et al., 1983; CDC, 2021; Gallo & Montagnier, 2003; Levy et al., 1984).

HIV/AIDS remains a dynamic and growing epidemic. The disease covered all the continents and countries of the world. HIV affects everyone equally regardless of race, gender, age, nationality, and education. According to data from the World Health Organization (WHO), AIDS is the fourth cause of death in the world (WHO, 2021). The effectiveness and availability of antiretroviral (ARV) therapy have contributed to the stability of the situation, although the number of people infected with HIV continues to increase worldwide ((BHIVA), 2018; Achwoka et al., 2019; Barré-Sinoussi, 2010; WHO, 2021).

Life expectancy and quality of life of people living with HIV (PLWH) have been dramatically improved after introducing antiretroviral therapy (ART). Accordingly, the prevalence of non-communicable diseases increased among people living with HIV (Achwoka et al., 2019; Adeyemi et al., 2021; Bruno et al., 2002; Falasca et al., 2007; Friis-Møller et al., 2003; Friis-Møller et al., 2010; Husain et al., 2017; Kansiime, Mwesigire, & Mugerwa, 2019; Magafu et al., 2013). According to the WHO, 41 million people die annually from non-communicable diseases, $\frac{3}{4}$ of them in low- and middle-income countries, where the prevalence of HIV infection is high. 17.7 million people die from cardiovascular diseases, 8.8 million from cancer, 3.9 million from respiratory problems, and 1.6 million from diabetes (WHO, 2021). Globally, arterial hypertension is responsible for 18% of deaths, followed by tobacco use and hyperglycemia (Gebreyes et al., 2018).

Metabolic, cardiovascular, kidney, liver, bone, lung, neoplastic, CNS, and sexual disorders are common co-morbidities in PLWH (Achwoka et al., 2019; Adeyemi et al., 2021; Broder, 2010). ; Cailhol et al., 2011; Calza et al., 2011; Choi, Shlipak, Hunt, Martin, & Deeks, 2009; Dimala, Atashili, Mbuagbaw, Wilfred, & Monekosso, 2016; Gallant, Hsue, Shreay, & Meyer, 2017; Husain et al., 2017;

Kansiime et al., 2019; Magafu et al., 2013; Patel et al., 2018). Non-communicable diseases develop due to HIV-associated risk factors, such as activation of the immune system by uncontrolled HIV replication, inflammatory response, coagulation, co-infections (cytomegalovirus and hepatitis C), ARV therapy, and permanent immunodeficiency. In PWLH, several non-communicable diseases might coexist at the same time and the prevalence of such cases is 4.7%. (Achwoke et al., 2019; Brown, Tassiopoulos, Bosch, Shikuma, & McComsey, 2010; Husain et al., 2017; Martin-Iguacel, Negrodo, Peck, & Friis-Møller, 2016; Nakaranurack & Manosuthi, 2018; Nix & Tien, 2014).

According to various studies, the prevalence of metabolic disorders and type 2 diabetes in PLWH has increased dramatically (Brown et al., 2010; Gazzaruso et al., 2002; Hernandez-Romieu, Garg, Rosenberg, Thompson-Paul, & Skarbinski, 2017; Husain et al., 2017; Kansiime et al., 2019; Nix & Tien, 2014; Patel et al., 2018). Scientists suggest that this process is related to HIV infection and ARV therapy. Information about the coexistence of these diseases is very few. According to existing studies, the prevalence of type 2 diabetes in HIV-infected individuals ranges from 2-14% (Shen et al., 2013), and it dramatically increases the risk of mortality (Alvaro-Meca et al., 2016).

Risk factors for diabetes mellitus are well known in the general population, but HIV and ARV are additional risk factors. The development of type 2 diabetes mellitus during HIV depends on several factors, such as the duration of HIV infection, the degree of immunosuppression, and exposure to ARV drugs (Achwoke et al., 2019; Adeyemi et al., 2021; Bonfanti et al., 2007; Brown et al., 2010; da Cunha, Maselli, Stern, Spada, & Bydlowski, 2015; Duncan, Goff, & Peters, 2018; Nakaranurack & Manosuthi, 2018; Pelchen-Matthews et al., 2018; Teeraananchai, Kerr, Amin, Ruxrungtham, & Law, 2017; Wand et al., 2007). Specific ARV medications, particularly PIs, NRTIs, and some NNRTIs, have been associated with type 2 diabetes (de Waal, Cohen, & Maartens, 2013; Estrada et al., 2006; Karamchand et al., 2016; Martin Lde et al., 2008; Rasmussen et al., 2012), with dysglycemia, dyslipidemia, lipodystrophy, chronic kidney disease, arterial hypertension, and the development of myocardial infarction (Achwoke et al., 2019; Alencastro et al., 2011; Alencastro et al., 2012; Baum et al., 2006; Boyd et al., 2017; Bruno et al., 2002; Calza et al., 2011; Casqueiro, Casqueiro, & Alves, 2012; Dimala et al., 2016; Estrada et al., 2006; Falasca et al., 2007; Friis-Møller et al., 2010; Gallant et

al., 2017; Gebreyes et al., 2018; Heron et al., 2019; Husain et al., 2017; Kalra, Kalra, Agrawal, & Unnikrishnan, 2011; Kansime et al., 2019; Mocroft et al., 2015; Nix & Tien, 2014).

Some studies have shown that the mortality rate of hyperglycemic HIV-infected patients is significantly higher than the mortality rate of normoglycemic HIV-infected patients (Chkhartishvili et al., 2017; Chkhartishvili et al., 2014; "Estimating the burden of HIV late presentation and its attributable morbidity and mortality across Europe 2010 -2016," 2020; Park, Zuñiga, & García, 2019; Suligoi et al., 2018; Trickey et al., 2016; Wada et al., 2014). The risk of myocardial infarction is almost doubled in patients with HIV and diabetes (Friis-Møller et al., 2003; Friis-Møller et al., 2010).

Table 1. Causes and mechanisms of diabetes mellitus in among people living with HIV

Reasons of disease development	Mechanisms of disease development
HIV	By inducing a chronic inflammatory process in the body, the concentration of pro-inflammatory cytokines, tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-6, IL-8, and IL-18 increases.
	By affecting the intestinal flora, in particular by reducing the number of <i>Anaerococcus</i>
ART	Drastic weight gain
	Disruption of adipocyte differentiation and metabolism
	Lipodystrophy
Protease Inhibitors	Increases insulin resistance through GLUT 4-dependent and -independent mechanisms
	Blocks proteases responsible for converting proinsulin to insulin and regulating insulin catabolism

	They change adipogenic proteins and inhibit the differentiation of adipocytes
	Pancreatic β cell toxicity
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Disruption of mitochondrial function
Pentamidine	Pancreatic β cell toxicity
Magesterol Acetate	With a mechanism of action similar to glucocorticoids
HCV	With the development of a chronic inflammatory process
	By inhibiting IRS1/IRS2 signaling pathways

Earlier, diabetes and HIV/AIDS were considered separate epidemics, but now two big epidemics are converging. These diseases remain a dynamic and growing problem and one of the important challenges of global health. Based on the above, there is great interest in the mentioned issue.

Effective ART alone is not sufficient for successful health management in PLWH. Prevention, timely diagnosis, and appropriate treatment of comorbidities are necessary. Unfortunately, in low and middle-income countries comorbidities are on the second plan. Georgia belongs to a low-income country, where screening for non-communicable diseases is not included in the routine check-ups among HIV-infected patients. Poverty, lack of resources, and late referral to a specialist prevent early diagnosis of the disease, which increases the morbidity and mortality of PLWH (Chkhartishvili et al., 2017; Chkhartishvili et al., 2014; WHO, 2021).

Research regarding the mentioned issue has never been conducted in Georgia. Practically, there is no available data from Eastern European countries on this topic. There is very little data and information on this issue worldwide.

Research Hypothesis

Diabetes mellitus and increased insulin resistance in PLWH are associated with worse clinical outcomes.

Reason of research

1. The purpose of the study is to determine the prevalence of diabetes, prediabetes, and metabolic syndrome in PLWH.
2. Comparison of the course and outcomes of diabetes mellitus between HIV-infected hyperglycemic and normoglycemic individuals.

The main tasks of the research

1. Identification of patients with diabetes, pre-diabetes, and metabolic syndrome among PLWH registered in 2012-2018 and estimate prevalence; The study subjects were followed up until December 2021.
2. Analysis of laboratory markers of diabetes mellitus and metabolic syndrome in PLWH and comparison of mortality rates between study groups.
3. Optimizing the clinical management of diabetes mellitus and metabolic syndrome in HIV-infected individuals.
4. Based on the research results, the development of a timely diagnosis and management protocol for diabetes mellitus and metabolic syndrome in PLWH.

Scientific novelty and practical value

ART has reduced mortality among PLWH worldwide. At the same time, the prevalence of non-AIDS-related diseases and the mortality caused by them have increased. In recent years, the increasing prevalence of metabolic diseases increased among PLWH. Studies are being conducted worldwide to determine whether the prevalence of metabolic diseases in PLWH is higher or not and what causes it.

A similar study has not been conducted in Georgia or Eastern European countries. The study aims to calculate the prevalence of diabetes, to determine the association between hyperglycemia and mortality. To deepen knowledge about the existing issue. As a result of our research, the prevalence of insulin resistance, type 2 diabetes, and complications caused by them among PLWH will be established for the first time in the Georgian population. Optimal modes of prevention and management will be developed. The results of the study will contribute to the optimization of diagnostics, preventive measures, and treatment of type 2 diabetes mellitus and insulin resistance in PLWH, which will positively affect the life expectancy and quality of life of these people.

Study Methods

Study Population

Patients with HIV/AIDS (>18 years old) registered in the Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center in 2012-2018 were included in the study. The AIDS center serves 65% of the registered HIV-infected patients across the country. Research subjects were included in the study by "sequential sampling".

The identification of research subjects was carried out through the existing electronic database of HIV/AIDS patients registered in the Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center. Patients were included in the study based on informed consent during a regular visit.

Exclusion criteria: patients who died or were lost within 6 months from registration.

Study Design and Sample Size

A retrospective cohort study(with prospective elements) has been conducted. People with HIV/AIDS registered in the Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center in 2012-2018 (>18 years old) were included in the study. Observation of people participating in the study continued until December 2021. Patients who were lost or died within 6 months of enrollment were excluded from the study. 2914 people were included in the study. Patient data were extracted from the National HIV/AIDS Database (AIDS HIS). The database is included in all

AIDS treatment facilities across the country. The database is completely protected, where information is obtained about all confirmed cases of HIV/AIDS, demographic, epidemiological, clinical, and laboratory data.

Within the retrospective study, the epidemiological, demographic, clinical, and laboratory information of the patients participating in the study was checked, namely age, gender, glycemic indicators, lipid spectrum, HIV RNA quantitative index, CD4 count, ARV medication combination, co-morbidities, cause of death. The primary objective of the retrospective study was to determine the association between hyperglycemia and mortality (all-cause and cause-specific mortality).

In the prospective part of the study, the observation of the glycemic index and laboratory data continued. Patients were included in the study based on informed consent. All patients with hyperglycemia or dyslipidemia were referred to an endocrinologist. Taking into account the anamnesis and risks, patients with hyperglycemia were additionally subjected to the following examinations: oral glucose tolerance test (with 75 g of glucose), HOMA Index, glycated hemoglobin, and lipidogram. We calculated the prevalence of diabetes, tuberculosis, CVD, CKD, and stroke, and also determined the relationship of these diseases with hyperglycemia.

Statistical Analysis

We used descriptive and analytical statistical methods in the research. Causes of death were classified according to the Coding of Death in HIV (CoDe) protocol. Based on CoDe protocol, deaths were classified into the following categories: AIDS-related deaths, non-AIDS and unknown.

The descriptive analysis was performed using the median and interquartile range for continuous variables and frequency/percentage for categorical data. Bivariate comparisons were tested using Pearson's chi-square test. The time-to-event approach was used for deriving mortality rates calculated as the number of deaths divided by the number of total person-years of follow-up (PYFU) contributed to the observation period. Kaplan-Meier method was used to estimate the probability of survival by hyperglycemic status. The association between hyperglycemia and mortality was

assessed in Cox proportional hazards regression analysis with a competing risk model used for estimating the cause-specific adjusted hazard ratios. In the sensitivity analysis, we evaluated the influence of hyperglycemia on all-cause and cause-specific mortality by CD4 cell strata (people with CD4 count <200 and ≥200 cells/mm³). A p-value <0.05 was considered statistically significant. All analyses were conducted using SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Ethical approval

Ethical approval was obtained from the ethics committee of the Infectious Diseases, AIDS, and Clinical Immunology Research Center (approval # 20-006).

Results

2914 PLWH participated in the study. Their median age was 36 (IQR: 22-80) years. 2204 (75.6%) were men. In total, 619 (21.2%) participants had total CD4 cell counts ≤200 cells/mm³, 1085 participants 200-500 cells/mm³, and 1210 participants >500 cells/mm³. AIDS was diagnosed in 1189 (40.8%) people. All patients were on ART. 183 (6.3%) individuals had comorbidities such as cardiovascular disease, kidney disease, and cancer. 11 (0.4%) patients refused to participate in the prospective part of the study due to the current situation during the Covid-19 pandemic. 215 (7.4%) people were lost during the research process.

Table 2. General data of the HIV-infected cohort (n=2914)

Variable	Sum N (%)	Male	Female
Gender	2914 (100%)	2204 (75.6%)	710 (24.4%)
Hyperglycemia	381 (13.1 %)	326 (85.6 %)	55 (14.4 %)
They refused to participate in the study	11 (0.4 %)	9 (0.4%)	2 (0.3%)

Lost to follow-up. (2012-2021 year)	215 (7.4%)	183 (8.3%)	32 (4.5%)
Died during the study period (2012-2021 year)	301 (9.7%)	256 (11.6%)	45 (6.3%)
additional diagnostic tests (OGTT,Homa Index, lipidogram, HbA1c)	155 (5.3%)	145 (6.6%)	10 (1.4%)

Table 3. Distribution of hyperglycemia in PWLH by age (n=2914)

Distribution of hyperglycemia by age	Cohort with hyperglycemia (N=381) 13.1 %					P-value	median (IQR)
	19-29	30-39	40-49	50-64	>65		
	5 (1.31%)	48 (12.6%)	112 (29.4%)	182 (47.8%)	34 (8.9%)	<0.0001	36 (22- 80)

381 (13.1%) had hyperglycemia, the prevalence increased with age. Individuals with total CD4 cell counts <200 cells/mm³ were more likely to have hyperglycemia. The distribution of hyperglycemia by gender did not differ significantly (p=0.11). A total of 301 (9.7%) HIV-infected persons died at a median of 3.71 (IQR: 2.14–5.37) years during the study period. Among them, 139 (46.2%) were AIDS-related, 123 (40.9%) were not AIDS-related, and 39 (12.9%) were due to an unknown cause.

Table 4. Multivariate analysis of the association of hyperglycemia with all-cause and cause-specific mortality by baseline CD4 cell count (n=2914)

	CD4 <200 (n=558)		CD4 ≥200 (n=2,356)	
	Adjusted Hazard ratio	p-value	Adjusted Hazard ratio	p-value

	(95% CI)		(95% CI)	
All-cause mortality				
Hyperglycemia	2.03 (1.48-2.79)	<0.0001	3.28 (1.97-5.45)	<0.0001
Normoglycemia	1		1	
AIDS-related mortality				
Hyperglycemia	2.48 (1.64-3.77)	<0.0001	0.86 (0.20-3.77)	0.84
Normoglycemia	1		1	
Non-AIDS mortality				
Hyperglycemia	1.16 (0.65-2.06)	0.62	4.60 (2.28-9.26)	<0.0001
Normoglycemia	1		1	
Mortality from unknown cause				
Hyperglycemia	1.30 (0.40-4.27)	0.66	2.36 (0.59-9.37)	0.22
Normoglycemia	1		1	

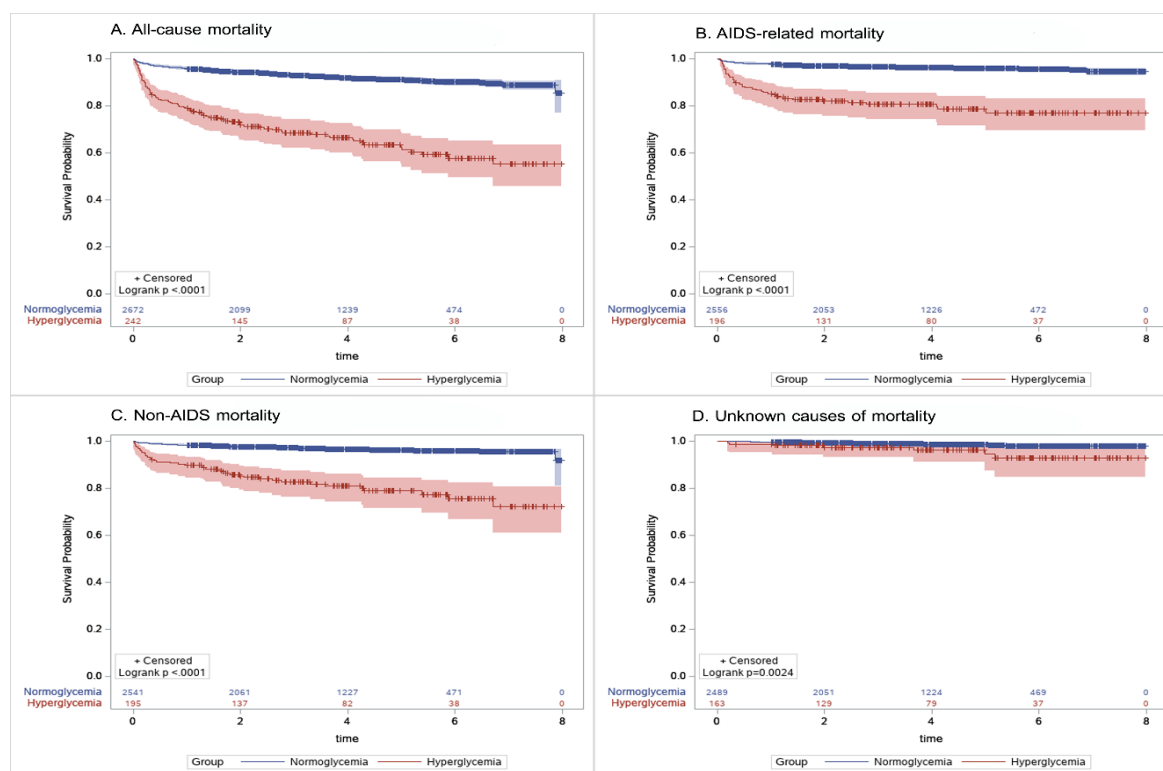
The multivariate regression model was adjusted for age, gender, HIV transmission mode, history of AIDS diagnosis, and non-communicable comorbidities.

Table 5. Prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in HIV-infected persons, (n=2914)

Variable	Prediabetes (N= 130)	95% Confidence Interval (CI)	Type 2 diabetes mellitus (N= 65)	95 % Confidence Interval (CI)
Total number of participants (N = 2194)	4.47%	3.77 - 5.27	2.65%	2.11 - 3.28
Hyperglycemia (N= 381)	33.7%	29.0 – 38.5	19.9 %	16.0 – 24.3
Cohort with additional investigations (N=155)	82.2%	76.2 – 88.2	48.4 %	40.5 – 56.2

Overall, the cohort contributed to 11,148 person-years of follow-up (PYFU), translating into a mortality rate of 2.70 deaths per 100 PYFU. The mortality rate was significantly higher among individuals with hyperglycemia - 11.17 deaths per 100 PYFU vs 2.07 deaths per 100 PYFU among normoglycemic patients ($p < 0.0001$). Kaplan-Meier survival estimates showed statistically significant differences between hyperglycemic and normoglycemic groups for all-cause and cause-specific mortality.

Figure 1. Kaplan-Meier survival estimates for all-cause and cause-specific mortality with several participants at risk and 95% confidence intervals.



Hyperglycemia remained significantly associated with increased hazards of death for all-cause mortality (HR: 2.34, 95% CI: 1.78-3.07, $p < 0.0001$), for AIDS-related mortality (HR: 2.30, 95% CI: 1.54-3.43, $p < 0.0001$) and non-AIDS mortality (HR: 1.90, 95% CI: 1.17-3.10, $p = 0.01$). In sensitivity analysis, hyperglycemia was associated with increased hazards of all-cause mortality in both people with CD4 count < 200 cells/mm³ (HR: 2.03, 95% CI: 1.48-2.79, $p < 0.0001$) and CD4 count ≥ 200 cells/mm³ (HR: 3.28, 95% CI: 1.97-5.45, $p < 0.0001$). Regarding cause-specific mortality, among people with CD4 count < 200 cells/mm³, hyperglycemia was associated with AIDS-related mortality

but not with non-AIDS deaths, and vice versa among persons with CD4 count <200 cells/mm³ hyperglycemia was associated with non-AIDS mortality and not with AIDS-related mortality. Hyperglycemia did not show a significant association with mortality from unknown causes in any regression models.

Additional diagnostic tests were performed on 155 (5.3%) people. Of 2914 individuals, 4.47% (95% CI: 3.77 - 5.27) had prediabetes and 2.65% (95% CI: 2.11 - 3.28) had type 2 diabetes. Of 381 hyperglycemic patients, 33.7% (95% CI: 29.0 - 38.5) had prediabetes and 19.9% (95% CI: 16.0 - 24.3) had type 2 diabetes. We also calculated the prevalence of metabolic syndrome. 12.8% (95% CI: 9.6 - 17.4) so 373 individuals in our cohort were found to have metabolic syndrome.

During a prospective study, we tried to find out whether there was an association with hyperglycemia, tuberculosis, CVD, CKD, and stroke in HIV-infected individuals. 550 (18.9%) participants had high total cholesterol and LDL. 195 (35%) had hyperglycemia, relative risk (RR) = 3.59 (95% CI: 3.13-4.13). 92 people had CVD, of which 44.6% (p=0.07) had hyperglycemia, RR = 4.92 (95% CI: 3.31-7.32). Stroke developed in 16 patients, of which 11 (68.8%) had hyperglycemia. The relative risk of stroke RR = 14.63 (95% CI: 5.11- 41.84). CKD was detected in 32 patients, 50% of them had hyperglycemia, (RR) = 6.65 (95% CI: 3.35-13.18). 171 (5.87%) participants developed tuberculosis, and 83 (48.5%) of them also had hyperglycemia. In case of tuberculosis, RR= 6.27 (95% CI: 4.74-8.3).

Discussion

According to research conducted in different countries, diabetes mellitus is associated with increased mortality in HIV-infected people. Based on our research, we can say that hyperglycemia with or without diabetes mellitus dramatically increases mortality in HIV-infected individuals. The association between hyperglycemia and HIV infection is difficult to explain. Unfortunately, within our study, it was not possible to test whether HIV itself or ART causes the development of hyperglycemia and type 2 diabetes. All patients enrolled in the center automatically started ART immediately after the HIV diagnosis.

Georgia belongs to a low-income country, where screening for non-communicable diseases is not included in routine examinations of HIV-infected patients. Poverty, lack of resources, and late referral to a specialist prevent early diagnosis of the disease. Consequently, patients with low CD4 count often develop opportunistic infections, such as various viral, fungal, and bacterial infections. Tuberculosis is especially noteworthy. This situation is aggravated by the coexistence of hyperglycemia, as a result of which the risk of mortality increases dramatically. Individuals with total CD4 cell counts <200 cells/mm³ have a 30-fold increased risk of death. Factors that affect the quality of life and mortality rates include age, comorbidities, and uncontrolled HIV infection.

From our study, it is clear that non-HIV-related mortality was increased in patients with total CD4 cell counts ≥ 200 cells/mm³. Observational studies suggest that CD4+ counts influence HIV and non-HIV-related morbidity and mortality. Among non-HIV-related diseases, CVD, CKD, cancers, and metabolic disorders particularly.

Older age, low total CD4 cell count, and the presence of co-morbidities not only increase the risk of mortality but also contribute to the development of hyperglycemia. Based on study results, the prevalence of hyperglycemia and diabetes increased with age, which is not surprising, because, in the general population, type 2 diabetes and hyperglycemia are more common in older people. On the other hand, the spread of hyperglycemia with increasing age can be explained by longer exposure to ARV therapy. The longer a person is on ART, the higher the risk of developing metabolic disorders and diabetes. Weight gain, obesity, increased insulin resistance, and some ARV drugs, especially PIs and some NRTIs contribute to elevated glucose levels and the development of type 2 diabetes. In the process of research, it was revealed that hyperglycemia in PLWH is associated with the development of dyslipidemia, CVD, CKD, stroke, and tuberculosis. According to our study, hyperglycemia and type 2 diabetes in HIV-infected individuals are more common in men than in women.

Based on the aforesaid, annual monitoring of hyperglycemia and non-communicable diseases is needed to reduce the morbidity and mortality of HIV-infected persons. Prevention and early

detection of non-communicable diseases will dramatically improve the quality of life of HIV-infected individuals and increase their life expectancy.

Conclusions and Recommendations

Conclusions

Conclusion 1. The availability of ART has significantly increased the life expectancy of people infected with HIV, thus the number of non-communicable diseases has increased.

Conclusion 2. The prevalence of type 2 diabetes in HIV-infected people does not exceed the prevalence of type 2 diabetes in the population of Georgia.

Conclusion 3. The prevalence of type 2 diabetes in HIV-infected individuals increased proportionally with age.

Conclusion 4. Type 2 diabetes is more common in HIV-infected men than in HIV-infected women.

Conclusion 5. Hyperglycemia in HIV-infected individuals with and without type 2 diabetes is associated with an increased risk of noncommunicable diseases.

Conclusion 6. Hyperglycemia with or without type 2 diabetes mellitus doubles overall and AIDS-related mortality in HIV-infected individuals (CD4 <200).

Conclusion 7. Hyperglycemia with or without type 2 diabetes mellitus increases non-AIDS-related mortality 4-fold in HIV-infected individuals (CD4 ≥200).

Practical Recommendations

Recommendation 1. Considering the late diagnosis of HIV/infection in Georgia, it is necessary to diagnose the disease at an early stage. In particular, when referring to primary care, all patients should be offered HIV testing. All hospitalized patients should be tested for HIV infection.

Recommendation 2. Measurement of fasting glucose concentration, glucose tolerance test, HOMA Index, Hb1Ac, and lipidogram should be added to the minimum standard check-up list.

Recommendation 3. Fasting glucose concentration should be measured in all patients once every 6-12 months (explain to patients the importance of fasting).

Recommendation 4. After changing the ARV combination glucose concentration should be measured once in 3-6 months (explain to the patients the importance of fasting).

Recommendation 5. Because HIV-infected patients often have metabolic syndrome without excess weight and/or increased waist circumference, HOMA Index should be determined for all patients once every 6-12 months to timely detect increased insulin resistance and refer them to an endocrinologist.

Recommendation 6. Due to the increased prevalence of ART-induced dyslipidemia among PLWH, a lipidogram should be checked once every 6 months in all patients.

Recommendation 7. Because of the increased mortality associated with hyperglycemia in HIV-infected individuals, fasting blood glucose and glycated hemoglobin should be monitored in all hospitalized patients, and the HOMA Index should be checked in case of a family history of diabetes.

Recommendation 8. Glycated hemoglobin should be checked once every 4-6 months among PLWH with diabetes mellitus.

Recommendation 9. In the case of hyperglycemia, increased insulin resistance, or elevated glycated hemoglobin during the mentioned studies, the HIV-infected individual should be referred to an endocrinologist promptly.

Recommendation 10. Annual monitoring of hyperglycemia and non-communicable diseases is needed to reduce morbidity and mortality among PLWH.

Recommendation 11. Involvement in HIV/AIDS clinical services needs to be improved. Prevention and early detection of non-communicable diseases will dramatically improve the quality of life of HIV-infected individuals and increase their life expectancy.

ბიბლიოგრაფია

- (BHIVA), B. H. A. (2018). Standards of Care for People Living with HIV 2018. Retrieved from <https://www.bhiva.org/file/KrfaFqLZRIBhg/BHIVA-Standards-of-Care-2018.pdf>
- Achwoka, D., Waruru, A., Chen, T. H., Masamaro, K., Ngugi, E., Kimani, M., . . . De Cock, K. M. (2019). Noncommunicable disease burden among HIV patients in care: a national retrospective longitudinal analysis of HIV-treatment outcomes in Kenya, 2003-2013. *BMC Public Health*, *19*. doi:10.1186/s12889-019-6716-2
- Adeyemi, O., Lyons, M., Njim, T., Okebe, J., Birungi, J., Nana, K., . . . Garrib, A. (2021). Integration of non-communicable disease and HIV/AIDS management: a review of healthcare policies and plans in East Africa. *BMJ Glob Health*, *6*(5). doi:10.1136/bmjgh-2020-004669
- Alencastro, P. R., Fuchs, S. C., Wolff, F. H., Ikeda, M. L., Brandão, A. B., & Barcellos, N. T. (2011). Independent predictors of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*, *25*(11), 627-634. doi:10.1089/apc.2010.0360
- Alencastro, P. R., Wolff, F. H., Oliveira, R. R., Ikeda, M. L., Barcellos, N. T., Brandão, A. B., & Fuchs, S. C. (2012). Metabolic syndrome and population attributable risk among HIV/AIDS patients: comparison between NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI definitions. *AIDS Res Ther*, *9*(1), 29. doi:10.1186/1742-6405-9-29
- Alvaro-Meca, A., Jiménez-García, R., Jimenez-Trujillo, I., Hernandez-Barrera, V., de Miguel-Diez, J., Resino, S., & Lopez-de-Andres, A. (2016). Fifteen-Year Trends in the Prevalence of Diabetes among Hospitalized HIV-Infected Patients in Spain (1997-2012). *PLoS One*, *11*(9), e0161953. doi:10.1371/journal.pone.0161953
- Barré-Sinoussi, F. (2010). HIV: a discovery opening the road to novel scientific knowledge and global health improvement. *Virology*, *397*(2), 255-259. doi:10.1016/j.virol.2009.08.033
- Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., . . . Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, *220*(4599), 868-871. doi:10.1126/science.6189183
- Baum, M. K., Rafie, C., Lai, S., Xue, L., Sales, S., Page, J. B., . . . Campa, A. (2006). Coronary Heart Disease (CHD) Risk Factors and Metabolic Syndrome in HIV-Positive Drug Users in Miami. *Am J Infect Dis*, *2*(3), 173-179.
- Bonfanti, P., Giannattasio, C., Ricci, E., Facchetti, R., Rosella, E., Franzetti, M., . . . Mancina, G. (2007). HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*, *45*(4), 426-431. doi:10.1097/QAI.0b013e318074ef83
- Boyd, M. A., Mocroft, A., Ryom, L., Monforte, A. D., Sabin, C., El-Sadr, W. M., . . . Law, M. (2017). Cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD) event rates in HIV-positive persons at high predicted CVD and CKD risk: A prospective analysis of the D:A:D observational study. *PLoS Med*, *14*(11), e1002424. doi:10.1371/journal.pmed.1002424
- Broder, S. (2010). The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Res*, *85*(1), 1-18. doi:10.1016/j.antiviral.2009.10.002
- Brown, T. T., Tassiopoulos, K., Bosch, R. J., Shikuma, C., & McComsey, G. A. (2010). Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care*, *33*(10), 2244-2249. doi:10.2337/dc10-0633
- Bruno, R., Gazzaruso, C., Sacchi, P., Zocchetti, C., Giordanetti, S., Garzaniti, A., . . . Filice, G. (2002). High prevalence of metabolic syndrome among HIV-infected patients: link with the cardiovascular risk. *J Acquir Immune Defic Syndr*, *31*(3), 363-365. doi:10.1097/00126334-200211010-00015

- Cailhol, J., Nkurunziza, B., Izzedine, H., Nindagiye, E., Munyana, L., Baramperanye, E., . . . Bouchaud, O. (2011). Prevalence of chronic kidney disease among people living with HIV/AIDS in Burundi: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*, *12*, 40. doi:10.1186/1471-2369-12-40
- Calza, L., Masetti, G., Piergentili, B., Trapani, F., Cascavilla, A., Manfredi, R., . . . Viale, P. (2011). Prevalence of diabetes mellitus, hyperinsulinaemia and metabolic syndrome among 755 adult patients with HIV-1 infection. *Int J STD AIDS*, *22*(1), 43-45. doi:10.1258/ijsa.2010.010256
- Casqueiro, J., Casqueiro, J., & Alves, C. (2012). Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*, *16*(Suppl1), S27-36. doi:10.4103/2230-8210.94253
- CDC. (2021). About HIV.
- Chkhartishvili, N., Chokoshvili, O., Bolokadze, N., Tsintsadze, M., Sharvadze, L., Gabunia, P., . . . Tsertsvadze, T. (2017). Late presentation of HIV infection in the country of Georgia: 2012-2015. *PLoS One*, *12*(10), e0186835. doi:10.1371/journal.pone.0186835
- Chkhartishvili, N., Sharvadze, L., Chokoshvili, O., Bolokadze, N., Rukhadze, N., Kempker, R. R., . . . Tsertsvadze, T. (2014). Mortality and Causes of Death Among HIV-Infected Individuals in the Country of Georgia: 1989–2012. *AIDS Res Hum Retroviruses*, *30*(6), 560-566. doi:10.1089/aid.2013.0219
- Choi, A. I., Shlipak, M. G., Hunt, P. W., Martin, J. N., & Deeks, S. G. (2009). HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy. *Aids*, *23*(16), 2143-2149. doi:10.1097/QAD.0b013e3283313c91
- da Cunha, J., Maselli, L. M., Stern, A. C., Spada, C., & Bydlowski, S. P. (2015). Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World J Virol*, *4*(2), 56-77. doi:10.5501/wjv.v4.i2.56
- de Waal, R., Cohen, K., & Maartens, G. (2013). Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PLoS One*, *8*(5), e63623. doi:10.1371/journal.pone.0063623
- Dimala, C. A., Atashili, J., Mbuagbaw, J. C., Wilfred, A., & Monekosso, G. L. (2016). Prevalence of Hypertension in HIV/AIDS Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Compared with HAART-Naïve Patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon. *PLoS One*, *11*(2), e0148100. doi:10.1371/journal.pone.0148100
- Duncan, A. D., Goff, L. M., & Peters, B. S. (2018). Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross-sectional study. *PLoS One*, *13*(3). doi:10.1371/journal.pone.0194199
- Estimating the burden of HIV late presentation and its attributable morbidity and mortality across Europe 2010-2016. (2020). *BMC Infect Dis*, *20*(1), 728. doi:10.1186/s12879-020-05261-7
- Estrada, V., Martínez-Larrad, M. T., González-Sánchez, J. L., de Villar, N. G., Zabena, C., Fernández, C., & Serrano-Ríos, M. (2006). Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism*, *55*(7), 940-945. doi:10.1016/j.metabol.2006.02.024
- Falasca, K., Ucciferri, C., Manzoli, L., Mancino, P., Pizzigallo, E., Conti, P., & Vecchiet, J. (2007). Metabolic syndrome and cardiovascular risk in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Int J Immunopathol Pharmacol*, *20*(3), 519-527. doi:10.1177/039463200702000310
- Friis-Møller, N., Sabin, C. A., Weber, R., d'Arminio Monforte, A., El-Sadr, W. M., Reiss, P., . . . Lundgren, J. D. (2003). Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, *349*(21), 1993-2003. doi:10.1056/NEJMoa030218
- Friis-Møller, N., Thiébaud, R., Reiss, P., Weber, R., Monforte, A. D., De Wit, S., . . . Law, M. G. (2010). Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, *17*(5), 491-501. doi:10.1097/HJR.0b013e328336a150

- Gallant, J., Hsue, P. Y., Shreay, S., & Meyer, N. (2017). Comorbidities Among US Patients With Prevalent HIV Infection-A Trend Analysis. *J Infect Dis*, 216(12), 1525-1533. doi:10.1093/infdis/jix518
- Gallo, R. C., & Montagnier, L. (2003). The discovery of HIV as the cause of AIDS. *N Engl J Med*, 349(24), 2283-2285. doi:10.1056/NEJMp038194
- Gazzaruso, C., Sacchi, P., Garzaniti, A., Fratino, P., Bruno, R., & Filice, G. (2002). Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care*, 25(7), 1253-1254. doi:10.2337/diacare.25.7.1253
- Gebreyes, Y. F., Goshu, D. Y., Geletew, T. K., Argefa, T. G., Zemedu, T. G., Lemu, K. A., . . . Belayneh, A. B. (2018). Prevalence of high bloodpressure, hyperglycemia, dyslipidemia, metabolic syndrome and their determinants in Ethiopia: Evidences from the National NCDs STEPS Survey, 2015. *PLoS One*, 13(5), e0194819. doi:10.1371/journal.pone.0194819
- Hernandez-Romieu, A. C., Garg, S., Rosenberg, E. S., Thompson-Paul, A. M., & Skarbinski, J. (2017). Is diabetes prevalence higher among HIV-infected individuals compared with the general population? Evidence from MMP and NHANES 2009–2010. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 5(1). doi:10.1136/bmjdr-2016-000304
- Heron, J. E., Norman, S. M., Yoo, J., Lembke, K., O'Connor, C. C., Weston, C. E., & Gracey, D. M. (2019). The prevalence and risk of non-infectious comorbidities in HIV-infected and non-HIV infected men attending general practice in Australia. *PLoS One*, 14(10), e0223224. doi:10.1371/journal.pone.0223224
- Husain, N. E., Noor, S. K., Elmadhoun, W. M., Almobarak, A. O., Awadalla, H., Woodward, C. L., . . . Ahmed, M. H. (2017). Diabetes, metabolic syndrome and dyslipidemia in people living with HIV in Africa: re-emerging challenges not to be forgotten. *HIV AIDS (Auckl)*, 9, 193-202. doi:10.2147/hiv.s137974
- Kalra, S., Kalra, B., Agrawal, N., & Unnikrishnan, A. (2011). Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr*, 3, 2. doi:10.1186/1758-5996-3-2
- Kansiime, S., Mwesigire, D., & Mugerwa, H. (2019). Prevalence of non-communicable diseases among HIV positive patients on antiretroviral therapy at joint clinical research centre, Lubowa, Uganda. *PLoS One*, 14(8), e0221022. doi:10.1371/journal.pone.0221022
- Karamchand, S., Leisegang, R., Schomaker, M., Maartens, G., Walters, L., Hislop, M., . . . Cohen, K. (2016). Risk Factors for Incident Diabetes in a Cohort Taking First-Line Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. *Medicine (Baltimore)*, 95(9). doi:10.1097/md.0000000000002844
- Levy, J. A., Hoffman, A. D., Kramer, S. M., Landis, J. A., Shimabukuro, J. M., & Oshiro, L. S. (1984). Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science*, 225(4664), 840-842. doi:10.1126/science.6206563
- Magafu, M. G., Moji, K., Igumbor, E. U., Magafu, N. S., Mwandri, M., Mwita, J. C., . . . Hashizume, M. (2013). Non-communicable diseases in antiretroviral therapy recipients in Kagera Tanzania: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J*, 16, 84. doi:10.11604/pamj.2013.16.84.2831
- Martin-Iguacel, R., Negrodo, E., Peck, R., & Friis-Møller, N. (2016). Hypertension Is a Key Feature of the Metabolic Syndrome in Subjects Aging with HIV. *Curr Hypertens Rep*, 18(6), 46. doi:10.1007/s11906-016-0656-3
- Martin Lde, S., Pasquier, E., Roudaut, N., Vandhuick, O., Vallet, S., Bellein, V., & Bressollette, L. (2008). Metabolic syndrome: a major risk factor for atherosclerosis in HIV-infected patients (SHIVA study). *Presse Med*, 37(4 Pt 1), 579-584. doi:10.1016/j.lpm.2007.09.022
- Mocroft, A., Lundgren, J. D., Ross, M., Law, M., Reiss, P., Kirk, O., . . . Ryom, L. (2015). Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using

- prospective cohort data from the D:A:D study. *PLoS Med*, *12*(3), e1001809. doi:10.1371/journal.pmed.1001809
- Nakaranurack, C., & Manosuthi, W. (2018). Prevalence of Non-AIDS Comorbidities and Factors Associated with Metabolic Complications among HIV-Infected Patients at a Thai Referral Hospital. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, *17*, 2325957417752256. doi:10.1177/2325957417752256
- Nix, L. M., & Tien, P. C. (2014). Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular risk in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*, *11*(3), 271-278. doi:10.1007/s11904-014-0219-7
- Park, J., Zuñiga, J. A., & García, A. A. (2019). Diabetes negatively impacts the ten-year survival rates of people living with HIV. *Int J STD AIDS*, *30*(10), 991-998. doi:10.1177/0956462419857005
- Patel, P., Rose, C. E., Collins, P. Y., Nuche-Berenguer, B., Sahasrabudde, V. V., Pehrah, E., . . . Levitt, N. S. (2018). Noncommunicable diseases among HIV-infected persons in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Aids*, *32 Suppl 1*(Suppl 1), S5-s20. doi:10.1097/qad.0000000000001888
- Pelchen-Matthews, A., Ryom, L., Borges Á, H., Edwards, S., Duvivier, C., Stephan, C., . . . Mocroft, A. (2018). Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort. *Aids*, *32*(16), 2405-2416. doi:10.1097/qad.0000000000001967
- Rasmussen, L. D., Mathiesen, E. R., Kronborg, G., Pedersen, C., Gerstoft, J., & Obel, N. (2012). Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *PLoS One*, *7*(9), e44575. doi:10.1371/journal.pone.0044575
- Shen, Y., Wang, Z., Liu, L., Zhang, R., Zheng, Y., & Lu, H. (2013). Prevalence of hyperglycemia among adults with newly diagnosed HIV/AIDS in China. *BMC Infect Dis*, *13*, 79. doi:10.1186/1471-2334-13-79
- Suligo, B., Virdone, S., Taborelli, M., Frova, L., Grande, E., Grippo, F., . . . Zucchetto, A. (2018). Excess mortality related to circulatory system diseases and diabetes mellitus among Italian AIDS patients vs. non-AIDS population: a population-based cohort study using the multiple causes-of-death approach. *BMC Infect Dis*, *18*(1), 428. doi:10.1186/s12879-018-3336-x
- Teeraananchai, S., Kerr, S. J., Amin, J., Ruxrungtham, K., & Law, M. G. (2017). Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med*, *18*(4), 256-266. doi:10.1111/hiv.12421
- Trickey, A., May, M. T., Vehreschild, J., Obel, N., Gill, M. J., Crane, H., . . . Sterne, J. A. (2016). Cause-Specific Mortality in HIV-Positive Patients Who Survived Ten Years after Starting Antiretroviral Therapy. *PLoS One*, *11*(8), e0160460. doi:10.1371/journal.pone.0160460
- Wada, N., Jacobson, L. P., Cohen, M., French, A., Phair, J., & Muñoz, A. (2014). Cause-specific mortality among HIV-infected individuals, by CD4(+) cell count at HAART initiation, compared with HIV-uninfected individuals. *Aids*, *28*(2), 257-265. doi:10.1097/qad.0000000000000078
- Wand, H., Calmy, A., Carey, D. L., Samaras, K., Carr, A., Law, M. G., . . . Emery, S. (2007). Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *Aids*, *21*(18), 2445-2453. doi:10.1097/QAD.0b013e3282efad32
- WHO. (2021). HIV (fact Sheet).