

ΜΠΣ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΗΡΑΚΛΗΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ

Πολυνοσηρότητα σε άτομα που ζουν με τον HIV: επιπολασμός,
παράγοντες κινδύνου και διαχρονικές τάσεις

ΑΘΗΝΑ, 2022

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την
απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

που απονέμει η Ιατρική Σχολή και το Τμήμα Μαθηματικών του Εθνικού &
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Εγκρίθηκε την..... από την εξεταστική επιτροπή:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Γ. ΤΟΥΛΟΥΜΗ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Ν. ΠΑΝΤΑΖΗΣ

ΕΔΙΠ

Φ.ΣΙΑΝΝΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Περιεχόμενα

Συντομογραφίες.....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1 HIV	10
1.1 HIV	10
1.2 Ιστορική Αναδρομή	12
1.3 Φυσική ιστορία του HIV	15
1.4 Αντιρετροϊκή Θεραπεία	18
1.5 Ο HIV ως χρόνιο νόσημα	21
1.6 Ο HIV στην Ελλάδα	22
2 Η Πολυνοσηρότητα ως Φαινόμενο	26
2.1 Πολυνοσηρότητα	26
2.2 HIV και Πολυνοσηρότητα	28
3 Πηγή Δεδομένων	29
AMACS	29
4 Μέθοδοι	31
4.1 Ορισμοί	31
4.1.1 Πολυνοσηρότητα	31
4.1.2 Σακχαρώδης διαβήτης	32
4.1.3 Υπέρταση	32
4.1.4 Δυσλιπιδαιμία	33
4.1.5 Καρδιαγγειακά νοσήματα	33
4.1.6 Χρόνια νεφρική νόσος	34
4.1.7 Χρόνια ηπατική νόσος	34
4.1.8 Κακοήθειες μη-σχετιζόμενες με τον HIV	35
4.2 Ανάλυση Διαχρονικών Δεδομένων	36
4.3 Γενικευμένες Εκτιμητικές Εξισώσεις για Διαχρονικά Δεδομένα(GEE).....	38
Εισαγωγή	38
Σημειογραφία	39
4.3.1 Ορισμός του marginal μοντέλου.....	40
4.3.2 Working Correlation Matrix και Robust Variance Estimate	43
4.3.3 Εκτιμητική διαδικασία.....	47
4.3.4 Quasi Likelihood	50
4.3.5 Επιλογή μοντέλου κάτω από τη χρήση GEE.....	51
4.3.6 Γενικευμένες εκτιμητικές εξισώσεις και ελλείπουσες τιμές.....	54
4.4 Ανάλυση Δεδομένων	56
Κριτήρια Εισόδου	56
Περιγραφική Ανάλυση	56
Στατιστική Ανάλυση	57
5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	59
5.1 Περιγραφικά Χαρακτηριστικά του πληθυσμού	59

5.2 Παράγοντες που σχετίζονται με τον Επιπολασμό της Πολυνοσηρότητας: αποτελέσματα μονοπαραγοντικών ελέγχων.....	66
5.3 Παράγοντες που σχετίζονται με τον επιπολασμό πολυνοσηρότητας: αποτελέσματα πολυπαραγοντικού μοντέλου.....	75
5.4 Επιπολασμός και πρότυπα συννοσηροτήτων-Υποαναλύσεις.....	79
6 Συζήτηση.....	90
Περιορισμοί.....	95
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	96
ABSTRACT.....	97
Βιβλιογραφία.....	98

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Δομές συσχετίσεων μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.....	44
Πίνακας 2. Περιγραφικά δεδομένα των ενήλικων ατόμων που ζουν με τον HIV κατά τη διάρκεια 2000-2018 (N=6327).	61
Πίνακας 3. Αποτελέσματα διπαραγοντικών μοντέλων για τα Prevalence Ratios της πολυνοσηρότητας μεταξύ ατόμων που ζουν με τον HIV κατά την περίοδο 2000-2018 στην Ελλάδα, μετά από διόρθωση για ηλικία. ζ.....	74
Πίνακας 4. Μονοπαραγοντικά και διορθωμένα Prevalence Ratios για τον επιπολασμό πολυνοσηρότητας μεταξύ ατόμων που ζουν με τον HIV κατά την περίοδο 2000-2018 στην Ελλάδα. 78	
Πίνακας 5. Διορθωμένα Prevalence Ratios για τις νοσηρότητες που ορίζουν την πολυνοσηρότητα από το 2000-2018.	84
Πίνακας 6. Διορθωμένα Prevalence Ratios για την Πολυνοσηρότητα) μεταξύ ατόμων που ζουν με τον HIV κατά την περίοδο 2000-2018 στην Ελλάδα. Αποτελέσματα από το τελικό μοντέλο όπου συμπεριλαμβάνεται ως συμμεταβλητή και το BMI.....	88
Πίνακας 7. Συστάσεις χρονικών σημείων έναρξης ART θεραπείας του WHO 2015-σήμερα.	91

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1. Ταξινόμηση του HIV-1.	11
Σχήμα 2. Παγκόσμιος επιπολασμός μολύνσεων από τον HIV. πηγή: WHO,2019.....	13
Σχήμα 3. Κύκλος ζωής του HIV εντός του κυττάρου ξενιστή.	15
Σχήμα 4. Διάγραμμα των κύριων φάσεων της HIV λοίμωξης, σε σχέση με το ιικό φορτίο, τον αριθμό των CD4+ λεμφοκυττάρων και το χρόνο από την έναρξη της λοίμωξης.	16
Σχήμα 5. Χρονοδιάγραμμα έγκρισης αντιρετροϊκών φαρμάκων από τον FDA:1987-2017.....	19
Σχήμα 6. Νέες διαγνώσεις HIV λοίμωξης κατά ηλικιακή ομάδα κατά τη διάγνωση και κατηγορία διάγνωσης στην Ελλάδα (01/01/2020 – 31/12/2020),ΕΟΔΥ.	23
Σχήμα 7. Διάγραμμα ροής για την επιλογή των ασθενών της AMACS.....	60
Σχήμα 8. Επιπολασμός της Πολυνοσηρότητας 2000-2018.....	60
Σχήμα 9. Ετήσιος Επιπολασμός νοσηρότητας.	62
Σχήμα 10. Ετήσιος Επιπολασμός νοσηρότητας ανά τρέχουσα ηλικιακή κατηγορία.....	64
Σχήμα 11. Ετήσιος Επιπολασμός νοσηρότητας ανά φύλο.	65
Σχήμα 12. Ετήσιος Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας, ανάλογα με τον αριθμό των νοσηροτήτων που συνεισφέρουν.	66
Σχήμα 13. Ετήσιος επιπολασμός Πολυνοσηρότητας ανά τρέχουσα ηλικιακή ομάδα.	67
Σχήμα 14. Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας ανά ηλικιακή ομάδα και κατανομή των νοσημάτων για το 2000.....	68
Σχήμα 15. Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας ανά ηλικιακή ομάδα και κατανομή των νοσημάτων για το 2018.....	69
Σχήμα 16. Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας ανάμεσα σε άτομα με διαφορετικούς τρόπους μετάδοσης του HIV.	70
Σχήμα 17. Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας ανάμεσα σε άτομα που διαγνώστηκαν με AIDS ή όχι.	70
Σχήμα 18. Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας διαχρονικά, μεταξύ των κατηγοριών φυλής.	71
Σχήμα 19. Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας διαχρονικά, μεταξύ των κατηγοριών αντιρετροϊκής θεραπείας.	72
Σχήμα 20. Επιπολασμός συννοσηροτήτων και Πολυνοσηρότητας(2000-2018).	79
Σχήμα 21. Τα τρία πιο συχνά νοσήματα μεταξύ ατόμων που ζουν με τον HIV στην Ελλάδα κατά την περίοδο 2000.....	80
Σχήμα 22. Τα τρία πιο συχνά νοσήματα μεταξύ ατόμων που ζουν με τον HIV στην Ελλάδα κατά την περίοδο 2010.....	81
Σχήμα 23. Τα τρία πιο συχνά νοσήματα μεταξύ ατόμων που ζουν με τον HIV στην Ελλάδα κατά την περίοδο 2018.	82
Σχήμα 24. Επιπολασμός των επιμέρους συννοσηροτήτων το 2000 ανά ηλικιακή ομάδα.	85
Σχήμα 25. Επιπολασμός των επιμέρους συννοσηροτήτων το 2018 ανά ηλικιακή ομάδα.	86
Σχήμα 26. Διαχρονικός επιπολασμός πολυνοσηρότητας ανά κατηγορία BMI.	87

Συντομογραφίες

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMACS	Athens Multicenter Aids Cohort Study
ART	Antiretroviral Therapy
CKD	Chronic Kidney Disease
DES	Dyslipidemia
DM	Diabetes Mellitus
GEE	Generalized Estimating Equations
GLM	Generalized Linear Models
GLMM	Generalized Linear Mixed Models
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTN	Hypertension
IDU	Injection Drug Users
LD	Liver Disease
MSM	Men having sex with Men
MSW	Men having sex with Women
PLWH	People Living With HIV
RD	Renal disease
WHO	World Health Organization

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή (ART) εναντίον του HIV έχει επιφέρει εντυπωσιακή μείωση της σχετιζόμενης θνητότητας και νοσηρότητας. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της ηλικίας των ατόμων που ζουν με τον HIV με τη διάμεση τιμή της στις μέρες μας να είναι άνω των 50 ετών. Ωστόσο, άτομα που ζουν με τον HIV, έχοντας κατεσταλμένο ιικό φορτίο, χωρίς νόσους που χαρακτηρίζουν το AIDS και ηλικίας άνω των 50 ετών συνεχίζουν να έχουν χαμηλότερο προσδόκιμο επιβίωσης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και υψηλά ποσοστά πολυνοσηρότητας (καρδιαγγειακές, μεταβολικές, ηπατικές, νεφρικές, πνευμονικές νόσοι, κακοήθειες κλπ.). Οι αιτίες για τα παραπάνω σχετίζονται ίσως με τον τρόπο ζωής, βλάβες που έχουν ήδη προκληθεί από την HIV λοίμωξη και την πιθανή τοξικότητα κάποιων από τα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η εκτίμηση του επιπολασμού της πολυνοσηρότητας στον πληθυσμό των ατόμων που έχουν διαγνωστεί και ζουν με τον HIV στην Ελλάδα. Παράλληλα θα διερευνηθούν παράγοντες που είναι πιθανό να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πολυνοσηρότητας ενώ έμφαση θα δοθεί στις διαχρονικές μεταβολές, στη συχνότητα της πολυνοσηρότητας από την εισαγωγή της cART στην κλινική πράξη μέχρι σήμερα και στην περιγραφή των συνυπαρχόντων νοσημάτων και των συνδυασμών τους.

Στην εργασία θα χρησιμοποιηθούν δεδομένα της πολυκεντρικής προοπτικής μελέτης AMACS (Athens Multicenter AIDS Cohort Study). Η AMACS περιλαμβάνει δεδομένα για το σύνολο των ατόμων που φέρουν τον HIV στην Ελλάδα και παρακολουθούνται σε 14 από τις 16 συνολικά μονάδες λοιμώξεων της χώρας. Συνολικά περίπου 11.500 άτομα έχουν καταγραφεί στην ηλεκτρονική βάση της AMACS.

1 HIV

1.1 HIV

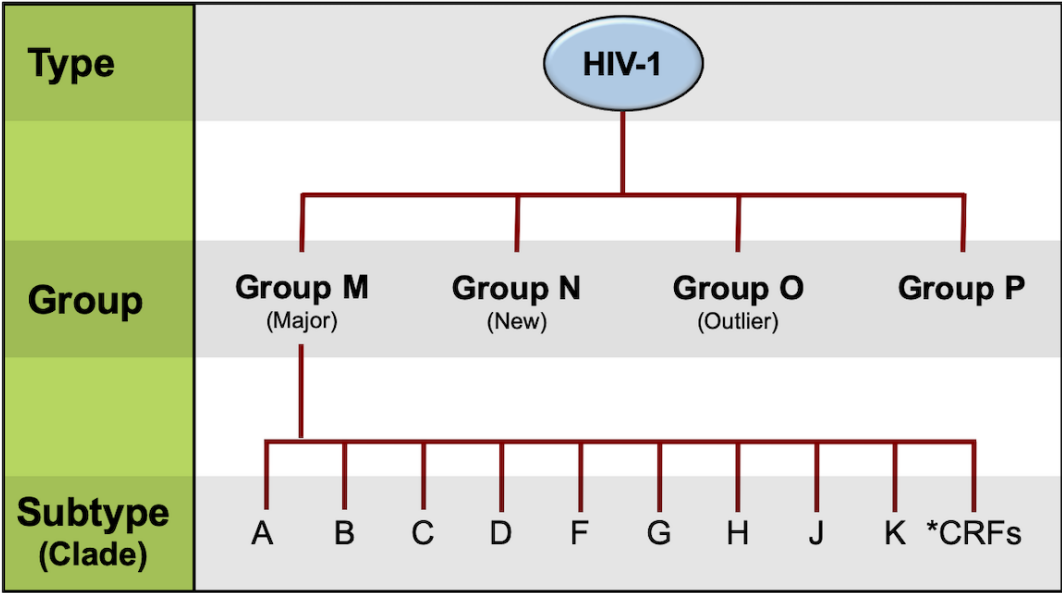
Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus) είναι ο ρετροϊός που ευθύνεται για την ανάπτυξη του συνδρόμου της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) (Gallo *et al.*, 1983).

Από τη δεκαετία του 70' μέχρι και τις αρχές του 80' καταγράφηκαν πολλά περιστατικά που σχετίζονται με συμπτώματα παρόμοια με το σύνδρομο του AIDS και πέθαναν πολλοί άνθρωποι από διάφορες λοιμώξεις με τις κυριότερες από αυτές να είναι η πνευμονία, ο κρυπτόκοκκος, το σάρκωμα Kaposi και διάφοροι άλλοι τύποι καρκίνου. Παρότι ο ιός δεν κάνει διακρίσεις, παρατηρήθηκε μία διάθεση μετάδοσης σε αιμοφιλικές και ομοφυλόφιλες ομάδες, καθώς και μεταξύ χρηστών ηρωίνης. Σε όλες αυτές τις ομάδες, οι θάνατοι είχαν κοινή συμπτωματολογική ρίζα. Έτσι το 1983 και έπειτα από χρόνια έρευνας σε ενδείξεις και λοιμώδεις εκφάνσεις του ιού, κατέστη εφικτή η ταυτοποίησή του μέσω της απομόνωσης ενός ρετροϊού που σκοτώνει τα T-λεμφοκύτταρα (Barré-Sinoussi *et al.*, 1983)(Gallo *et al.*, 1983).

Οι ρετροϊοί είναι μια ειδική οικογένεια ιών που το γενετικό τους υλικό δεν είναι από DNA αλλά από RNA (*Retroviridae - Reverse Transcribing DNA and RNA Viruses - Reverse Transcribing DNA and RNA Viruses (2011) - ICTV*, no date). Όπως όλοι οι ιοί, δεν είναι ικανοί να ζουν και να πολλαπλασιάζονται αυτόνομα, γι' αυτό και μολύνουν. Ενσωματώνονται δηλαδή στα πραγματικά ζωντανά κύτταρα ενός οργανισμού και χρησιμοποιούν τον κυτταρικό μηχανισμό των ανθρώπινων κυττάρων για να πολλαπλασιάζονται. Στην περίπτωση του HIV ρετροϊού έχουν χαρακτηριστεί δύο τύποι : ο HIV-1 και ο HIV-2 (Sharp and Hahn, 2011). Ο HIV-1 είναι ο υπότυπος που ανακαλύφθηκε αρχικά και ορίστηκε τόσο ο ιός που σχετίζεται με τη λεμφοαδενοπάθεια (LAV) όσο και ο ανθρώπινος T-λεμφοτροπικός ιός 3 (HTLV-III). Ο HIV-1 είναι πιο μολυσματικός από το HIV-2, και είναι η αιτία της πλειονότητας των μολύνσεων από τον HIV παγκοσμίως (Nyamweya *et al.*, 2013). Όσων αφορά τον HIV-1 και τα στελέχη του, έχουν κατηγοριοποιηθεί και αυτά σε 4 ομάδες. Αυτές είναι:

η κύρια M(main), η O(outlier), η N(not M, not O) και η P(pending the identification of further human cases)(Plantier *et al.*, 2009). Η ομάδα M περιλαμβάνει τα στελέχη του ιού που κυριαρχούν στην παγκόσμια επιδημία(Faria *et al.*, 2014), γι' αυτό και υπάρχει μία επιπλέον ταξινόμηση σε υπότυπους της ομάδας «M» (Σχήμα 1). Αυτές είναι κατά

σειρά ανακάλυψης οι εξής: A,B,C,D,E,F,G,H,J,K και οι ανασυνδυασμένες μορφές CRF(Circulating Recombinant Forms) που περιγράφουν μία ανασυνδυασμένη γενεαλογία από στελέχη που προέρχονται από τουλάχιστον τρία άτομα χωρίς να έχουν άμεση επιδημιολογική σχέση(Robertson, 2000).



*CRFs = Circulating Recombinant Forms

.. . . .

Σχήμα 1. Ταξινόμηση του HIV-1.

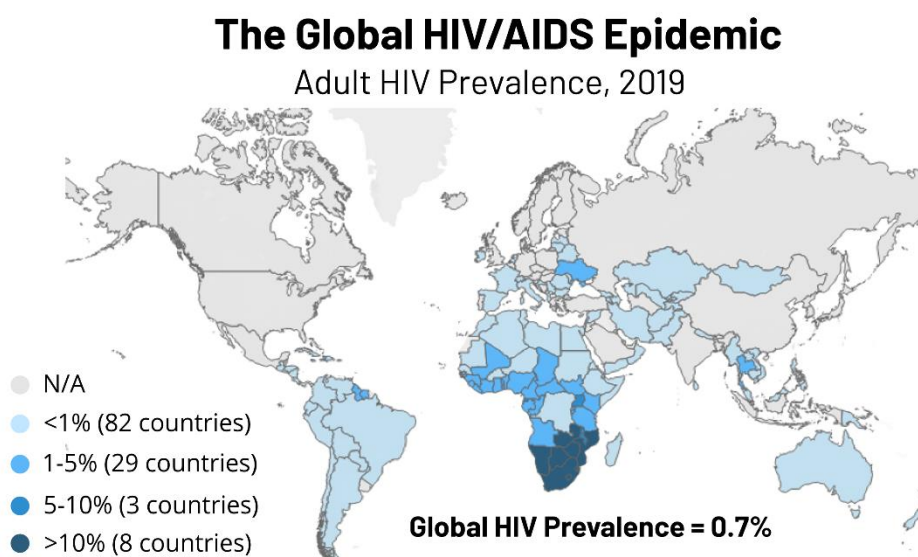
1.2 Ιστορική Αναδρομή

Και οι δύο υποτύποι του ιού, οι HIV-1 και HIV-2, πιστεύεται ότι προέρχονται από μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά της Κεντροδυτικής Αφρικής και ότι μεταφέρθηκαν στους ανθρώπους στις αρχές του 20ού αιώνα. Ο HIV-1 φαίνεται να έχει πρωτοεμφανιστεί στο νότιο Καμερούν μέσω εξέλιξης του Ιού της Ανοσοανεπάρκειας του Πιθήκου (Simian Immunodeficiency Virus), του υποτύπου που μολύνει τους άγριους χιμπατζήδες. Αντίστοιχα ο στενότερος συγγενής του HIV-2 είναι ο υπότυπος του SIV που μολύνει ένα είδος πιθήκου που ζει στη Δυτική Αφρική (από τη Νότια Σενεγάλη έως τη Δυτική Ακτή Ελεφαντοστού). Η πρώτη φορά που παρατηρήθηκε επίσημα ο ιός του HIV, χρονολογείται το 1981 στο Λος Άντζελες της Αμερικής. Ο ιός αρχικά εντοπίστηκε μόνο σε ομοφυλοφιλικά άτομα για αυτό και στον τύπο είχε επινοηθεί ο όρος GRID που σήμαινε gay related immune deficiency (ανοσοανεπάρκεια σχετιζόμενη με ομοφυλόφιλους). Αργότερα το CDC (Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων) ψάχνοντας ένα όνομα και ερευνώντας τις κοινότητες αυτών που είχαν μολυνθεί, επινόησε τον όρο ασθένεια των 4H καθώς φαινόταν ότι αφορούσε Αϊτινούς (Haitians), ομοφυλόφιλους (Homosexuals), αιμοφιλικούς (Hemophiliacs) και χρήστες ηρωΐνης (Heroin users). Εντούτοις αφότου διαπιστώθηκε ότι το AIDS δεν περιοριζόταν μόνο στην κοινότητα των ομοφυλόφιλων, έγινε συνειδητό ότι ο όρος GRID ήταν παραπλανητικός και τότε εισήχθη ο όρος AIDS. Τον όρο αυτό ξεκίνησε να χρησιμοποιεί το CDC από τον Σεπτέμβριο του 1982.(Sharp *et al.*, 2001)(Keele *et al.*, 2006).

Οι μοριακές γενετικές αναλύσεις που έχουν γίνει μέχρι σήμερα, υποδηλώνουν ότι ο HIV-1 εξήχθη στην Αϊτή πιθανότατα το 1966 και έφτασε στη Βόρεια Αμερική περίπου 2 χρόνια αργότερα. Από τα μέσα της δεκαετίας του 1980 οι διάφοροι υποτύποι Μ του HIV-1, έχουν εξαπλωθεί, οδηγώντας σε παγκόσμια πανδημία. Σε αντίθεση με τον HIV-1, ο HIV-2 παρέμεινε αρχικά περιορισμένος στη Δυτική Αφρική λόγω της σημαντικά χαμηλότερης μολυσματικότητας του. Μετά την εξάπλωση του HIV-2 στην Πορτογαλία και τη Γαλλία πιθανότατα κατά τα μέσα της δεκαετίας του 1960, τεκμηριώθηκε η εξάπλωση

του HIV-2 με χαμηλό επιπολασμό, ιδίως στην Ευρώπη, τη Νότια Αμερική και την Ασία (Seitz, 2016).

Η μόλυνση από τον ιό HIV παραμένει η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ολόκληρο τον κόσμο. Από την έναρξη της επιδημίας, περίπου 77 εκ. άνθρωποι έχουν μολυνθεί και 35,0 εκ. άνθρωποι έχουν πεθάνει από ασθένειες που σχετίζονται με το AIDS. Σε παγκόσμιο επίπεδο και σύμφωνα με πιο πρόσφατα δεδομένα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 2019 ο αριθμός των ανθρώπων που ζουν με τον ιό, υπολογίστηκε σε 38 εκ., με 1,7 εκ. νέες μολύνσεις και 0,69 εκ. θανάτους από AIDS, να έχουν καταγραφεί για το ίδιο έτος ('Global HIV', 2019). Ο παγκόσμιος επιπολασμός της νόσου έχει εκτιμηθεί στο 0,7%, αν και υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των περιφερειών, με την Αφρική να καταγράφει τα μεγαλύτερα επίπεδα επιπολασμού (WHO, 2019) (Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Παγκόσμιος επιπολασμός μολύνσεων από τον HIV. πηγή: WHO, 2019

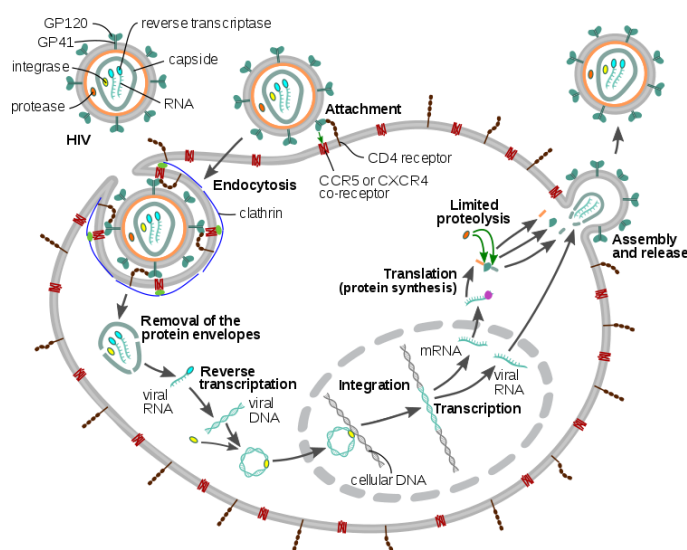
Η Αφρικανική Περιφέρεια εξακολουθεί να πλήττεται σοβαρά, με σχεδόν 1 στους 25 ενήλικες (4,1%) να ζουν με τον ιό HIV, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν σχεδόν τα δύο τρίτα των ανθρώπων που ζουν με τον ιό HIV παγκοσμίως (WHO, 2019).

Ο κύριος τρόπος μετάδοσης που συμβάλλει στην επιδημία του ιού HIV στην υποσαχάρια Αφρική είναι η μη προστατευμένη ετεροφυλόφιλη συνουσία. Ο κίνδυνος αυξάνεται με τους πολλαπλούς σεξουαλικούς εταίρους και τις ταυτόχρονες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις, ιδιαίτερα τον απλό έρπη τύπου 2 (HSV-2) (Girum, Wasie

and Worku, 2018). Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου για τη λοίμωξη από τον ιό HIV στην υποσαχάρια Αφρική είναι η μετάδοση από την μητέρα στο παιδί. Παρόλο που η χρήση της ART στην εγκυμοσύνη μπορεί να μειώσει το ποσοστό μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί σε λιγότερο από 1%, η πρόσβαση σε ART, διαγνωστικές δοκιμές HIV δοκιμές και σε άλλες υπηρεσίες θεραπείας και πρόληψης παραμένει ελλιπής στην Αφρική. Η Ασία, είναι στην συνέχεια η ήπειρος με το δεύτερο μεγαλύτερο ποσοστό επιπολασμού για τον HIV μετά την Αφρική. Ο αριθμός των νέων λοιμώξεων από τον ιό HIV μειώθηκε από το 2001 έως το 2012 κατά περίπου 26%. Ωστόσο, οι περιοχές αυτές της Ασίας έχουν σημαντικές επιδημιολογικές διαφορές, κυρίως επειδή ο HIV είναι συγκεντρωμένος σε συγκεκριμένες υπό-ομάδες πληθυσμού. Παρά το μειωμένο ποσοστό μετάδοσης του HIV, ο αριθμός των ανθρώπων που πάσχουν από AIDS έχει αυξηθεί σε περίπου 4,8 εκ. το 2012, από 3,8 εκατομμύρια το 2000 σύμφωνα με τα στοιχεία του WHO. Η μετάδοση του ιού HIV παραμένει επίσης ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας στην Ευρώπη, επηρεάζοντας περισσότερα από 2 εκ., ιδίως στο ανατολικό τμήμα της περιοχής. Πιο αναλυτικά με τις επιδημιολογικές τάσεις της τελευταίας δεκαετίας, τα ποσοστά και ο συνολικός αριθμός των ατόμων που διαγνώστηκαν με HIV ήταν υψηλότερα στην Ανατολική Ευρώπη χαμηλότερα στη Δυτική Ευρώπη και την ΕΕ και χαμηλότερα στην Κεντρική Ευρώπη. Ο κύριος τρόπος μετάδοσης ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, γεγονός που καταδεικνύει την ποικιλομορφία στην επιδημιολογία του HIV στην Ευρώπη.

1.3 Φυσική ιστορία του HIV

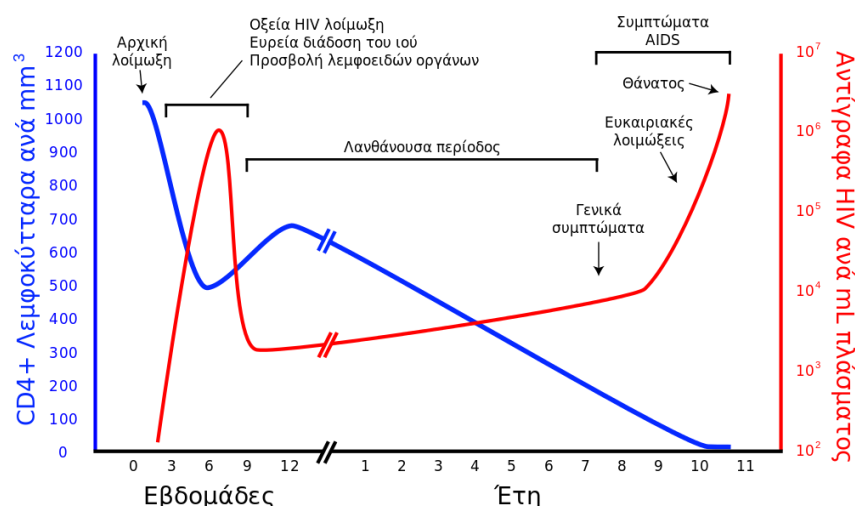
Όπως ήδη αναφέραμε, ο HIV είναι ένας ρετροϊός, που σημαίνει ότι κάθε ιικό σωματίδιο περιέχει γενετικό υλικό σε 2 κλώνους RNA, καθώς και ένζυμα που είναι απαραίτητα για την ολοκλήρωση του ιικού κύκλου ζωής (Σχήμα 3). Το ιικό RNA πρέπει να μεταγραφεί αντίστροφα σε DNA για να επιτρέψει την αναπαραγωγή ιών. Κάθε σωματίδιο HIV περιέχει ένα ένζυμο που ονομάζεται αντίστροφη τρανσκριπτάση για τη διευκόλυνση αυτής της διαδικασίας. Η λοίμωξη από τον HIV ξεκινά με τη σύνδεση του ιού με την πρωτεΐνη CD4 που υπάρχει σε κάποια ανθρώπινα Τ λεμφοκύτταρα. Σε αυτό το σημείο ο HIV πρέπει να προσδεθεί με έναν άλλο «πυρήνα υποδοχέα» στην επιφάνεια των κυττάρων για να εισέλθει στο εσωτερικό κύτταρο. Μέσα στο κύτταρο, το ένζυμο αντίστροφης τρανσκριπτάσης του ιού μεταγράφει το ιικό RNA σε DNA. Το ιικό DNA εισέρχεται στη συνέχεια στον πυρήνα του κυττάρου και ενσωματώνεται στο ανθρώπινο DNA μέσω του ενζύμου ιντεγκράσης (Petroll, Hare and Pinkerton, 2008).



Σχήμα 3. Κύκλος ζωής του HIV εντός του κυττάρου ξενιστή.

Αφότου παρέλθει η μόλυνση από τον HIV (Σχήμα 4), παρατηρείτε σε ορισμένους το λεγόμενο οξύ ρετροϊκό σύνδρομο (Touloumi and Hatzakis, 2000b). Αυτό το σύνδρομο χαρακτηρίζεται κυρίως από λεμφαδενοπάθεια πυρετό, ωοθυλακικό εξάνθημα, μυαλγία και συνήθως δεν διαρκεί περισσότερο από τέσσερις εβδομάδες. Ακολουθεί μια περίοδος αρκετών ετών όπου οι περισσότεροι ασθενείς είναι κλινικά ασυμπτωματικοί. Στη συνέχεια μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα ή ασθένειες, όπως

η στοματική λευκοπλακία ή έρπης ζωστήρας, που είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτες και η λοίμωξη από τον ιό HIV ως υποκείμενη διάγνωση πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη. Αργότερα, κατά τη διάρκεια της μόλυνσης από τον ιό HIV εμφανίζονται ασθένειες που καθορίζουν το AIDS, σε διάμεσο διάστημα 8-10 ετών μετά τη μόλυνση. Χωρίς πολύ ενεργή αντιρετροϊκή θεραπεία, αυτές οι ασθένειες οδηγούν τελικά σε θάνατο μετά από μια μεταβλητή χρονική περίοδο.



Σχήμα 4. Διάγραμμα των κύριων φάσεων της HIV λοίμωξης, σε σχέση με το ιικό φορτίο, τον αριθμό των CD4+ λεμφοκυττάρων και το χρόνο από την έναρξη της λοίμωξης.

Το επίπεδο του RNA του HIV, το οποίο φτάνει σε εξαιρετικά υψηλές τιμές λίγο μετά την πρωτογενή λοίμωξη, συνήθως μειώνεται σε λιγότερο από το 1% της μέγιστης τιμής κατά τη στιγμή των πρώτων αντισωμάτων HIV και παραμένει σχετικά σταθερό για αρκετά χρόνια. Αυτό το επίπεδο καλείται το σημείο ρύθμισης του ιού. Το επίπεδο του σημείου ρύθμισης του ιού καθορίζει την ταχύτητα εξέλιξης της νόσου. Κατά τη διάρκεια της πορείας της μόλυνσης από τον HIV, σταδιακά παρατηρείται μείωση των CD4 T λεμφοκυττάρων. Για να εξακριβωθεί το επίπεδο ανοσοανεπάρκειας, πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη το σχετικό ποσοστό των CD4 T λεμφοκυττάρων. Οι ασθενείς μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με την ταχύτητα μείωσης των CD4 T λεμφοκυττάρων, σε εκείνους με υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου (απώλεια άνω των 100 CD4 T κυττάρων / μl εντός 6 μηνών), εκείνων με μέτριο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου (απώλεια 20–50 κυττάρων / μl ανά έτος) και εκείνων με χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου (απώλεια κάτω των 20 κυττάρων / μl ανά έτος), ενώ ο συνολικός

κίνδυνος για AIDS αυξάνεται εάν ο αριθμός των CD4 T κυττάρων μειωθεί κάτω από 200 κύτταρα / μl (*hivbook.com / HIV 2015/2016 – a textbook freely available*, no date).

Στην εποχή πριν την εισαγωγή της αντιρετροϊκής θεραπείας ο μέσος χρόνος μεταξύ των πρώτων εκδηλώσεων του AIDS και του θανάτου ήταν 2 με 4 χρόνια. Χωρίς θεραπεία πιθανώς περισσότερο από το 90% όλων των ασθενών με HIV πεθαίνουν από AIDS. Σήμερα, η εξέλιξη της λοίμωξης από HIV στο AIDS μπορεί να σταματήσει με θεραπεία. Αφού επιτύχει τη μέγιστη καταστολή του HIV RNA, οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων CD4 συνήθως επανέρχονται και τα άτομα που ζουν με τον HIV ιό (PLWH) ανακτούν σχεδόν το κανονικό προσδόκιμο ζωής (Touloumi and Hatzakis, 2000a).

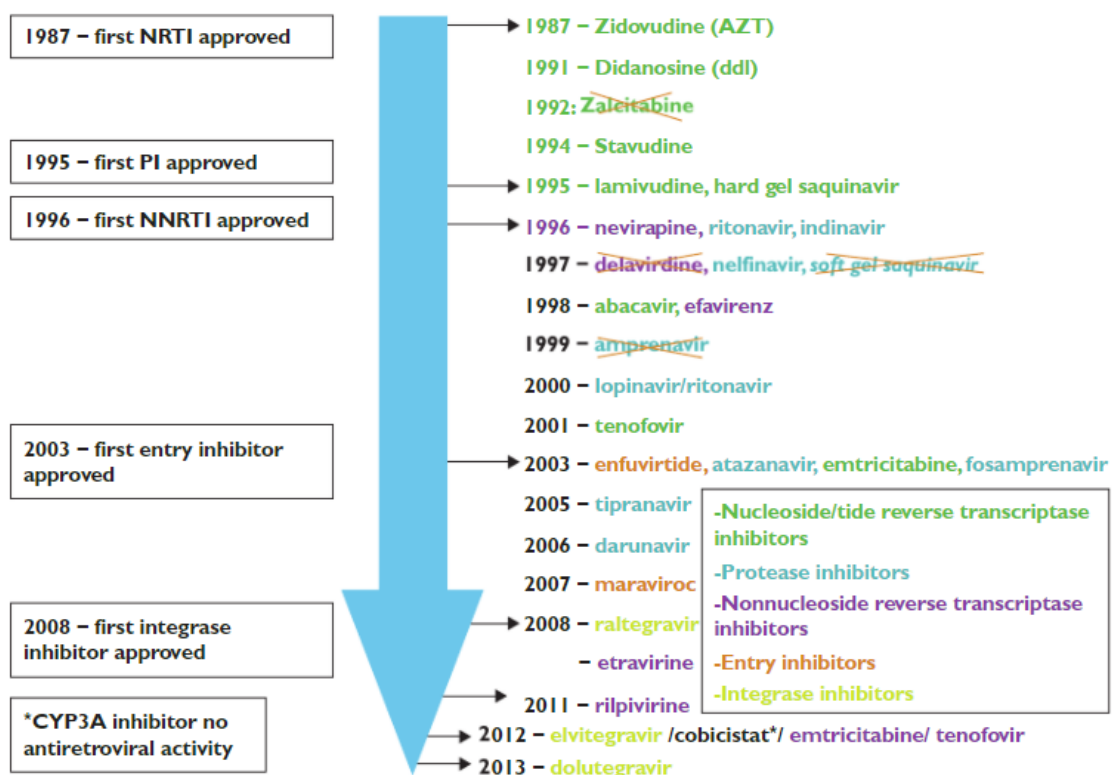
1.4 Αντιρετροϊκή Θεραπεία

Η ανάπτυξη της αντιρετροϊκής θεραπείας έχει βιώσει ραγδαίες εξελίξεις τα τελευταία χρόνια, χωρίς ωστόσο μέχρι σήμερα να έχει υπάρξει κάποια θεραπεία εκρίζωσης της λοίμωξης. Πριν το 1996 υπήρχαν λίγες θεραπευτικές επιλογές, και η κλινική αντιμετώπιση του HIV, σε μεγάλο βαθμό βασιζόταν στην προφύλαξη έναντι κοινών παθογόνων και τη διαχείριση ασθενειών που σχετίζονται με το AIDS.

Στις αρχές της δεκαετίας του 90' χορηγήθηκαν ως μονοθεραπείες τα πρώτα αντιϊικά φάρμακα, χωρίς ιδιαίτερη επιτυχία. Ωστόσο άνοιξαν το δρόμο για την εξέλιξη της θεραπείας και την εισήγηση νέας, που περιλαμβάνει ένα συνδυασμό αντιρετροϊκών παραγόντων (ARV). Η έλευση αργότερα της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (ART) ήταν εξαιρετικά σημαντική για τη μείωση της θνησιμότητας από την λοίμωξη του HIV (Collier *et al.*, 1996). Καταφέρνει να καταστείλει δραματικά τον ιικό πολλαπλασιασμό και μειώνει το ιικό φορτίο του HIV στο πλάσμα σε πολύ χαμηλά επίπεδα (50 αντίγραφα RNA /mL) με αποτέλεσμα την ανασύσταση του ανοσοποιητικού συστήματος (Autran *et al.*, 1997)(Marschner *et al.*, no date).

Τα αντιρετροϊκά φάρμακα ταξινομούνται σε 6 κατηγορίες (Arts and Hazuda, no date) ανάλογα με τη φάση του κύκλου ζωής του HIV που πολεμούν :

- Νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors – NRTIs)
- Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors – NNRTIs)
- Αναστολείς πρωτεάσης (Protease Inhibitors)
- Αναστολείς σύντηξης (Fusion Inhibitors)
- Αναστολείς ιντεγκράσης (Integrase Strand Transfer Inhibitors)
- Αναστολείς εισόδου (Entry Inhibitors) ή ανταγωνιστές CCR5 (CCR5 Antagonists)



Σχήμα 5. Χρονοδιάγραμμα έγκρισης αντιρετροϊκών φαρμάκων από τον FDA:1987-2017.

Η πορεία και εξέλιξη της αντιρετροϊκής θεραπείας είναι ραγδαία τις τρεις τελευταίες δεκαετίες (Σχήμα 5). Το πρώτο φάρμακο που πήρε την έγκριση του FDA το 1987 υπήρξε το AZT το οποίο ανήκε στην κλάση των NRTI's και αποδείχτηκε μέσα από την κλινική έρευνα πως είχε θετικό αντίκτυπο παρά την τοξικότητα και τις παρενέργειές του. Τα επόμενα χρόνια εισήχθησαν άλλα τρία φάρμακα της ίδιας κλάσης, που ωστόσο δεν χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα, ενώ αργότερα, η χορήγηση συνδυασμού NRTI's φαρμάκων θα είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσων αφορά την αύξηση των CD4 κυττάρων(Hammer *et al.*, 1996) και τον χρόνο επιβίωσης, επίδραση όμως που δεν θα διαρκούσε αρκετά καθώς τα άτομα ανέπτυξαν ανοχή και η ανεκτικότητα παρέμενε χαμηλή. Αναστολείς πρωτεάσης και μη-νουκλεοτιδικοί αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης που εισήχθησαν από το 1996, έφεραν δραστικές αλλαγές στην αντιμετώπιση της λοίμωξης, ενώ το 2003 εγκρίθηκαν τα πρώτα φάρμακα της κλάσης “Entry inhibitors”και το 2008 τα πρώτα φάρμακα αναστολέων ιντεγκράσης. Σήμερα η ART (συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία) ξεκινάει με το συνδυασμό δύο NRTI's και ενός NNRTI. Σε περίπτωση ανάπτυξης ανοχής στη θεραπεία ή σοβαρών

παρενεργειών, ο NNRT αντικαθίσταται από ένα ritonavir-boosted PI (Tseng, Seet and Phillips, 2015) (L and S, 2011) (Cihlar and Fordyce, 2016) (Vella *et al.*, 2012).

Σύμφωνα με οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, συνίσταται σε όσους φέρουν τον ιό να ξεκινούν άμεσα αντιρετροϊκή θεραπεία και συγκεκριμένα κατά την διάγνωσή τους και ανεξάρτητα από το επίπεδο των CD4 λεμφοκυττάρων (WHO, *Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens*, no date). Ωστόσο μέχρι και το 2015, οι PLWH ξεκινούσαν τη λήψη RT όταν τα επίπεδα των CD4 έπεφταν κάτω από το όριο των 350 κυττάρων/mm³. Η απόφαση της άμεσης έναρξης ART έδωσε ενδείξεις μειωμένου κινδύνου θνητότητας και νοσηρότητας, καθώς επίσης και μείωση της πιθανότητας μετάδοσης του ιού μέσω της άμεσης καταστολής του ιϊκού φορτίου (Lundgren *et al.*, 2015).

1.5 Ο HIV ως χρόνια νόσημα

Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, η πρόοδος και η διαθεσιμότητα της ART οδήγησε τη μόλυνση του HIV να μετατοπιστεί από μια προοδευτικά θανατηφόρα κατάσταση σε μια κατάσταση χρόνιας νόσου που μπορεί να επιμένει για δεκαετίες. Υπό την προϋπόθεση της έγκαιρης διάγνωσης, της πρόσβασης σε μια ποικιλία αντιρετροϊκών φαρμάκων και τη συμμόρφωση με τη θεραπεία, η επιτυχία της ART αντικατοπτρίζεται περαιτέρω στο μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής των PLWH, το οποίο τώρα προσεγγίζει εκείνο του γενικού πληθυσμού. Σήμερα, άτομα που φέρουν τον HIV θεωρείται πως φέρουν ένα χρόνια νόσημα. Μετά από έρευνα του British HIV Association (BHIVA), άτομα που φέρουν τον ιό αντιμετωπίζονται καλύτερα με μοντέλα χρόνιων παθήσεων (*Standards for HIV Clinical Care Standards for HIV Clinical Care Standards for HIV Clinical Care Standards for HIV Clinical Care in partnership with Setting higher medical standards*, 2007).

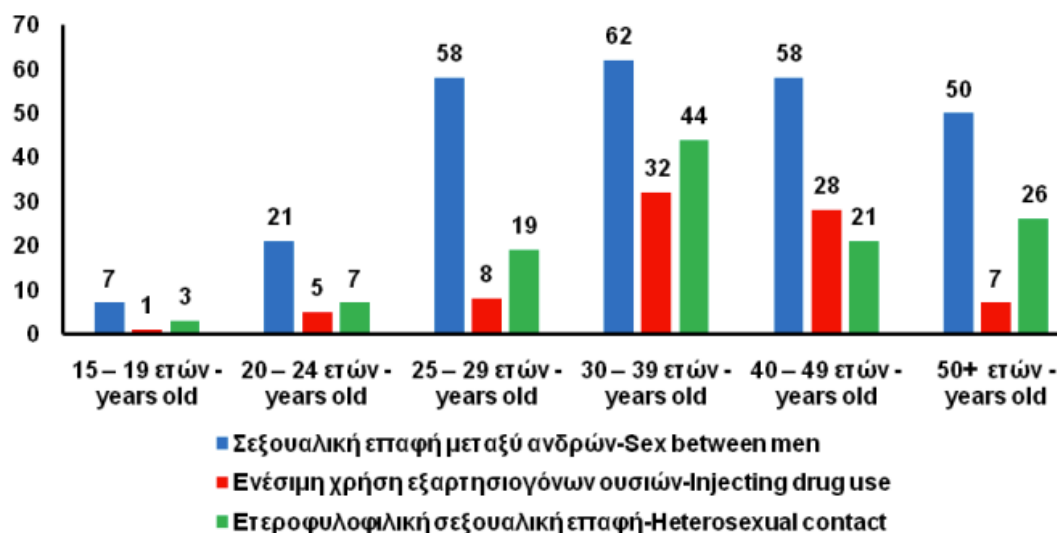
Για άτομα που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία, το AIDS πλέον δεν αποτελεί την κύρια απειλή, αλλά έχει εμφανιστεί ένα νέο σύνολο επιπλοκών, αυτών που φέρει μαζί της η φυσική γήρανση. Το ευρύ φάσμα επιπλοκών της μακροχρόνιας μόλυνσης από τον HIV περιλαμβάνει: καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD), δυσλιπιδαιμία, διαβήτη, ανωμαλίες των οστών, νεφρική και ηπατική νόσο, καρκίνους, νευρικές διαταραχές και ψυχικές ασθένειες, καθώς και παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, το αλκοόλ ή η κατάχρηση ουσιών. Αυτές οι επιπλοκές μπορεί επίσης να οφείλονται στην τοξικότητα της θεραπείας που προκύπτει από τη συσσωρευτική έκθεση σε ART. Μελέτες δείχνουν ότι η θνησιμότητα στα άτομα που ζουν με τον HIV παραμένει μεγαλύτερη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, κάτι που φαίνεται να εξηγείται από το ότι διάφορα νοσήματα μη σχετιζόμενα με τον HIV, καθώς και η πολυνοσηρότητα εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι στο γενικό πληθυσμό και σε μικρότερες ηλικίες. Το γεγονός αυτό οφείλεται είτε στην αντιρετροϊκή θεραπεία είτε αυτούσια στον HIV, είτε ακόμα και σε άλλους παράγοντες κινδύνου για τα διάφορα νοσήματα, όπως είναι το κάπνισμα (Touloumi *et al.*, 2020)(Monforte *et al.*, 2020).

1.6 Ο HIV στην Ελλάδα

Σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία του ΕΟΔΥ, συνολικός αριθμός των περιστατικών HIV (συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων AIDS) που έχουν διαγνωσθεί στην Ελλάδα έως τις 31/12/2020 και έχουν δηλωθεί στον Ε.Ο.Δ.Υ. μέχρι την 9^η Μαρτίου 2021 ανέρχεται σε 18710. Οι 15441 (82,5%) ήταν άνδρες, 3228 (17,3%) ήταν γυναίκες, ενώ για 41 άτομα (0,2%) το φύλο δεν δηλώθηκε.

Οι 13957 (74,6%) αφορούσαν σε άτομα ελληνικής εθνικότητας, οι 3858 (20,6%) σε αλλοδαπούς γνωστής εθνικότητας, ενώ για 894 (4,8%) διαγνώσεις δεν υπήρχε πληροφορία ως προς την εθνικότητα. Από την ανάλυση των νέων διαγνώσεων των τελευταίων 10 ετών κατά ηλικιακή ομάδα, φαίνεται ότι προεξάρχουσα ηλικιακή ομάδα κατά τη διάγνωση είναι αυτή των 30-39 ετών με σταδιακή μείωση του ποσοστού της το 2020. Για τα άτομα ηλικίας ≥ 50 ετών παρατηρήθηκε μια αύξηση του ποσοστού τους από το 2013, η οποία συνεχίζει έως και το 2020. Διαχρονικά τα περιστατικά που μολύνθηκαν μέσω της απροφύλακτης ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής φαίνεται να διαγιγνώσκονται σε μεγαλύτερη ηλικία συγκριτικά με αυτή στους άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες (ΑΣΑ) και τους χρήστες ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών (XEN) με εξαίρεση τα έτη 2018 και 2020. Μια αυξομείωση παρατηρείται στη διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση στους XEN και στους ΑΣΑ και με εμφανή αύξηση το 2020. Οι νέες διαγνώσεις HIV λοίμωξης στην Ελλάδα αυξήθηκαν σημαντικά κατά τα έτη 2011 και 2012, κυρίως σε άτομα που μολύνθηκαν μέσω της ενέσιμης χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών. Μείωση του ετήσιου αριθμού των διαγνώσεων καταγράφεται από το 2013. Από το 2014 η πορεία της επιδημίας στους XEN είναι πτωτική. Τα περισσότερα περιστατικά που διαγνώστηκαν και δηλώθηκαν στον Ε.Ο.Δ.Υ. το 2020, αφορούσαν σε μολύνσεις μέσω της απροφύλακτης σεξουαλικής επαφής, κυρίως μεταξύ ανδρών (Σχήμα 6). Για πρώτη φορά μετά την επιδημία στους XEN, το 2020 φαίνεται μια μείωση των νέων διαγνώσεων στο σύνολό τους που προσεγγίζουν τα προ της επιδημίας στους XEN επίπεδα. Τα δεδομένα που προέρχονται από το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης της HIV λοίμωξης και των περιστατικών AIDS θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς δεν αντανakλούν πλήρως την επίπτωση της HIV λοίμωξης και επηρεάζονται από τον χρόνο εξέτασης των ατόμων για τον HIV και από την, ενδεχομένως, μη έγκαιρη δήλωση των θετικών περιστατικών στις υγειονομικές αρχές. Η μείωση που παρατηρείται στις νέες διαγνώσεις HIV το 2020

θα πρέπει να ερμηνευτεί με προσοχή και λόγω των συνθηκών της πανδημίας COVID-19, η οποία ενδεχομένως να περιορίσει την πρόσβαση στον διαγνωστικό έλεγχο για HIV.



* Συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών που όταν διαγνώστηκαν είχαν ήδη αναπτύξει AIDS
 * Including cases presenting with AIDS when diagnosed with HIV

Σχήμα 6. Νέες διαγνώσεις HIV λοίμωξης κατά ηλικιακή ομάδα κατά τη διάγνωση και κατηγορία διάγνωσης στην Ελλάδα (01/01/2020 – 31/12/2020), ΕΟΔΥ.

. Από τα 3858 περιστατικά αυτά που αφορούν σε άτομα μη ελληνικής εθνικότητας, 2484 (64,4%) αφορούσαν σε άνδρες, 1368 (35,5%) σε γυναίκες και 6 (0,1%) σε άτομα όπου δεν είχε δηλωθεί το φύλο. Από το σύνολο των HIV διαγνώσεων έως το τέλος του 2020 τα 795 (20,6%) άτομα είχαν ήδη εμφανίσει ή ανέπτυξαν κλινικά AIDS. Τα περισσότερα περιστατικά, τόσο στους άνδρες (38,2%) όσο και στις γυναίκες (35%), ήταν ηλικίας 30-39 ετών κατά τη διάγνωση. Η κατανομή των HIV διαγνώσεων ανά εθνικότητα και φύλο, δείχνει την πλειοψηφία των γυναικών να προέρχονται από χώρες της Υποσαχάριας Αφρικής (51,4%), ενώ των ανδρών από χώρες της Κεντρικής Ευρώπης (27,1%). Επιπλέον, από το 2015 παρατηρείται αύξηση του ποσοστού των νέων διαγνώσεων HIV αλλοδαπής εθνικότητας στο σύνολο των νέων περιστατικών, για τα οποία έχει δηλωθεί η χώρα προέλευσης (2015: 19%, 2016: 25%, 2017: 30%, 2018: 37%, 2019: 41%, 2020: 39% διαγνώσεις HIV μη ελληνικής εθνικότητας).

Συνολικά, η απροφύλακτη σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών αποτελεί μέχρι σήμερα τον κυριότερο τρόπο μετάδοσης του HIV στην Ελλάδα. Συγκεκριμένα, το 48% των HIV διαγνώσεων που έχουν δηλωθεί, αφορούν σε άνδρες που ανέφεραν ότι μολύνθηκαν μέσω απροφύλακτης σεξουαλικής επαφής με άνδρες, ενώ το αντίστοιχο

ποσοστό, εάν εξαιρεθούν τα περιστατικά με απροσδιόριστο τρόπο μετάδοσης, ανέρχεται σε 57,3% (σχήμα 6). Όπως προαναφέρθηκε, το 2011 (n=319) και το 2012 (n=524) καταγράφηκε μία μεγάλη αύξηση των νέων περιστατικών HIV που μολύνθηκαν μέσω της από κοινού χρήσης ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών. Από το 2013, ο αριθμός των διαγνώσεων HIV στην ομάδα αυτή μειώνεται, ενώ το 2018 εμφανίζεται μικρή αύξηση η οποία δε συνεχίζεται το 2019 και το 2020: [2013 (n=270), 2014 (n=120), 2015 (n=95), 2016 (n=101), 2017 (n=92), 2018 (n=120), 2019 (n=88), 2020 (n=81)]. Στο σύνολο των 4081 ατόμων που μολύνθηκαν μέσω απροφύλακτης ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής, η πλειοψηφία ήταν γυναίκες (53,7%). Ωστόσο, σε ετήσια βάση, μετά το 2010, παρατηρείται μια αύξηση στο ποσοστό των ανδρών οι οποίοι είχαν μολυνθεί μέσω της απροφύλακτης ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής με το ποσοστό τους να φτάνει στο 55% το 2015, ενώ το 2016 η εικόνα αυτή αναστρέφεται με τις γυναίκες να υπερτερούν σε ποσοστό 58,5%. Το 2017 και το 2018 τείνουν να εξισωθούν τα ποσοστά ανά φύλο, ενώ από το 2019 αυξάνεται το ποσοστό των γυναικών. Τα περισσότερα περιστατικά μη ελληνικής εθνικότητας, μολύνθηκαν μέσω της απροφύλακτης ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής (41,5%), ενώ στο σύνολο των διαγνώσεων ελληνικής εθνικότητας υπερτερεί η απροφύλακτη σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών (57%).

Το 2020 διαγνώστηκαν 100 περιστατικά AIDS, εκ των οποίων 84 (84%) ήταν άνδρες και 16 (16%) γυναίκες. Από τις περιπτώσεις αυτές, οι 78 (78%) είχαν διαγνωσθεί με AIDS εντός 3 μηνών από τη διάγνωση της HIV λοίμωξης. Το 36% των νέων περιπτώσεων AIDS ήταν άνδρες που είχαν απροφύλακτες σεξουαλικές επαφές με άνδρες, το 25% είχε μολυνθεί μέσω απροφύλακτης ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής, ενώ στο 12% των περιπτώσεων AIDS, η μετάδοση είχε γίνει μέσω της ενέσιμης χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών. Η πλειονότητα των νέων περιπτώσεων AIDS αφορά σε ηλικίες μεγαλύτερες των 30 ετών κατά τη διάγνωση, με το μεγαλύτερο ποσοστό να παρατηρείται στην ηλικιακή ομάδα των >50 ετών. Ο συνολικός αριθμός των περιπτώσεων AIDS που διαγνώστηκαν στην Ελλάδα μέχρι την 31η Δεκεμβρίου του 2020, ανέρχεται σε 4418, εκ των οποίων 3688 (83,5%) ήταν άνδρες και 730 (16,5%) γυναίκες. Η μεγάλη μείωση στην επίπτωση του AIDS που παρατηρήθηκε από το 1997 μέχρι το 2001 αποδίδεται στην εισαγωγή και την ευρεία χορήγηση συνδυασμών υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκών φαρμάκων (Highly Active Antiretroviral Therapy - HAART). Ο αριθμός των νέων περιπτώσεων AIDS παραμένει χαμηλός, αλλά μετά το 2006 φαίνεται να παρουσιάζει μικρή αύξηση, ειδικά στους

άνδρες. Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά το 1997, η διαχρονική πορεία των περιπτώσεων AIDS δεν αντανάκλα την επίπτωση της HIV λοίμωξης (*Αρχική - Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας*,2021).

2 Η Πολυνοσηρότητα ως Φαινόμενο

2.1 Πολυνοσηρότητα

Η έννοια της συνύπαρξης πολλών νοσημάτων που βιβλιογραφικά αναφέρεται με τον όρο «Πολυνοσηρότητα»(Multimorbidity) αφορά τη συνύπαρξη δύο ή περισσότερων σωματικών νοσημάτων στο ίδιο άτομο (*Multimorbidity Technical Series on Safer Primary Care Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care*, 2016) (Parekh and Goodman, 2013) (Wong *et al.*, 2018).

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι αξιολόγησης της πολυνοσηρότητας, με κλίμακες που διαφοροποιούνται ενδεχομένως ανά ασθένεια. Ωστόσο η πιο κοινή μέθοδος αξιολόγησης είναι μέσω διαχρονικής ανασκόπησης του ιστορικού του ασθενούς, καταμετρώντας αυτή τη συνύπαρξη μέσα από μία προκαθορισμένη λίστα νοσημάτων.

Το γεγονός ότι δεν έχει οριστεί μία συγκεκριμένη και αποδεκτή μέθοδος για την αξιολόγηση της πολυνοσηρότητας έχει οδηγήσει σε μεγάλη ασυμφωνία αποτελεσμάτων και απόψεων ως προς τις επιπτώσεις αυτής (Johnston *et al.*, 2019). Κατά συνέπεια, δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με τον αριθμό και το είδος των ασθενειών που πρέπει να περιλαμβάνονται στους δείκτες για την πολυνοσηρότητα, με αποτέλεσμα οι διαγνώσεις που συμπεριλαμβάνονται να κυμαίνονται από τέσσερις διαγνώσεις (πχ. Καρκίνος, στεφανιαία νόσος, υπέρταση, διαβήτης) έως και δεκάδες διαφορετικές παθήσεις. Αυτό οδηγεί στη συλλογή μη συγκρίσιμων πληροφοριών σχετικά με τον επιπολασμό της πολυνοσηρότητας στις επιμέρους μελέτες. Επιπλέον, σε πολλές έρευνες, οι ασθένειες σταθμίζονται διαφορετικά, είτε σύμφωνα με την επιμέρους βαρύτητα των ασθενειών ή την επιρροή τους σε άλλα αποτελέσματα, όπως τη θνησιμότητα, την ενδονοσοκομειακή παραμονή ή την ποιότητα της ζωής (Diederichs, Berger and Bartels, 2011).

Σε μελέτη ανασκόπησης του επιπολασμού της πολυνοσηρότητας διαπιστώθηκαν εκτιμήσεις που κυμαίνονταν από 5%-95%, ανομοιογένεια που οφείλεται εν γένει στον διαφορετικό ορισμό του φαινομένου (Violan *et al.*, 2014)(Fortin *et al.*, 2012).

Η πολυνοσηρότητα αποτελεί μια αυξανόμενη παγκόσμια πρόκληση για τη δημόσια υγεία, καθώς ο πληθυσμός μεγαλώνει και ο επιπολασμός αυξάνεται μακροπρόθεσμα (Parekh and Barton, 2010). Άτομα με πολυνοσηρότητα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε θέματα υγείας για πολλούς λόγους. Κάποιοι από αυτούς είναι

η εξασθένιση των οργανισμών, η πολυφαρμακευτική αγωγή, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εθισμό στα φάρμακα, έχοντας ανεπιθύμητα αποτελέσματα, οι πιο συχνές και πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις με υπηρεσίες υγείας που οδηγούν με μεγαλύτερη ευαισθησία σε αποτυχίες παροχής φροντίδας (Lee *et al.*, 2015), μεγαλύτερες δαπάνες στην υγεία και υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας μεταξύ των ασθενών (Byles *et al.*, 2005).

Άτομα που ζούν με κάποιο χρόνια νόσημα, πολύ συχνά δεν είναι και η μόνη πάθηση που έχουν (Violan *et al.*, 2014). Παρατηρείται πως ο επιπολασμός της πολυνοσηρότητας αυξάνεται τα τελευταία χρόνια (Uijen and van de Lisdonk, 2008). Σε επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Σκωτία για το φαινόμενο της πολυνοσηρότητας, προέκυψε πως τουλάχιστον το 40% του συνολικού πληθυσμού ζούσε υπό την παρουσία ενός χρόνιου νοσήματος και περίπου το 25% με πάνω από μία χρόνια πάθηση (Barnett *et al.*, 2012).

Στην περίπτωση του HIV η πολυνοσηρότητα μπορεί να έχει εκτεταμένες επιπτώσεις, δεδομένου του αναμενόμενου αριθμού των ηλικιωμένων ατόμων, της πολλαπλάσιας επίδρασης των ταυτόχρονων ασθενειών που σχετίζονται με την αύξηση της ηλικίας καθώς και της ψυχοκοινωνικής και σωματικής ευημερίας των ατόμων που ζουν με τον HIV.

2.2 HIV και Πολυνοσηρότητα

Η μεγαλύτερη επιβίωση των ατόμων με χρόνιες παθήσεις εξηγεί και το μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων που πάσχουν από μη μεταδοτικές ασθένειες. Ο HIV δεν θα μπορούσε να αποτελεί εξαίρεση, από τη στιγμή που η αυξανόμενη ηλικία των PLWH, είναι καθαρό αποτέλεσμα της αυξημένης επιβίωσης λόγω της αποτελεσματικότητας της αντιρετροϊκής θεραπείας(cART) και της μεγαλύτερης ηλικίας απόκτησης της λοίμωξης(Edmiston *et al.*, 2015) (Samji *et al.*, 2013).

Μελέτες έχουν δείξει πως άτομα με HIV βιώνουν μεγαλύτερη πολυνοσηρότητα από άτομα χωρίς HIV, ενώ το φαινόμενο αυξάνει με την ηλικία ανεξαρτήτως της ύπαρξης κάποιας λοίμωξης (Guaraldi *et al.*, 2011). Ο συνδυασμός του HIV με μία πάθηση, μπορεί να έχει ενισχυτικό αποτέλεσμα, αυξάνοντας τον κίνδυνο για μία τρίτη πάθηση ή πολυνοσηρότητα, περισσότερο από την ύπαρξη μόνο του HIV ή μόνο μιας οποιασδήποτε πάθησης (Kim *et al.*, 2012a) (Medapalli *et al.*, 2012). Στους PLWH, μη μεταδιδόμενες ασθένειες σχετίζονται με μειωμένη ποιότητα ζωής, άνοια και θνησιμότητα (Balderson *et al.*, 2013).

Οι συχνότερα αναφερόμενες ασθένειες σχετικά με την πολυνοσηρότητα σε ανασκόπηση 39 εργασιών (Diederichs, Berger and Bartels, 2011) (Buchacz *et al.*, 2013) από το 1960 έως το 2009, είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, τα καρδιαγγειακά, η υπέρταση και ο καρκίνος. Στην παρούσα διπλωματική θα προστεθούν η δυσλιπιδαιμία, η νεφρική νόσος και η ηπατική νόσος. Το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο φάνηκε να παίζει ιδιαίτερο ρόλο στην εμφάνιση πολυνοσηρότητας, καθώς, παρά το ότι αναμένεται τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας να έχουν περισσότερες συνυπάρχουσες νόσους, όταν πρόκειται για άτομα χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου η πολυνοσηρότητα εμφανίζεται και σε μικρότερες ηλικίες. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών με πολλαπλές νόσους δεν αποτελεί εύκολο στόχο, καθώς η αντιμετώπιση με πολλαπλά σκευάσματα μπορεί να οδηγήσει σε πολυφαρμακία, η οποία με τη σειρά της μπορεί να προωθήσει εκδήλωση ανεπιθύμητων ενέργειων, προκαλούμενες από τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων (Salive, 2013) πόσο μάλλον σε άτομα που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία και οι ποσότητες φαρμάκων που τους χορηγούνται είναι ήδη μεγάλες. Τέλος, έχει βρεθεί σε αρκετές έρευνες πως η πολυνοσηρότητα συνδέεται με χαμηλή ποιότητα ζωής και με χαμηλότερα επίπεδα συναισθηματικής ευεξίας (Chen, Chen and Cui, 2018).

3 Πηγή Δεδομένων

AMACS

Τα δεδομένα της παρούσας εργασίας προέρχονται από την πολυκεντρική, προοπτική μελέτη “AMACS”(Athens Multicenter AIDS cohort study). Η AMACS ξεκίνησε το 1996 έπειτα από χρηματοδότηση του «ΚΕΕΛΠΝΟ» (Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων). Έως σήμερα οι 12 μεγαλύτερες κλινικές για τον HIV-1 που βρίσκονται στην Αθήνα αλλά και τέσσερις περιφερειακές, συμμετέχουν στη μελέτη, η οποία περιλαμβάνει ένα μεγάλο μέρος HIV ατόμων που ζούνε στην Ελλάδα. Στη βάση δεδομένων της AMACS βρίσκονται όλοι οι PLWH που ήταν εν ζωή την 1 Ιανουαρίου 1996 που είναι και η ημερομηνία έναρξης της διαθεσιμότητας της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και παρακολουθούνταν για τουλάχιστον ένα χρόνο. Η καταγραφή των δεδομένων έγινε αρχικά αναδρομικά και στη συνέχεια προοπτικά (τόσο για την παρακολούθηση των ασθενών που εντάχθηκαν αρχικά όσο και για τους νέους ασθενείς που προσέρχονταν στις κλινικές). Τα στοιχεία που συλλέγονταν κατά την είσοδο ενός ατόμου στη μελέτη αφορούσαν βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά (όπως φύλο, ηλικία, εκπαιδευτικό επίπεδο κλπ.) καθώς και κλινικά χαρακτηριστικά. Τα δεδομένα παρέχονταν από τις κλινικές ανώνυμα σύμφωνα με την Αρχή Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων. Προοπτικά συλλέγονταν δεδομένα για:

- Αντιρετροϊκή θεραπεία(αιτίες διακοπής/αλλαγής, συμμόρφωσης)
- Μετρήσεις των επιπέδων CD4, CD8 και ιϊκού φορτίου
- Αποτελέσματα άλλων εξετάσεων (αιματολογικές, ουρολογικές, βιοχημικές, ορολογικές).
- Θάνατος (αιτίες θανάτου) και συμπτώματα σταδίου B και C.
- Αναλυτική καταγραφή συλλοιμώξεων (στάδια, ιολογική παρακολούθηση, θεραπεία κλπ.).
- Άλλες θεραπείες εκτός από την αντιρετροϊκή.
- Συννοσηρότητες και άλλες κλινικές καταστάσεις.
- Ουσίες/Αλκοόλ.

Σκοποί της AMACS είναι η παρακολούθηση και περιγραφή διαχρονικών τάσεων της συχνότητας τους AIDS και θανάτων σχετιζόμενων ή μη με αυτό, η αξιολόγηση της

μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας ART, ο εντοπισμός παραγόντων που επηρεάζουν την ανταπόκριση (ιολογική και ανοσολογική) στην ART και τέλος η παρακολούθηση και περιγραφή διαχρονικών τάσεων της συχνότητας ανάπτυξης αντοχής στα αντιρετροϊκά φάρμακα.

4 Μέθοδοι

4.1 Ορισμοί

4.1.1 Πολυνοσηρότητα

Η Πολυνοσηρότητα, που είναι και η μεταβλητή ενδιαφέροντος στην παρούσα διπλωματική, αποτελεί μία μεταβαλλόμενη στο χρόνο δυαδική μεταβλητή, καθώς είναι μεταβαλλόμενα στο χρόνο ορισμένα από τα επιμέρους νοσήματα που την καθορίζουν. Ορίζεται ως η ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων νοσημάτων εκτός από τον HIV όπως ορίζει και ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (WHO, *Multimorbidity Technical Series on Safer Primary Care Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care*, 2016).

Για τον καθορισμό της πολυνοσηρότητας συνυπολογίστηκαν οι παρακάτω παραδοχές για τα πιο συχνά εμφανιζόμενα νοσήματα σε άτομα με HIV (Smith *et al.*, 2014) (Kim *et al.*, 2012b) :

- Νοσήματα που αντιμετωπίζονται συχνά από την πρωτογενή και δευτερογενή βαθμίδα φροντίδας.
- Νοσήματα για τα οποία είχαμε εργαστηριακά, φαρμακευτικά και διαγνωστικά δεδομένα ώστε να τα αξιολογήσουμε.
- Νοσήματα που έχει αποδειχθεί πως έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε PLHIV.
- Νοσήματα για τα οποία υπάρχουν αιτιακές ενδείξεις πρόκλησης θανάτου.
- Και τέλος, νοσήματα που περιλαμβάνονται και σε άλλες μελέτες που αφορούν την πολυνοσηρότητα και τον HIV.

Στα δεδομένα μας, η πολυνοσηρότητα υπολογίστηκε μέσω των εξής νοσημάτων:

- Σακχαρώδης διαβήτης.
- Υπέρταση.
- Δυσλιπιδαιμία.
- Καρδιαγγειακά (Στεφανιαία νόσο, Έμφραγμα, Εγκεφαλικό).
- Νεφρική νόσος.
- Ηπατική νόσος.
- Κακοήθειες μη σχετιζόμενες με τον HIV

4.1.2 Σακχαρώδης διαβήτης

Όπως στον γενικό πληθυσμό, έτσι και στα PLHIV, η επιβάρυνση που έχει ο διαβήτης στην υγεία τους, αν συνυπολογιστεί και η ηλικία ως παράγοντας κινδύνου είναι σημαντική (Brown, Cole, *et al.*, 2005)(Tien *et al.*, 2012) και φαίνεται μέχρι ένα βαθμό να σχετίζεται και με τη χρήση NRTIs (Brown, Li, *et al.*, 2005).

Για την εκτίμηση του επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη, λήφθηκαν υπόψη οι μη φυσιολογικές τιμές των αντίστοιχων βιοχημικών εξετάσεων, η λήψη θεραπείας για τον διαβήτη και η επίσημη ιατρική διάγνωση.

Συγκεκριμένα στην AMACS υπήρχαν δεδομένα για τις μετρήσεις της γλυκόζης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), που είναι μία φυσιολογική μορφή αιμοσφαιρίνης που προέρχεται από την χημική της ένωση με τη γλυκόζη και χρησιμοποιείται για να καθορίσει πως ήταν η μέση τιμή γλυκόζης στο αίμα τους τελευταίους τρεις μήνες. Υπήρχαν επίσης διαθέσιμα δεδομένα για τη λήψη αντιδιαβητικής θεραπείας ή ιατρικής διάγνωσης.

Έτσι λοιπόν ως διαβητικοί θεωρήθηκαν τα άτομα με καταγεγραμμένες μετρήσεις γλυκόζης ≥ 126 mg/dl ή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης $\geq 6.5\%$ ή τα άτομα που λάμβαναν αντιδιαβητική θεραπεία ή ήταν επίσημα διαγνωσμένα.

4.1.3 Υπέρταση

Μέχρι σήμερα, παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, η φυλή και το κάπνισμα έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση της Υπέρτασης (HTN). Ανάμεσα στα PLHIV, έχουν αναγνωριστεί επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση HTN όπως η παρατεταμένη χρήση συγκεκριμένων αντιρετροϊκών φαρμάκων και τα χαμηλά επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων (Okeke *et al.*, 2016).

Ο επιπολασμός της υπέρτασης εκτιμήθηκε στα άτομα που είχαν μη φυσιολογικές μετρήσεις συστολικής και διαστολικής πίεσης, άτομα που λάμβαναν θεραπεία ή είχαν ιατρική διάγνωση. Στην AMACS, τα άτομα με HIV βρίσκονται σε συνεχή παρακολούθηση γι' αυτό και η μέτρηση της πίεσης αποτελεί μία συνήθη εξέταση. Ως υπερτασικά θεωρήθηκαν άτομα με συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 140

mmHG ή διαστολική πίεση ≥ 90 mmHG ή άτομα με φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή.

4.1.4 Δυσλιπιδαιμία

Η δυσλιπιδαιμία είναι μία συνήθης ανωμαλία λιπιδίων στα PLHIV. Άτομα που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία συνήθως εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) και τριγλυκεριδίων, καθώς και χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής απόδοσης (HDL) (Myerson, Malvestutto and Aberg, 2015).

Ως Δυσλιπιδαιμία ορίστηκε καταγεγραμμένη τιμή ολικής χοληστερόλης ≥ 240 mg/dL ή τιμή HDL χοληστερόλης ≤ 35 mg/dL ή τιμή των τριγλυκεριδίων ≤ 200 mg/dL ή τέλος φυσιολογικές τιμές με ταυτόχρονη λήψη αντιλιπιδαιμικής αγωγής. Ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας υπολογίστηκε μόνο ανάμεσα σε αυτούς που είχαν αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων.

4.1.5 Καρδιαγγειακά νοσήματα

Στην Ελλάδα, οι PLHIV εμφανίζονται να έχουν αυξημένο επιπολασμό για τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές νόσους και ακόμα υψηλότερο κίνδυνο για θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Touloumi *et al.*, 2020).

Ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών νόσων υπολογίστηκε για τους ασθενείς που είχαμε δεδομένα στην AMACS. Αυτά τα δεδομένα προέρχονται από επίσημες διαγνώσεις για στεφανιαία νόσο, για έμφραγμα και εγκεφαλικό επεισόδιο.

4.1.6 Χρόνια νεφρική νόσος

Η διατήρηση της υγείας του νεφρικού συστήματος είναι μία σημερινή πρόκληση, δεδομένων των πολλών αιτιολογικών διαδρομών για την ανάπτυξη χρόνιας νεφροπάθειας (CKD ή RD-renal disease) σε PLHIV (Lucas *et al.*, 2014).

Ο επιπολασμός χρόνιας νεφρικής νόσου υπολογίστηκε για τα άτομα που είχαμε διαθέσιμες μετρήσεις για αυτούς στην AMACS. Η CKD ορίστηκε μέσω του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) και χωρίστηκε σε δύο κατηγορίες. Η μία για τιμή του ρυθμού αυτού $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, μετρήσεις που έχουν άτομα με χρόνια νεφρικά προβλήματα, και η άλλη για $\geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ μέσω της CKD-epi formula (Levey *et al.*, 2009) η οποία επιλέχτηκε επειδή λειτουργεί καλύτερα για τις τιμές eGFR που είναι άνω των 60 και έχει επικυρωθεί ως σωστή μέθοδος για PL HIV (Inker *et al.*, 2012).

4.1.7 Χρόνια ηπατική νόσος

Η καλή λειτουργία του ήπατος είναι πολύ καθοριστικός παράγοντας στα PLHIV. Απουσία οποιασδήποτε μορφής ηπατίτιδας, πιθανές επιπλοκές στο ήπαρ ευθύνονται στον ίδιο τον HIV. Η αντιρετροϊκή θεραπεία αυξάνει την τοξικότητα στο ήπαρ (Servoss *et al.*, 2006) ενώ η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ μπορεί επίσης να θέσει σε κίνδυνο την υγεία του (Green *et al.*, 2010). Η θνησιμότητα λόγω του ήπατος είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτων μεταξύ των PLHIV (Smith *et al.*, 2014).

Στη μελέτη μας, ο επιπολασμός χρόνιας ηπατικής νόσου (CLD) υπολογίστηκε για τα άτομα που είχαμε διαθέσιμες πληροφορίες μέσω επίσημης ιατρικής διάγνωσης.

4.1.8 Κακοήθειες μη-σχετιζόμενες με τον HIV

Η συχνότητα εμφάνισης κακοηθειών που δεν σχετίζονται με τον HIV σε ένα πληθυσμό που ολοένα και αυξάνει το προσδόκιμο ζωής του, αποτελεί τον κυριότερο λόγο θανάτου μεταξύ των ατόμων που φέρουν τον ιό (Silverberg *et al.*, 2015).

Στην AMACS, δεδομένα για κακοήθειες προέρχονται μόνο από επίσημη ιατρική διάγνωση. Υπήρχαν δεδομένα για πολλούς τύπους καρκίνου (του παχέος εντέρου, της χοληδόχου κύστης, του προστάτη, του εγκεφάλου, των οστών, του μαστού, του οισοφάγου, του οφθαλμού, του λεμφώματος Hodgkin, του ήπατος, του πνεύμονα, του νεφρού, του λάρυγγα, του λεπτού εντέρου, του φάρυγγα, των γεννητικών οργάνων, του παγκρέατος, του δέρματος, του θυροειδή αδένος, του δέρματος, του τραχήλου της μήτρας).

4.2 Ανάλυση Διαχρονικών Δεδομένων

Οι διαχρονικές μελέτες (Longitudinal Studies) έχουν αποδειχθεί πολύ σημαντικές στην υγεία, στις κοινωνικές επιστήμες, καθώς και στη δημόσια υγεία. Είναι απαραίτητες για τη μελέτη της μεταβολής μιας έκβασης με την πάροδο του χρόνου. Στα διαχρονικά δεδομένα (Longitudinal Data), καταγράφοντας μετρήσεις για τους συμμετέχοντες στη μελέτη επανειλημμένα με την πάροδο του χρόνου, επιτρέπεται η άμεση μελέτη των χρονικών αλλαγών εντός των ατόμων και των παραγόντων που επηρεάζουν την αλλαγή. Επειδή η μελέτη της μεταβολής είναι τόσο θεμελιώδης για σχεδόν κάθε κλάδο, υπήρξε σταθερή αύξηση του αριθμού των μελετών που χρησιμοποιούν Longitudinal σχεδιασμό. Επιπλέον, ο σχεδιασμός πολλών πρόσφατων διαχρονικών μελετών έχει γίνει όλο και πιο περίπλοκος. Στις επιστήμες υγείας η κατηγορία των Longitudinal μελετών είναι ευρέως διαδεδομένη και διαφέρει από τις επίσης συχνά χρησιμοποιούμενες συγχρονικές μελέτες (cross-sectional studies), όπου η έκβαση που μας ενδιαφέρει μετριέται μόνο μία φορά για κάθε ερευνητική μονάδα – άτομο (Fitzmaurice Marie Davidian Geert Verbeke Geert Molenberghs, 2008).

Οι μελέτες διαχρονικών δεδομένων διαχωρίζονται σε δύο ευρύτερες κατηγορίες, τις μελέτες παρέμβασης ή κλινικές δοκιμές (clinical trials) και τις μελέτες παρατήρησης (observational studies), οι οποίες βασίζονται σε δεδομένα παρατήρησης (observational data). Στις τελευταίες, δεν πραγματοποιείται κάποια παρέμβαση από τον ερευνητή, ενώ στις πρώτες σκοπός είναι η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων συγκεκριμένων παρεμβάσεων. Η παρούσα διπλωματική ασχολείται με μεθόδους που εμπλέκουν διαχρονικά δεδομένα παρατήρησης. Οι διαχρονικές μελέτες παρατήρησης έχουν συνήθως προοπτικό χαρακτήρα, δηλαδή μια ομάδα ατόμων παρακολουθείται προοπτικά στο χρόνο, ξεκινώντας από ένα καλά ορισμένο χρονικό σημείο εκκίνησης. Ωστόσο μια εναλλακτική κατηγορία αποτελούν οι αναδρομικές – προοπτικές μελέτες παρατήρησης (retrospective – prospective studies), όπου τα δεδομένα συλλέγονται αναδρομικά από ιατρικούς φακέλους. Εδώ θα ασχοληθούμε με διαχρονικά δεδομένα παρατήρησης, που προέρχονται από ομάδες (κοορτές) ατόμων που παρακολουθούνται προοπτικά στο χρόνο και λαμβάνονται διάφορες σχετικές μετρήσεις ενδιαφέροντος (βλ. AMACS). Στις προοπτικές μελέτες HIV ατόμων, όπως θα δούμε και αναλυτικά στη μεθοδολογία, λαμβάνονται

διαχρονικές μετρήσεις των CD4 λεμφοκυττάρων ανά άτομο, για διαφορετικά σημεία στο χρόνο, και αντιστοίχως διαχρονικές μετρήσεις του ιϊκού φορτίου RNA του HIV επίσης για διαφορετικά σημεία στο χρόνο. Το ίδιο ισχύει για αποτελέσματα άλλων εξετάσεων (αιματολογικές, ουρολογικές, βιοχημικές, ορολογικές).

Στόχοι της διαχρονικής ανάλυσης των δεδομένων είναι να προσδιορισθεί η μεταβολή του μετρήσιμου χαρακτηριστικού στο χρόνο και να διερευνηθούν οι παράγοντες που μπορεί να το επηρεάζουν. Στην παρούσα διπλωματική το χαρακτηριστικό αυτό είναι η έννοια της πολυνοσηρότητας. Μέσω αυτής της ανάλυσης επιτυγχάνεται η διερεύνηση της ετερογένειας ανάμεσα στα άτομα, η περιγραφή των διαχρονικών αλλαγών, η συσχέτιση των αλλαγών με άλλους παράγοντες και η δημιουργία ατομικών διαχρονικών προβλέψεων ('Modelling Longitudinal Data' R.Weiss, 2006).

Διαχρονικά δεδομένα για τα οποία έχουμε ίδιο αριθμό μετρήσεων για κάθε άτομο – ερευνητική μονάδα για τους ίδιους χρόνους, ονομάζονται ισορροπημένα (*balanced*), ενώ σε διαφορετική περίπτωση, μη ισορροπημένα (*unbalanced*). Η πρώτη κατηγορία εμφανίζεται σε δεδομένα κλινικών δοκιμών, ενώ στη δεύτερη, ανήκουν συχνότερα και σχεδόν πάντα, διαχρονικά δεδομένα παρατήρησης. Αυτό συμβαίνει λόγω αδυναμίας διατήρησης ενός κοινού τρόπου λήψης μετρήσεων ως προς τη συχνότητα και τον αριθμό τους για κάθε άτομο. Όπως είναι φυσικό, είναι αδύνατο να λάβεις μετρήσεις για εκατοντάδες άτομα την ίδια ημέρα, όπως επίσης δεν είναι αμελητέος και ο παράγοντας απώλειας του ασθενούς κατά την παρακολούθηση (*loss to follow-up*) ή προσωρινής διακοπής/αποχής από τη φροντίδα ή απλώς αμέλεια/ασυνέπεια.

4.3 Γενικευμένες Εκτιμητικές Εξισώσεις για Διαχρονικά Δεδομένα(GEE)

Εισαγωγή

Σε αυτό το κεφάλαιο συζητάμε την προσέγγιση γενικευμένων εκτιμητικών εξισώσεων για την ανάλυση διαχρονικών δεδομένων. Πλέον, θα αναφερόμαστε σε αυτά ως "GEE" (Generalized estimating equations) και στα διαχρονικά δεδομένα ως "longitudinal" δεδομένα. Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, η GEE προσέγγιση έχει αποδειχθεί ότι είναι μια εξαιρετικά χρήσιμη μέθοδος για την ανάλυση longitudinal δεδομένων, ειδικά όταν η μεταβλητή απόκρισης είναι διακριτή (π.χ. δυαδική). Όταν η longitudinal απόκριση είναι διακριτή, τα γραμμικά μοντέλα (π.χ., γραμμικά μοντέλα μικτών εφέ) δεν είναι πολύ ελκυστικά για τη συσχέτιση των αλλαγών της μέσης απόκρισης και των συμεταβλητών, για τουλάχιστον δύο βασικούς λόγους. Πρώτον, με μια διακριτή απόκριση υπάρχει εγγενής εξάρτηση της μεταβλητότητας από το μέσο όρο και δεύτερον, περιορίζεται το εύρος της μέσης απόκρισης (π.χ., ποσοστό μίας απόκρισης που προκύπτει για τη δυαδική κωδικοποίησή της). Κατά τη δόμηση του μονοπαραγοντικού μοντέλου παλινδρόμησης, και οι δύο αυτές πτυχές της απόκρισης μπορούν εύκολα να προσεγγιστούν από γενικευμένα γραμμικά μοντέλα μέσω γνωστών εξισώσεων διακύμανσης ("Variance functions") και εξισώσεων σύνδεσης ("Link functions").

Ωστόσο, η απλή εφαρμογή γενικευμένων γραμμικών μοντέλων σε longitudinal δεδομένα με διακριτή εξαρτημένη μεταβλητή δεν θεωρείται κατάλληλη, διότι δεν λαμβάνει υπόψη την εξάρτηση που υπάρχει μεταξύ των longitudinal μετρήσεων για το ίδιο άτομο. Τα γνωστά πλέον «γενικευμένα γραμμικά μοντέλα μεικτών επιδράσεων (GLMM)» εισήχθησαν για να αντιμετωπίσουν και να λάβουν υπόψη την συσχέτιση που υπάρχει στις μετρήσεις εντός του κάθε ατόμου ξεχωριστά, μέσω της εισαγωγής του όρου των τυχαίων επιδράσεων.

Τα GLMM αντιπροσωπεύουν μία επέκταση των GLM σε longitudinal δεδομένα για εξαρτημένη μεταβλητή απόκρισης που είναι συνεχής. Υπάρχει και μία δεύτερη επέκταση των GLM για longitudinal δεδομένα που οδηγεί σε μία κατηγορία μοντέλων παλινδρόμησης που είναι γνωστά ως «περιθωριακά μοντέλα» ή πιο γνωστά από δω και πέρα ως "Marginal models". Ο όρος "marginal" χρησιμοποιείτε για να δηλώσει πως το μοντέλο για την μέση απόκριση (εξαρτημένη μεταβλητή) εξαρτάται

μόνο από τις συµµεταβλητές (covariates) του µοντέλου και δεν λαµβάνει υπόψιν κάποια εξάρτηση από τυχαίες επιδράσεις. Αυτό έρχεται σε αντίθεση µε τα GLMM όπου η μέση απόκριση διαµορφώνεται ως συνάρτηση όχι μόνο των συµµεταβλητών αλλά και των τυχαίων επιδράσεων. Τα πιο εξέχοντα χαρακτηριστικά των marginal µοντέλων είναι πως είναι µοντέλα παλινδρόµησης µε καλά ορισµένη δοµή του μέσου και της συνάρτησης σύνδεσης (Link function) καθώς επίσης και ότι για την εκτίµηση των παραµέτρων του µοντέλου δεν είναι απαραίτητες οι υποθέσεις κατανοµής για την διαχρονική απόκριση. Κάτω από αυτές τις παραδοχές, το marginal µοντέλο θεωρείται ηµι-παραµετρικό, γεγονός που οδήγησε στη σύλληψη µίας µεθόδου εκτίµησης που ήδη αναφέρθηκε, της µεθόδου GEE (Zeger and Liang, 1986) (Fitzmaurice Marie Davidian Geert Verbeke Geert Molenberghs, 2008). Συνεπώς η GEE προσέγγιση µπορεί να θεωρηθεί πως µας παρέχει µία εναλλακτική της ML µεθόδου (maximum likelihood-µέγιστης πιθανοφάνειας) εκτίµησης. Η µέθοδος που προτείνεται από τους Liang και Zeller (1986) είναι µία πολυπαραγοντική γενίκευση της quasi-likelihood για γενικευµένα γραµµικά µοντέλα (Wedderburn, 1974) που είναι ένας τρόπος εκτίµησης που επιτρέπει στα δεδοµένα να παρουσιάσουν το φαινόµενο της υπερδιασποράς “overdispersion”, δηλαδή της µεγαλύτερης διασποράς στα δεδοµένα από ότι αναµένεται. Η µέθοδος χρησιµοποιείται συχνότερα σε µοντέλα που µελετούν µεταβλητές µετρήσιµες (counts) ή οµαδοποιηµένα δυαδικά δεδοµένα και περιγράφει µία συνάρτηση που έχει παρόµοιες ιδιότητες µε αυτές της λογαριθµισµένης πιθανοφάνειας, ωστόσο δεν αντιστοιχεί σε κάποια κατανοµή πιθανότητας.

Σηµειογραφία

Υποθέτουμε πως έχουµε N άτοµα για τα οποία λαµβάνουµε µετρήσεις διαχρονικά. Η εξαρτηµένη µεταβλητή µπορεί να είναι συνεχής ή διακριτή (δυαδική, κατηγορική, µετρήσιµη ή κοινώς “count”). Ο τύπος της εξαρτηµένης µεταβλητής που µας ενδιαφέρει (δυαδική ή count) διαδραµατίζει καθοριστικό ρόλο στον προσδιορισµό του µοντέλου. Όπως συµβαίνει και στις περισσότερες διαχρονικές µελέτες σε ανθρώπους, έτσι και εδώ, υποθέτουμε πως τα άτοµα δεν έχουν τον ίδιο αριθµό µετρήσεων ή ότι οι µετρήσεις τους πραγµατοποιούνται σε διαφορετικό χρονικό διάστηµα. Αντιµετωπίζουµε εποµένως δεδοµένα που όπως αναφέρθηκε παραπάνω

ονομάζονται μη ισορροπημένα “unbalanced”. Στη συνέχεια θα δώσουμε κάποιους βασικούς συμβολισμούς :

- Έστω ότι έχουμε N άτομα στη μελέτη
- Με Y_{ij} ορίζουμε την απόκριση του i -οστού ατόμου ($i=1,2,3,\dots,N$) στην j -οστή μέτρηση.
- n_i είναι το πλήθος των παρατηρήσεων για το i άτομο.
- Το σύνολο των μετρήσεων για το i -οστό άτομο μπορεί να εκφραστεί με το $n \times 1$ διάνυσμα $\underline{Y}_i = (Y_{i1}, Y_{i2}, \dots, Y_{ini})'$ που αποτελεί το διάνυσμα απόκρισης του i -οστού ατόμου.
- Το διάνυσμα των p συμμεταβλητών που σχετίζεται με το \underline{Y}_i είναι το $\underline{X}_{ij} = (X_{ij1}, X_{ij2}, \dots, X_{ijp})'$ όπου $i=1,2,\dots,N$ και $j=1,2,\dots,n_i$
- Δύο τύποι συμμεταβλητών μπορεί να περιλαμβάνονται στο \underline{X}_{ij} :
 1. Οι σταθερές στο χρόνο , οι οποίες περιλαμβάνουν δεδομένα που δεν αλλάζουν στην πορεία του χρόνου (πχ. φύλο).
 2. Και οι χρονοεξαρτούμενες (time-dependent οι οποίες περιλαμβάνουν δεδομένα που μεταβάλλονται στο (πχ. Επίπεδα CD4, ιικό φορτίο)
- Το ενδιαφέρον μας εστιάζει στην μέση απόκριση και πως αυτή επηρεάζεται από τις διάφορες συμμεταβλητές (ηλικία, φύλο, επίπεδο CD4, ιικό φορτίο κλπ.). Συμβολίζουμε με $\mu_{ij} = E(Y_{ij})$ τη μέση απόκριση.

4.3.1 Ορισμός του marginal μοντέλου

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η εκ του ορισμού λειτουργία του marginal μοντέλου παλινδρόμησης είναι να συσχετίζει τη μέση απόκριση, μέσω μίας κατάλληλης συνδετικής συνάρτησης (link function) με τις συμμεταβλητές που εισάγονται στο μοντέλου. Η κύρια εστίαση του μοντέλου αφορά τον μέσο πληθυσμό. Ως αποτέλεσμα, στα marginal μοντέλα για διαχρονικά δεδομένα, μοντελοποιούμε ξεχωριστά τη μέση απόκριση και την εντός των ατόμων συσχέτιση για τις διάφορες επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Ο βασικός τους στόχος είναι η συμπερασματολογία για τον μέσο πληθυσμό, ενώ η συσχέτιση εντός των ατόμων αποτελεί ένα χαρακτηριστικό που πρέπει να ληφθεί υπόψιν προκειμένου να αποδώσουν σωστά

συμπεράσματα σχετικά με τις αλλαγές στον πληθυσμιακό μέσο στην πάροδο του χρόνου.

Το marginal μοντέλο για longitudinal δεδομένα ακολουθεί τον παρακάτω τριμερή ορισμό :

1. Η μοντελοποίηση για τον μέσο έχει την εξής μορφή : $g(\mu_{ij}) = \eta_{ij} = \mathbf{X}'_{ij}\boldsymbol{\beta}$, όπου ο δεσμευμένος μέσος $\mu_{ij} = E[Y_{ij} | \mathbf{X}_{ij}]$ εξαρτάται από τον γραμμικό εκτιμητή η_{ij} μέσω της συνδετικής συνάρτησης (link function) $g()$ και $\boldsymbol{\beta}$ το $p \times 1$ διάνυσμα των συντελεστών εξάρτησης.
2. Υποθέτουμε πως η διακύμανση έχει την παρακάτω μορφή: $\text{Var}(Y_{ij}) = \phi u(\mu_{ij})$, όπου η $u(\mu_{ij})$ είναι μία συνάρτηση του μέσου και η ϕ είναι η κλιμακωτή παράμετρος (scale parameter) η οποία μπορεί να είναι γνωστή ή να χρειάζεται να εκτιμηθεί.
3. Η εντός των ατόμων και υπό όρους συσχέτιση μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, δεδομένων των \mathbf{X}_{ij} , που εκφράζεται μέσω μιας δομής συσχέτισης $R_i(\alpha)$ και αποτελεί συνάρτηση ενός ξεχωριστού συνόλου παραμέτρων «α» που μπορεί επίσης να εξαρτώνται από τον μέσο. Οι δομές αυτές ποικίλουν ανάλογα με τη φύση των δεδομένων, (Fitzmaurice Marie Davidian Geert Verbeke Geert Molenberghs, 2008).

Συνοπτικά,

1. Στα marginal μοντέλα, πραγματοποιείται ξεχωριστά η μοντελοποίηση του μέσου και της συσχέτισης των παρατηρήσεων εντός των ατόμων.
2. Η αποφυγή οποιασδήποτε υπόθεσης για την κατανομή της εξαρτημένης μεταβλητής (απόκρισης) οδηγεί στη μέθοδο εκτίμησης, γνωστή πλέον ως GEE.

Η μοντελοποίηση του μέσου για δίτιμη εξαρτημένη μεταβλητή που υποθέτουμε πως ακολουθεί κατανομή Bernoulli θα είναι η εξής:

- $\text{logit}(\pi(x)) = \log\left(\frac{\pi_{ij}(x)}{1 - \pi_{ij}(x)}\right) = \beta_0 + \beta_1 t_{ij} + \beta_2 x_{ij} + \dots + \beta_p x_{ip}$
- με διακύμανση $\text{Var}(Y_{ij}) = \mu_{ij}(1 - \mu_{ij})$ και scale parameter $\phi = 1$

όπου β_0 είναι ο σταθερός όρος του μοντέλου,

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ οι συντελεστές εξάρτησης που δίνουν την επίδραση των επεξηγηματικών μεταβλητών,

t_{ij} ο χρόνος της j-μέτρησης του i-ατόμου,

X_i οι επεξηγηματικές μεταβλητές,

Y_{ij} λαμβάνει την τιμή 1 που ορίζεται ως επιτυχία και την τιμή 0 ως αποτυχία.

Οι συντελεστές εξάρτησης δίνουν την επίδραση των επεξηγηματικών μεταβλητών στη μεταβλητή έκβασης. Η ερμηνεία των παραμέτρων πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας τον κατάλληλο αντίστροφο μετασχηματισμό του λογαρίθμου. Ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (OR) ερμηνεύεται ως εξής: όταν η μεταβλητή X αυξάνεται κατά μία μονάδα είναι e^{β_p} φορές πιο πιθανό (αν το $OR > 1$) ή λιγότερο πιθανό (αν το $OR < 1$) να ανήκει κανείς στην κατηγορία 1 της Y ή ισοδύναμα τα odds να ανήκει κανείς στην κατηγορία 1 της Y είναι αυξημένα κατά $(e^{\beta_p} - 1) * 100$ αν το $OR > 1$ ή μειωμένα κατά $(1 - e^{\beta_p}) * 100$ αν το $OR < 1$, σε σχέση με το να ανήκει στην κατηγορία 0.

Επιπλέον, η μοντελοποίηση του μέσου για μετρήσιμη εξαρτημένη μεταβλητή (counts) με την υπόθεση πως ακολουθεί κατανομή Poisson θα έχει την παρακάτω μορφή:

- $\log(\mu_{ij}) = \eta_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + \beta_2 x_{ij} + \dots + \beta_p x_{ip}$.
- με διακύμανση $\text{Var}(Y_{ij}) = \phi \mu_{ij}$, όπου η «φ» δεν εξαρτάται από το χρόνο και πρέπει να εκτιμηθεί.

Τέλος, δίνεται ο παρακάτω πίνακας για τις συσχετίσεις των παρατηρήσεων εντός του κάθε ατόμου :

$$R_i = \text{Corr}(Y_{ij}) = \begin{pmatrix} 1 & \text{Corr}(Y_{i1}, Y_{i2}) & \dots & \text{Corr}(Y_{i1}, Y_{ini}) \\ \text{Corr}(Y_{i2}, Y_{i1}) & 1 & \dots & \text{Corr}(Y_{i2}, Y_{ini}) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \text{Corr}(Y_{ini}, Y_{i1}) & \text{Corr}(Y_{ini}, Y_{i2}) & \dots & 1 \end{pmatrix}$$

4.3.2 Working Correlation Matrix και Robust Variance Estimate

Με $R_i(a) = \text{Corr}(Y_{ij}, Y_{ik})$, που είναι μία συνάρτηση του «α», συμβολίζουμε τον πίνακα εργασίας συσχετίσεων εντός των ατόμων ή αλλιώς “Working correlation matrix” επειδή σε αποκρίσεις που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή η πραγματική συσχέτιση για την έκβαση μεταξύ των ατόμων ενδεχομένως να εξαρτάται από τις μέσες τιμές και επομένως από το γραμμικό εκτιμητή $X_{ij}\beta$ και με $V_i = \phi A_i^{1/2} R_i(a) A_i^{1/2}$ όπου $A_i = \text{Diag}(\{v(\mu_{1i}), \dots, v(\mu_{1ni})\})$ με $v(\mu_i)$ γνωστή συνάρτηση διακύμανσης που εξαρτάται από το μέσο, τον “working Covariance matrix”, δηλαδή τον πίνακα εργασίας Συνδιακύμανσης για να τον διαχωρίσουμε από τον πραγματικό πίνακα συνδιακύμανσης.

Η μέθοδος GEE αποδίδει συνεπείς εκτιμήσεις των συντελεστών παλινδρόμησης και των διακυμάνσεών τους, ακόμη και με εσφαλμένο προσδιορισμό της δομής του πίνακα συνδιακύμανσης. Επιπλέον, η απώλεια αποτελεσματικότητας από λανθασμένη επιλογή του V_i είναι ασήμαντη όταν το πλήθος των ατόμων στο δείγμα είναι μεγάλο.

Για τον καθορισμό της δομής της συσχέτισης $R(a)$ μεταξύ των μετρήσεων του ίδιου ατόμου υπάρχουν διάφορες επιλογές. Η ανεξάρτητη δομή (independent) θεωρεί μηδενικές συσχετίσεις μεταξύ των μετρήσεων και ισοδυναμεί με την κλασσική λογαριθμική εξάρτηση. Η ανταλλάξιμη δομή (exchangeable), όπου οι μετρήσεις έχουν την ίδια συσχέτιση σε όλες οι χρονικές στιγμές. Η ακαθόριστη δομή (unstructured) η οποία δεν περιορίζει τη συσχέτιση με υποθέσεις αλλά οδηγείται από τα δεδομένα. Η αυτοπαλινδρομη (autoregressive), η οποία θεωρεί ότι οι παρατηρήσεις συσχετίζονται με την προηγούμενη χρονική στιγμή ή με τις δύο προηγούμενες χρονικές στιγμές ανάλογα με την καθυστέρηση που θα οριστεί (lag). Τέλος ο μη ορισμός κάποια δομής (unstructure). Η παραπάνω δομή είναι λογική όταν ο αριθμός των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων είναι σχετικά μικρός και όλα τα άτομα μετρούνται στο ίδιο σύνολο περιστάσεων (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Δομές συσχετίσεων μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Correlation structure	$Corr(Y_{ij}, Y_{ik})$	Sample matrix
Independent	$Corr(Y_{ij}, Y_{ik}) = \begin{cases} 1 & j = k \\ 0 & j \neq k \end{cases}$	$R(\alpha) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 1 \end{pmatrix}$
Exchangeable	$Corr(Y_{ij}, Y_{ik}) = \begin{cases} 1 & j = k \\ \alpha & j \neq k \end{cases}$	$R(\alpha) = \begin{pmatrix} 1 & \alpha & \cdots & \alpha \\ \alpha & 1 & \cdots & \alpha \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha & \alpha & \cdots & 1 \end{pmatrix}$
Auto-regressive AR(1)	$Corr(Y_{ij}, Y_{ik}) = \alpha^{ j-k }$ for $j=1, \dots, n_i$	$R(\alpha) = \begin{pmatrix} 1 & \alpha & \cdots & \alpha^{n_i-1} \\ \alpha & 1 & \cdots & \alpha^{n_i-2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha^{n_i-1} & \alpha^{n_i-2} & \cdots & 1 \end{pmatrix}$
Unstructured	$Corr(Y_{ij}, Y_{ik}) = \begin{cases} 1 & j = k \\ \alpha_{jk} & j \neq k \end{cases}$	$R(\alpha) = \begin{pmatrix} 1 & \alpha_{12} & \cdots & \alpha_{1n_i} \\ \alpha_{12} & 1 & \cdots & \alpha_{2n_i} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha_{1n_i} & \alpha_{2n_i} & \cdots & 1 \end{pmatrix}$

Μία προσέγγιση για την εκτίμηση του πίνακα διακύμανσης - συνδιακύμανσης των $\hat{\beta}$ θα ήταν να χρησιμοποιηθεί το αντίστροφο του πίνακα πληροφοριών Fisher,

$$\widehat{\text{Var}}(\hat{\beta}) = M_0^{-1}, \quad (1)$$

$$M_0 = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial \hat{\mu}_i}{\partial \beta} \right)' V_i^{-1} \left(\frac{\partial \hat{\mu}_i}{\partial \beta} \right)$$

και $V_i = V_i(\hat{\alpha})$. Αυτή η ποσότητα ονομάζεται “model-based” estimator του $\text{Var}(\hat{\beta})$, δηλαδή ο εκτιμητής της διακύμανσης των παραμέτρων που βασίζεται στο μοντέλο. Όπως φαίνεται στην εργασία του Royall (Royall, 1986), η εξίσωση (1) δεν θα παρέχει έναν συνεπή εκτιμητή του $\text{Var}(\hat{\beta})$ εκτός εάν το υποκείμενο μοντέλο είναι σωστό. Στην ανάλυση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, είναι απίθανο να είμαστε σίγουροι ότι το επιλεγμένο “working correlation model” αποτελεί την πραγματική δομή συσχέτισης. Το 1986 οι Liang και Zeger (Zeger and Liang, 1986) πρότειναν ο πίνακας διακύμανσης-συνδιακύμανσης για τις παραμέτρους β να εκτιμάται από την ποσότητα,

$$\widehat{\text{Var}}(\hat{\beta}) = M_0^{-1} M_1 M_0^{-1}, \quad (2)$$

όπου

$$M_1 = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial \hat{\mu}_i}{\partial \beta} \right)' V_i^{-1} (y_i - \hat{\mu}_i)(y_i - \hat{\mu}_i)' V_i^{-1} \left(\frac{\partial \hat{\mu}_i}{\partial \beta} \right).$$

Αυτός ο εκτιμητής για τη $\text{Var}(\hat{\beta})$ ορίστηκε από τον Royall (1986) και είναι γνωστός ως «robust» ή «information sandwich» εκτιμητής. Ο εκτιμητής που δίνεται από την Εξίσωση (2) είναι ένας συνεπής εκτιμητής της $\text{Var}(\hat{\beta})$ ακόμη και αν ο V_i δεν είναι ο πραγματικός πίνακας συσχέτισης για τα Y_i .

Έτσι, ένα χρήσιμο χαρακτηριστικό της προσέγγισης GEE είναι ότι οι ιδιότητες για μεγάλα δείγματα των $\hat{\beta}$ και $\text{Var}(\hat{\beta})$ εξαρτώνται μόνο από το σωστό καθορισμό του μοντέλου για τη μέση απόκριση : $g(\mu_{ij})=\eta_{ij}=X'_{ij}\beta$.

Συγκεκριμένα, οι εκτιμητές της GEE διατηρούν τη robust ιδιότητα στις αποκλίσεις του πίνακα συσχετίσεων που εργαζόμαστε από την πραγματική δομή συσχέτισης. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως εάν η πραγματική δομή συσχέτισης έχει μοντελοποιηθεί σωστά, τότε το $\text{Var}(y_i) = V_i$ και η εξίσωση (2) απλοποιείται σε :

$$\widehat{\text{Var}}(\hat{\beta}) = M_0^{-1} M_1 M_0^{-1} = M_0^{-1} M_0 M_0^{-1} = M_0^{-1}, \quad (3)$$

που είναι ο εκτιμητής που βασίζεται στο μοντέλο (model based estimator) που δίνεται από την εξίσωση (1).

4.3.3 Εκτιμητική διαδικασία

Η εκτιμητική διαδικασία των GEE βασίζεται στις εκτιμώμενες εξισώσεις (Wang, 2014). Η κεντρική ιδέα βρίσκεται στην επέκταση της εξίσωσης πιθανοφάνειας των γενικευμένων γραμμικών εξισώσεων (GLM) με τέτοιο τρόπο ώστε να συμμετέχει στην διαδικασία και ο πίνακας συνδιακύμανσης.

Υποθέτουμε το παρακάτω marginal μοντέλο:

1. $g(\mu_{ij}) = \eta_{ij} = X'_{ij}\beta$.
2. $\text{Var}(Y_{ij}) = \phi u(\mu_{ij})$, όπου $u(\mu_{ij})$ είναι γνωστή συνάρτηση για τον μέσο και η «φ» είναι η dispersion parameter που μπορεί να διαφέρει για κάθε περίπτωση (balanced δεδομένα) ή να εξαρτάται από τον χρόνο.
3. Η συσχέτιση των παρατηρήσεων εντός των ατόμων που είναι συνάρτηση του μέσου μ_{ij} και ένα σύνολο παραμέτρων συσχέτισης «α» και ορίζεται ακολούθως:

$$V_i = A_i^{\frac{1}{2}} \text{Corr}(Y_i) A_i^{\frac{1}{2}},$$

Όπου ο $A_i^{\frac{1}{2}}$ είναι διαγώνιος πίνακας που έχει στη διαγώνιο τα στοιχεία της $\text{Var}(Y_{ij}) = \phi u(\mu_{ij})$ και ο $\text{Corr}(Y_i) = R_i$ είναι ο πίνακας συσχετίσεων “working correlation matrix” που αναφέρθηκε και στην αρχή και ο V_i είναι ο “working covariance matrix” δηλαδή ο πίνακας Συνδιακύμανσης.

Ο εκτιμητής της GEE προσέγγισης για τα β προκύπτει από την ελαχιστοποίηση της εξής ποσότητας :

$$\sum_{i=1}^N (y_i - \mu_i(\beta))' V_i^{-1} (y_i - \mu_i(\beta)) \quad (4)$$

όπου ο V_i θεωρείτε γνωστός και ο μ_i είναι διάνυσμα των στοιχείων $\mu_{ij} = g^{-1}(X_{ij}\beta)$. Ως αποτέλεσμα έχουμε τις γενικευμένες εκτιμητικές εξισώσεις :

όπου ο V_i είναι ο variance-covariance matrix και $D_i = \frac{\partial \mu_i}{\partial \beta}$.

$$\sum_{i=1}^N D_i' V_i^{-1} (y_i - \mu_i) = 0, \quad (5)$$

Ιδιότητες:

1. Η εκτίμηση των $\hat{\beta}$ είναι μία συνεπής εκτίμηση του β (σε μεγάλα δείγματα), κάτι που ισχύει ανεξάρτητα από την επιλογή του πίνακα V_i . Έτσι το μόνο που χρειαζόμαστε είναι ο σωστός καθορισμός του μέσου μοντέλου.
2. Σε μεγάλα δείγματα, ο $\hat{\beta}$ φέρει ιδιότητες πολυωνμικής κανονικής κατανομής με μέσο β και :

$$Cov(\hat{\beta}) = B^{-1}MB^{-1}, \quad (6)$$

$$\text{όπου} \quad B = \sum_{i=1}^N D_i' V_i^{-1} D_i, \quad (6a)$$

$$M = \sum_{i=1}^N D_i' V_i^{-1} Cov(Y_i) V_i^{-1} D_i. \quad (6b)$$

Αυτοί οι πίνακες μπορούν να εκτιμηθούν αλλάζοντας τα α , ϕ , β με τις εκτιμήσεις τους και αντικαθιστώντας τον $Cov(Y_i) = \sum_i$ με την ποσότητα:

$$(Y_i - \hat{\mu}_i)(Y_i - \hat{\mu}_i)'$$

3. Έτσι έχουμε:

$$Cov(\hat{\beta}) = \left(\sum_{i=1}^N D_i' V_i^{-1} D_i \right)^{-1} \left\{ \sum_{i=1}^N D_i' V_i^{-1} (Y_i - \hat{\mu}_i)(Y_i - \hat{\mu}_i)' V_i^{-1} D_i \right\} \left(\sum_{i=1}^N D_i' V_i^{-1} D_i \right)^{-1} \quad (7)$$

Τον οποίο εκτιμητή αποκαλούμε Sandwich (όπως αναφέρθηκε και στην παράγραφο 4.3.2).

4. Τέλος αν η μοντελοποίησή μας είναι σωστή, περιμένουμε να ισχύουν οι ισότητες:

$$V_i = \Sigma_i \quad \text{και}$$

$$Cov(\hat{\beta}) = B^{-1}.$$

.

4.3.4 Quasi Likelihood

Μία σημαντική ιδιότητα της GLM οικογένειας μοντέλων είναι πως η συνάρτηση (4) που διατυπώθηκε στην προηγούμενη παράγραφο εξαρτάται μόνο από το μέσο και τη διακύμανση της απόκρισης Y_i .

Ο Wedderburn (1974) ήταν ο πρώτος που επεσήμανε ότι αυτή η εξίσωση εκτίμησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των συντελεστών παλινδρόμησης για οποιεσδήποτε επιλογές συναρτήσεων σύνδεσης και διακύμανσης, ανεξάρτητα από το αν αντιστοιχούν σε ένα συγκεκριμένο μέλος της εκθετικής οικογένειας. Το όνομα Quasi συνάρτηση επινοήθηκε για την παραπάνω εξίσωση (4), αφού το ολοκλήρωμά της ως προς β μπορεί να θεωρηθεί ως «Quasi πιθανοφάνεια» ακόμα και αν δεν αποτελεί τη σωστή συνάρτηση πιθανότητας. Αποτελεί μια προσέγγιση στα στατιστικά μοντέλα στην οποία κάνουμε υποθέσεις σχετικά με τις συνδετικές συναρτήσεις και τις συναρτήσεις διακύμανσης χωρίς να προσπαθήσουμε να προσδιορίσουμε ολόκληρη την κατανομή της απόκρισης. Αυτό είναι επιθυμητό, καθώς συχνά δεν κατανοούμε τις ακριβείς λεπτομέρειες των πιθανοθεωρητικών μηχανισμών με τους οποίους παράχθηκαν τα δεδομένα. Ο McCullagh (1983) έδειξε ότι η λύση $\hat{\beta}$ της Quasi συνάρτησης έχει μια κατανομή δειγματοληψίας η οποία, σε μεγάλα δείγματα, είναι περίπου Κανονική (Gaussian) με μέση τιμή 0 και διακύμανση που δίνεται από την εξίσωση (1) της παραγράφου 4.3.2 (Diggle, *et al.* 2002).

4.3.5 Επιλογή μοντέλου κάτω από τη χρήση GEE

Σε αυτήν την ενότητα, θα συζητήσουμε τα διαθέσιμα κριτήρια επιλογής μοντέλου κάτω από την χρήση της GEE προσέγγισης όπως αυτά ανασκοπήθηκαν από τον Wang (Wang, 2014). Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τους οποίους η επιλογή μοντέλων για την GEE είναι σημαντική και απαραίτητη: η GEE μοντελοποίηση έχει αποκτήσει αυξανόμενη προσοχή σε βιοϊατρικές μελέτες και μπορεί με μεγάλη ομάδα προγνωστικών παραγόντων. Επομένως, η επιλογή μεταβλητών είναι απαραίτητη για να προσδιοριστεί ποιες θα περιλαμβάνονται στο τελικό μοντέλο παλινδρόμησης εντοπίζοντας τους στατιστικά σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες. Είναι ήδη γνωστό ότι ένα χαρακτηριστικό της GEE είναι ότι η συνέπεια των εκτιμώμενων παραμέτρων μπορεί να διατηρηθεί ακόμα και όταν η «working» δομή συσχέτισης δεν έχει καθοριστεί σωστά. Όμως, ο σωστός προσδιορισμός της «working» δομής συσχέτισης μπορεί σίγουρα να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα των εκτιμήσεων των παραμέτρων, ιδίως όταν το μέγεθος του δείγματος δεν είναι αρκετά μεγάλο. Επομένως, ο τρόπος επιλογής της δομής συσχέτισης εντός των ατόμων, δηλαδή μεταξύ των παρατηρήσεων για το ίδιο άτομο, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη GEE και βελτιώνει την απόδοσή της για πεπερασμένα δείγματα. Η συνάρτηση διακύμανσης είναι ένας άλλος πιθανός παράγοντας που επηρεάζει την καλή εφαρμογή («Goodness-of-fit») των GEE. Η σωστά καθορισμένη συνάρτηση διακύμανσης μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή των συμμεταβλητών και μιας κατάλληλης δομής συσχέτισης. Ίσως χρειαστούν διαφορετικά κριτήρια για να πετύχουμε ένα σωστό τρόπο επιλογής μοντέλου. Στη συνέχεια εισάγονται ορισμένες ήδη υπάρχουσες προσεγγίσεις για την κατάλληλη επιλογή της «working» δομής συσχέτισης.

Σύμφωνα με τους Rotnitzky και Jewell (Rotnitzky and Jewell, 1990), η επάρκεια της «working» δομής συσχέτισης μπορεί να εξεταστεί μέσω της ποσότητας:

$$\Gamma = (\sum_{i=1}^K D_i' V_i^{-1} D_i)^{-1} \widehat{M}_{LZ}, \text{ όπου } \widehat{M}_{LZ} = M \text{ που ορίστηκε στην (6b)}$$

Το στατιστικό $RJ(R)$ ορίζεται ως εξής:

$$RJ(R) = \sqrt{(1 - RJ1)^2 + (1 - RJ2)^2}, \quad (8)$$

$$\text{όπου } RJ1 = \text{trace}(\Gamma)/p \quad RJ2 = \text{trace}(\Gamma^2)/p$$

Εάν η «working δομή συσχέτισης έχει καθοριστεί σωστά, τα RJ1 και RJ2 θα είναι έτσι κοντά στο 1, με αποτέλεσμα το RJ(R) να πλησιάζει το 0. Έτσι, τα RJ1 και RJ2 και RJ(R) μπορούν όλα να χρησιμοποιηθούν για την επιλογή δομής συσχέτισης.

Οι Shults και Chaganty(Shults and Chaganty, 1998) πρότειναν ένα κριτήριο για την επιλογή της δομής συσχέτισης που λειτουργεί με βάση την ελαχιστοποίηση του γενικευμένου αθροίσματος των τετραγωνικών σφαλμάτων (ESS) που δίνεται ως εξής:

$$\begin{aligned} \text{ESS}(\alpha, \beta) &= \sum_{i=1}^K (Y_i - \mu_i)' V_i^{-1} (Y_i - \mu_i) \\ &= \sum_{i=1}^K Z_i'(\beta) R_i^{-1}(\alpha) Z_i(\beta), \end{aligned}$$

όπου $Z_i(\beta) = A^{1/2}(Y_i - \mu_i)$. Το κριτήριο ορίζεται ως εξής:

$$\text{SC} = \frac{\text{ESS}(\alpha, \beta)}{(N - p - q)}, \quad (9)$$

όπου $N = \sum_{i=1}^K n_i$, ο συνολικός αριθμός παρατηρήσεων

p το πλήθος των παραμέτρων της παλινδρόμησης

q το πλήθος των συντελεστών συσχέτισης από τον "working correlation matrix "

Ένα άλλο κριτήριο προτείνεται από τον Pan (Pan, 2001), είναι το QIC κριτήριο για το οποίο τροποποίησε το πληροφοριακό κριτήριο Akaike (AIC) (Cui, 2007) προσαρμόζοντάς το στα GEE. Το QIC ορίζεται ως εξής:

$$\text{QIC}(R) = -2\Psi(\hat{\beta}(R); I) + 2\text{trace}(\hat{\Omega}_I \hat{V}_{LZ}), \quad (10)$$

$$\text{όπου } \Psi(\hat{\beta}(R); I) = \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^{n_i} Q(\hat{\beta}(R), \hat{\phi}; \{Y_{ij}, X_{ij}\})$$

$$Q(\mu, \hat{\phi}; y) = \int_y^u ((y - t)/\hat{\phi}V(t))dt$$

$\hat{\beta}$ και $\hat{\phi}$ εκτιμώμενα υπό τη δομή συσχέτισης R

$$\hat{\Omega}_I = \sum_{i=1}^K D_i' V_i^{-1} D_i |_{\beta=\hat{\beta}, R=I},$$

\hat{V}_{LZ} ορίζεται αντικαθιστώντας τα β με $\hat{\beta}(R)$

Η ελκυστική ιδιότητα του κριτηρίου QIC είναι ότι επιτρέπει την ταυτόχρονη επιλογή των συμμεταβλητών του μοντέλου και της δομής συσχέτισης. Ωστόσο αυτή η ποσότητα του QIC είναι πιο ευαίσθητη στο πως είναι δομημένο το μοντέλο για τον μέσο, επειδή επηρεάζεται ιδιαίτερα από τον πρώτο όρο ενώ ο δεύτερος όρος έχει το ρόλο της ποινής (penalty). Για την καλύτερη επιλογή της «working» δομής συσχέτισης, οι Hin και Wang πρότειναν το κριτήριο πληροφοριών συσχέτισης CIC που ορίζεται ως εξής:

$$CIC = \text{trace}(\widehat{\Omega}_I \widehat{V}_{LZ}). \quad (11)$$

Στην εργασία τους, το CIC αποδείχθηκε ότι λειτουργούσε πιο αποτελεσματικά από το QIC όταν η έκβαση του μοντέλου ήταν δυαδική. Ένας περιορισμός αυτού του κριτηρίου είναι ότι δεν μπορεί να ποσοτικοποιήσει την ποινή (penalty) όταν στα δεδομένα μας έχουμε μεγάλο πλήθος παραμέτρων. Επομένως, η απόδοσή του δεν είναι καλή όταν συγκρίνουμε δύο διαφορετικές δομές συσχέτισης σε μοντέλα που έχουν πολύ διαφορετικό αριθμό παραμέτρων.

4.3.6 Γενικευμένες εκτιμητικές εξισώσεις και ελλείπουσες τιμές

Παρόλο που οι περισσότερες διαχρονικές μελέτες έχουν σχεδιαστεί για τη συλλογή πλήρων δεδομένων για όλα τα άτομα που συμμετέχουν σε αυτή, προκύπτουν πολύ συχνά ελλείπουσες τιμές και αυτές πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σωστά στην ανάλυση. Σε διαφορετική περίπτωση μπορεί να προκύψουν μεροληπτικοί εκτιμητές για την υπό μελέτη διαχρονική αλλαγή. Όταν λείπουν διαχρονικά δεδομένα, το σύνολο των δεδομένων είναι απαραίτητα “unbalanced”, επειδή δεν έχουν όλα τα άτομα τον ίδιο αριθμό επαναλαμβανόμενων μετρήσεων σε ένα κοινό σύνολο χρονικών λήψεων. Αυτό το χαρακτηριστικό της έλλειψης δεν δημιουργεί δυσκολίες για την τυπική μέθοδο GEE, καθώς μπορεί να χειριστεί τα “unbalanced” δεδομένα χωρίς να χρειάζεται να εξαιρέσει τα άτομα που έχουν μερικώς συμπληρωμένες μετρήσεις. Δηλαδή, όταν παρατηρούνται μερικές ελλείψεις στα δεδομένα της μεταβλητής ενδιαφέροντος για κάποια άτομα, η τυπική προσέγγιση GEE παρακάμπτει το πρόβλημα της έλλειψης των δεδομένων βασίζοντας απλώς συμπεράσματα στις υπάρχουσες παρατηρήσεις. Ωστόσο, η εγκυρότητα αυτής της μεθόδου ανάλυσης απαιτεί να γίνουν ορισμένες παραδοχές αναφορικά με τους λόγους οποιασδήποτε απουσίας παρατηρήσεων, που συχνά αναφέρονται ως μηχανισμοί ελλειπουσών δεδομένων. Αυτοί είναι οι :

- MCAR (Missing completely at random)- Όταν η πιθανότητα να είναι ελλείπουσα μία τιμή είναι ανεξάρτητη των παρατηρηθέντων αλλά και των μη παρατηρηθέντων δεδομένων, δηλαδή $\Pr(E_i|Y_i)=\Pr(E_i)$, όπου $\Pr(E_i)$ η πιθανότητα ελλείπουσας τιμής
- MAR (Missing at random) - Η πιθανότητα να λείπουν τα δεδομένα δεν σχετίζεται με τις μη παρατηρηθείσες τιμές αλλά σχετίζεται μόνο με τις παρατηρηθείσες, δηλαδή $\Pr(E_i|Y_i)=\Pr(E_i|Y_{i,O})$, με $Y_{i,O}$ το παρατηρηθέν τμήμα (Observed) της εξαρτημένης μεταβλητής.
- MNAR (Missing not at random)- Όταν η πιθανότητα να λείπουν τα δεδομένα εξαρτάται και από τα παρατηρηθέντα και από τα μη παρατηρηθέντα, δηλαδή $\Pr(E_i|Y_i)\neq\Pr(E_i|Y_{i,O})$

Οι δύο πρώτοι μηχανισμοί διαφέρουν ως προς τις παραδοχές σχετικά με το εάν η πιθανότητα ελλειπουσών τιμών σχετίζεται ή όχι με δεδομένα που έχουν παρατηρηθεί. Η διάκριση μεταξύ αυτών των δύο μηχανισμών καθορίζει την καταλληλότητα των μεθόδων GEE. Συγκεκριμένα, η τυπική μέθοδος GEE αποδίδει συνεπούς εκτιμητές

παραμέτρων, υπό την προϋπόθεση ότι μηχανισμός ελλειπουσών τιμών είναι MCAR (RUBIN, 1976)(Laird, 1988).

Επιπλέον, έχουν προταθεί μέθοδοι ανάλυσης που δεν βασίζονται στην πιθανοφάνεια αλλά δίνουν συνεπείς εκτιμήσεις και στην περίπτωση MAR ελλειπουσών τιμών. Οι συγκεκριμένες μέθοδοι βασίζονται στη στάθμιση με βάρη αντιστρόφως ανάλογα της εκτιμηθείσας πιθανότητας απόκρισης (Robins and Rotnitzky, 1995).

Εν κατακλείδι, η προσέγγιση διερεύνησης της πολυνοσηρότητας μέσω των GEE έχει μια σειρά από επιθυμητές ιδιότητες για την εκτίμηση των παραμέτρων παλινδρόμησης σε marginal μοντέλα. Πρώτον, σε πολλά διαχρονικά δεδομένα ο εκτιμητής GEE των συντελεστών β είναι σχεδόν αποτελεσματικός σε σύγκριση με τον εκτιμητή μέγιστης πιθανοφάνειας. Έχει αποδειχθεί ότι η GEE μέθοδος έχει παρόμοια έκφραση με τις εξισώσεις πιθανοφάνειας για την εκτίμηση των παραμέτρων β σε ένα απλό γραμμικό μοντέλο για συνεχείς εξαρτημένες μεταβλητές που θεωρείται ότι ακολουθούν πολυμεταβλητή κανονική κατανομή. Εκφράζεται επίσης παρόμοια με τις εξισώσεις πιθανοφάνειας για την εκτίμηση των β σε ορισμένα μοντέλα για διακριτά διαχρονικά δεδομένα. Ως αποτέλεσμα, σε πολλούς σχεδιασμούς διαχρονικών δεδομένων υπάρχει σχετικά μικρή απώλεια στην ακρίβεια των εκτιμήσεων όταν η προσέγγιση GEE υιοθετείται ως εναλλακτική λύση για τη μέγιστη πιθανοφάνεια. Δεύτερον, ο εκτιμητής της GEE έχει μια πολύ ελκυστική ιδιότητα αντοχής (ή πιο γνωστά robustness), αποδίδοντας έναν συνεπή εκτιμητή του β ακόμη και αν οι συσχετίσεις εντός των υποκειμένων μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων δεν έχουν καθοριστεί σωστά. Απαιτεί μόνο το μοντέλο για τη μέση απόκριση να είναι σωστό. Αυτή η ιδιότητα ανθεκτικότητας του GEE είναι σημαντική επειδή η συνήθης εστίαση μιας διαχρονικής μελέτης είναι στις αλλαγές στη μέση απόκριση. Παρόλο που η προσέγγιση GEE αποδίδει έναν συνεπή εκτιμητή για τα β ακόμη και στην περίπτωση που δεν καθοριστεί σωστά η συσχέτιση μεταξύ των παρατηρήσεων για κάθε άτομο, τα συνήθη τυπικά σφάλματα που λαμβάνονται βάσει του μοντέλου που δεν έχει προσδιοριστεί σωστά αναφορικά με τη συσχέτιση, δεν είναι έγκυρα. Ωστόσο, μπορούν να θεωρηθούν έγκυρα τα τυπικά σφάλματα που προκύπτουν για τις εκτιμήσεις των β χρησιμοποιώντας τον εμπειρικό ή τον λεγόμενο εκτιμητή σάντουιτς (Sandwich estimator). Υπό αυτή την έννοια, ο εκτιμητής σάντουιτς είναι ανθεκτικός (robust)

4.4 Ανάλυση Δεδομένων

Κριτήρια Εισόδου

Στην παρούσα διπλωματική, συμπεριλήφθηκαν όλα τα άτομα, θετικά στον HIV που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας ≥ 18 ετών κατά την ημερομηνία της διάγνωσης και με έγκυρη ημερομηνία έναρξης αντιρετροϊκής θεραπείας από 01-01-1996 και μετά, από όταν δηλαδή ήταν διαθέσιμη η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία, καθώς και με έγκυρη ημερομηνία γέννησης και HIV διάγνωσης.

Περιγραφική Ανάλυση

Συμμεταβλητές ενδιαφέροντος:

Σταθερές στο χρόνο : Φύλο (*κατηγορία αναφοράς: Γυναίκα*). Ηλικία κατά τη διάγνωση(*σε έτη*), τρόπος μετάδοσης της HIV λοίμωξης (*MSM: άνδρες σε σεξουαλική επαφή με άνδρες, IDU: χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, MSW: άνδρες σε σεξουαλική επαφή με γυναίκες, Άγνωστη/άλλη*). Ηλικία έναρξης ART(*έτη*) και. CD4 μέτρηση κατά τη διάγνωση (*cells/μl*) συνεχής και κατηγορική (<200, 200–349, 350–499, 500+). CD4 μέτρηση κατά την έναρξη ART (*cells/μl*) συνεχής και κατηγορική (<200, 200–349, 350–499, 500+). Φυλή (Λευκή-Εγχρωμη ή άλλο). Καπνιστικές συνήθειες (1 Ναι-0 Όχι). Το επίπεδο εκπαίδευσης (πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια, τριτοβάθμια, άγνωστο). Δείκτης μάζας σώματος BMI (λιποβαρής, κανονικά επίπεδα, υπέρβαρος, παχύσαρκος). Περιοχή προέλευσης (Ευρώπη, Αφρική, Ασία, άγνωστο). Ως μέτρηση CD4 κυττάρων κατά τη διάγνωση ελήφθη η κοντινότερη στην ημερομηνία διάγνωσης μέτρηση εντός του παραθύρου (6 μήνες πριν τη διάγνωση έως και 3 μήνες μετά). Ως μέτρηση CD4 κυττάρων κατά την έναρξη ART ελήφθη η κοντινότερη στην έναρξη ART μέτρηση εντός του παραθύρου (από 3 μήνες πριν μέχρι 1 μήνα μετά την έναρξη ART).

Μεταβαλλόμενες στο χρόνο : Τρέχουσα ηλικία (σε έτη υπολογισμένη στην αρχή κάθε έτους). Ετήσιες διάμεσες μετρήσεις CD4(*cells/μl*) (συμπεριλήφθηκαν αυτές που βρίσκονται πιο κοντά στο μέσο της κάθε χρονιάς δηλαδή 30 Ιουνίου). Ετήσια κατάσταση ιικής καταστολής βασισμένη στις μετρήσεις του ιικού φορτίου που λήφθηκαν πιο κοντά στο τέλος κάθε χρονιάς(άτομα με τιμές *HIV RNA* ≤ 400 *copies/mL* θεωρήθηκαν ως άτομα με κατεσταλμένο ιικό φορτίο). Η χρήση ART ορίστηκε ως το σχήμα που έχει συνταγογραφηθεί για το μεγαλύτερο χρονικό ποσοστό του έτους, και το διχοτομήσαμε βασισμένο σε PI (*dual PI / NNRTI, PI-based ή PI-boosted regimens*) σε NNRTI-based, σε INSTIs (*Integrase Strand Transfer Inhibitors*) σε No cART(άτομα που δεν λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία). Τρέχων χρόνος σε έτη από την εκτιμώμενη ημερομηνία λοίμωξης του HIV. Ανάπτυξη κλινικού AIDS (*I Ναι- 0 Όχι*).

Για την περιγραφή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν πίνακες με συνοπτικά στατιστικά μέτρα. Για ποσοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν είτε η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση αν οι κατανομές ήταν κατά προσέγγιση κανονικές είτε η διάμεσος και το ενδοτεταρτομοριακό εύρος, αν οι κατανομές ήταν μη-κανονικές/ασύμμετρες. Για ποιοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν απόλυτες και σχετικές συχνότητες.

Προκειμένου να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση έγινε έλεγχος υποθέσεων είτε με X^2 test αν αφορούσε σε ποιοτικές μεταβλητές, είτε με παραμετρικό t-test/ANOVA έλεγχο ή αντίστοιχο μη παραμετρικό έλεγχο (Wilcoxon/Kriskal-Wallis) για τη σύγκριση της κατανομής μιας ποσοτικής μεταβλητής στα επίπεδα μιας ποιοτικής μεταβλητής ανάλογα με το αν η κατανομή της συνεχούς μεταβλητής ακολουθούσε την κανονική κατανομή ή όχι.

Στατιστική Ανάλυση

Για να περιγράψουμε τη σχέση μεταξύ δημογραφικών χαρακτηριστικών και άλλων μεταβλητών και της πολυνοσηρότητας, χρησιμοποιήσαμε παλινδρόμηση Poisson για τη δομή του μέσου με διακύμανση και τυπικά σφάλματα εκτιμώμενα μέσω της Robust (ανθεκτική) μεθόδου, ως προσέγγιση ενός λογαριθμικού διωνυμικού μοντέλου, χρησιμοποιώντας γενικευμένες εξισώσεις εκτίμησης (GEE). Για τη δομή της συσχέτισης μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων υποθέσαμε την ανταλλάξιμη δομή (*exchangeable*) και αξιοποιήσαμε τα τυπικά σφάλματα που εκτιμήθηκαν μέσω

του Sandwich εκτιμητή με σκοπό να διατηρήσουμε την έννοια της “Robustness”. Η μέθοδος εισηγείται τη χρήση μοντέλου παλινδρόμησης Poisson σε συνδυασμό με robust εκτίμηση της διακύμανσης μέσω του sandwich εκτιμητή, ως εναλλακτική της λογιστικής παλινδρόμησης, για μελέτες προοπτικές με δίτιμες(0-1) εξαρτημένες μεταβλητές, επεκτείνοντας τη μέθοδο σε συσχετισμένα διαχρονικά δεδομένα, όταν το βασικό ενδιαφέρον μας είναι η μέση απόκριση (Zou and Donner, 2013). Αυτή η μέθοδος επιλέχθηκε για να διευκολύνει την άμεση εκτίμηση των λόγων επιπολασμού (*PR*, *Prevalence Ratio*), εις γνώσιν ότι οι τα Odds Ratio θα υπερεκτιμούσαν τους λόγους επιπολασμού (*PR*) δεδομένου του γεγονότος πως τα ποσοστά της πολυνοσηρότητας διατηρούνται σε υψηλά επίπεδα και ολοένα αυξάνουν με το χρόνο (Deddens and Petersen, 2008) (Camey *et al.*, 2014). Παρουσιάζουμε αδρούς δείκτες επιπολασμού (*PR*) και προσαρμοσμένους (*aPR*) δείκτες με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Τα *PR* που παρουσιάζονται υποδεικνύουν τη μέση ετήσια αλλαγή του επιπολασμού της πολυνοσηρότητας στους διάφορους παράγοντες για τους οποίους διορθώσαμε στο μοντέλο μας.

Οι μεταβλητές που περιλαμβάνονται στο προσαρμοσμένο μοντέλο μας επιλέχθηκαν με βάση :

- προηγούμενη βιβλιογραφία που υποδηλώνει συσχέτιση με το φαινόμενο της Πολυνοσηρότητας.
- Τη διαθεσιμότητα των δεδομένων.

Οι μεταβλητές του προσαρμοσμένου μοντέλου είναι οι : ηλικία, φύλο, τρόπος μετάδοσης του HIV, ημερολογιακό έτος, ετήσια διάμεση μέτρηση CD4 κυττάρων, κατάσταση καταστολής του ιού, σχήμα cART, έτη από την εκτιμώμενη μόλυνση και ανάπτυξη κλινικού AIDS.

Τέλος, σε επιπρόσθετη ανάλυση εφαρμόσαμε το τελικό μοντέλο για κάθε επιμέρους νόσημα από αυτά που συνεισφέρουν στον ορισμό της πολυνοσηρότητας για να διερευνήσουμε τον επιπολασμό τους και τις μεταβολές τους. Επιπλέον περιορίσαμε το τελικό μας δείγμα στο υποσύνολο των ατόμων με διαθέσιμες μετρήσεις δείκτη μάζας σώματος (Body-Mass-Index: BMI) και διορθώσαμε επιπλέον γι’ αυτό στο τελικό μας μοντέλο, θεωρώντας τον, όπως βρέθηκε και βιβλιογραφικά, σημαντικό παράγοντα κινδύνου.

5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

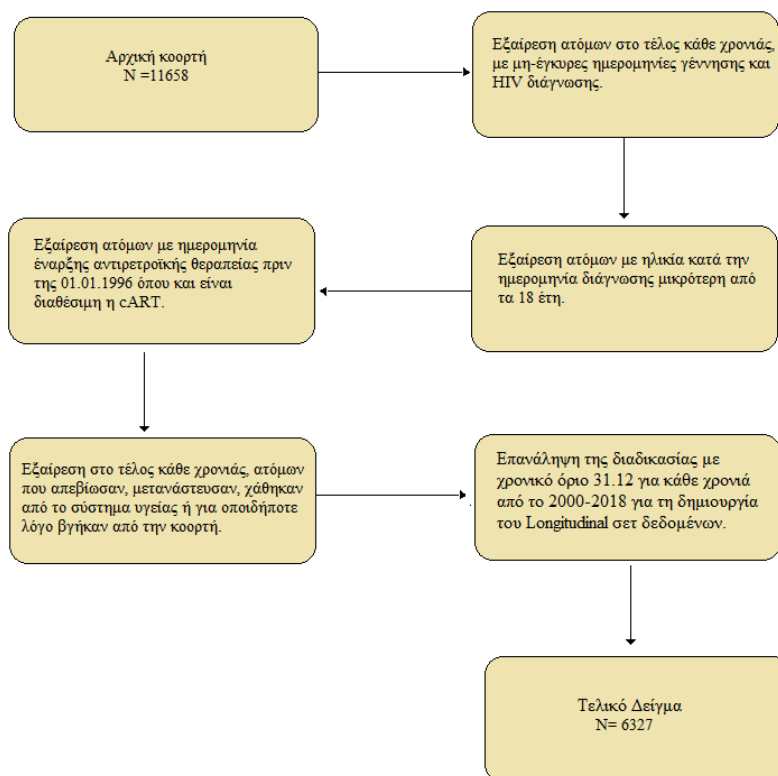
5.1 Περιγραφικά Χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Συνολικά στη μελέτη μας, συμπεριλήφθηκαν 6361 άτομα (Σχήμα 7).

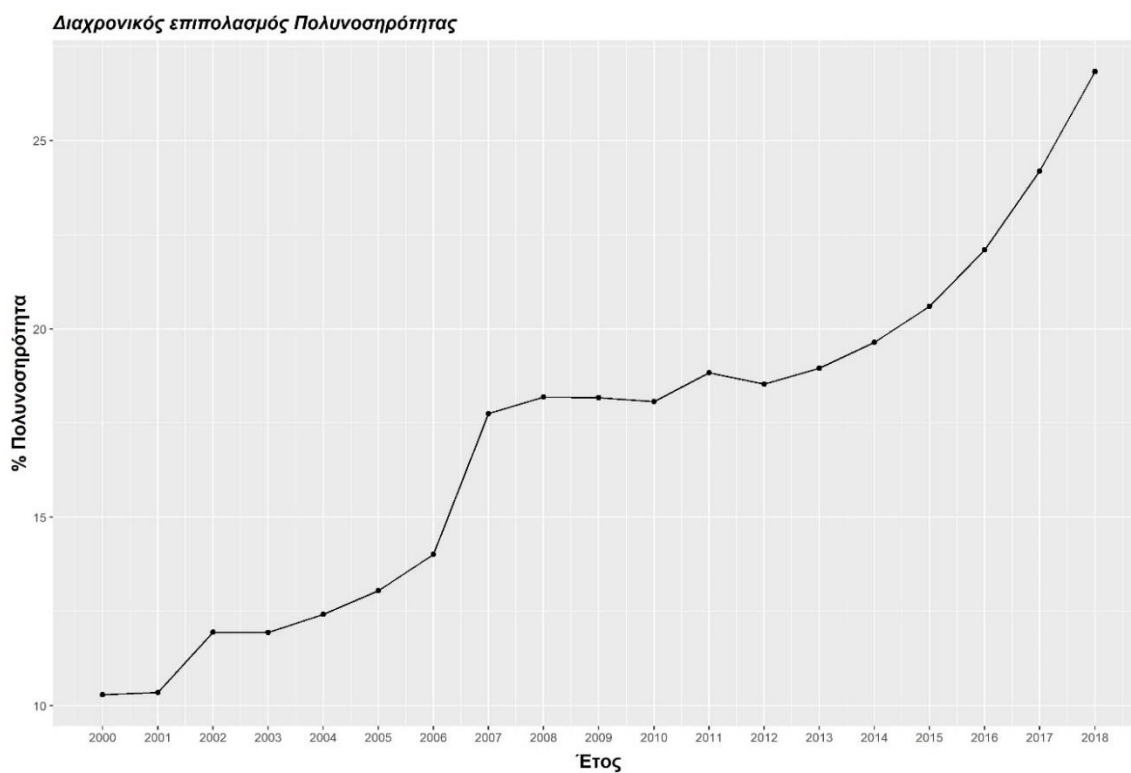
Με το έτος 2000 να έχει οριστεί ως baseline χρονική στιγμή, οι συμμετέχοντες στη μελέτη συνολικά παρακολουθήθηκαν (πρώτη καταγεγραμμένη επίσκεψη ως τελευταία) για διάμεσο χρόνο 7,8 έτη (IQR: 3,5-13). Η διάμεση ηλικία των ατόμων στη μελέτη αυξήθηκε από 37,2 έτη (IQR: 31,9 – 43,7) το 2000 σε 41,5 έτη (IQR: 34,9 – 49,01) το 2009 και σε 45,7 έτη (IQR: 38,4 – 54) το 2018. Σε κάθε ημερολογιακό έτος από το 2000-2018 η πλειοψηφία των ατόμων ήταν άνδρες, λευκοί Ευρωπαίοι με πιθανή πηγή μετάδοσης την σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών. Το 20,9% περίπου εμφάνισε AIDS κάποια στιγμή στη διάρκεια της μελέτης. Οι διάμεσες μετρήσεις CD4 αυξήθηκαν προοδευτικά με τα χρόνια από 438 cells/ml (IQR: 279 – 695) το 2000 σε 676 cells/ml (IQR: 480 - 889) το 2018 και τα ποσοστά των ατόμων που βρίσκονταν σε ιϊκή καταστολή αυξήθηκε 56% το 2000 σε 72,4% το 2009 και σε 88,9% το 2018. Τα ποσοστά των ατόμων που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία βασισμένη σε αναστολείς Πρωτεάσης(PI) μειώθηκαν από 50,8% το 2000 σε 43,4% το 2018. Αντίθετα τα ποσοστά των NNRTIs αυξήθηκαν από 15,9% το 2000 σε 33,33% το 2018, ενώ προοδευτικά αυξάνονται και τα ποσοστά χρήσης των αναστολέων Ιντεγκράσης(INSTIs) (Πίνακας 2. Περιγραφικά δεδομένα των ενήλικων ατόμων που ζουν με τον HIV κατά τη διάρκεια 2000-2018 (N=6327)).

Ο ετήσιος επιπολασμός της Πολυνοσηρότητα αυξάνεται συνεχώς στο πέρασμα των χρόνων, από 10,28% το 2000 σε 18,17% το 2009 και τελικά σε 26,83% το 2018 (Σχήμα 8).

Όλες σχεδόν οι μεταβλητές που μας ενδιαφέρουν, όπως η ηλικία, το φύλο, ο τόπος μετάδοσης, τα ετήσια διάμεσα CD4, το προφίλ ιϊκής καταστολής, το είδος της αντιρετροϊκής θεραπείας και η ανάπτυξη κλινικού AIDS έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανά ημερολογιακό έτος ($p_{\text{trend}} < 0.001$).



Σχήμα 7. Διάγραμμα ροής για την επιλογή των ασθενών της AMACS



Σχήμα 8. Επιπολασμός της Πολυνοσηρότητας 2000-2018

Πίνακας 2. Περιγραφικά δεδομένα των ενήλικων ατόμων που ζουν με τον HIV κατά τη διάρκεια 2000-2018 (N=6327).

	2000 (N=1032)	2009 (N=3397)	2018 (N=5562)
Τρέχων Ηλικία(έτη) n(%)			
[18,40)	656 (63.6%)	1496 (44.0%)	1698 (30.5%)
[40,50)	234 (22.7%)	1178 (34.7%)	1787 (32.1%)
[50,60)	89 (8.6%)	458 (13.5%)	1371 (24.6%)
[60,+)	53 (5.1%)	265 (7.8%)	706 (12.7%)
Φύλο n(%)			
Γυναίκες	183 (17.7%)	556 (16.4%)	763 (13.7%)
Άνδρες	849 (82.3%)	2841 (83.6%)	4799 (86.3%)
Φυλή n(%)			
Λευκοί	983 (95.3%)	3256 (95.8%)	5329 (95.8%)
Μη-Λευκοί	48 (4.7%)	138 (4.1%)	186 (3.3%)
Missing	1 (0.1%)	3 (0.1%)	47 (0.8%)
Τρόπος μετάδοσης n(%)			
MSM	551 (53.4%)	1994 (58.7%)	3437 (61.8%)
IDU	34 (3.3%)	76 (2.2%)	425 (7.6%)
MSW	321 (31.1%)	963 (28.3%)	1241 (22.3%)
Άγνωστο	126 (12.2%)	364 (10.7%)	459 (8.3%)
Περιοχή προέλευσης n(%)			
Αφρική	34 (3.3%)	120 (3.5%)	142 (2.6%)
Ευρώπη	914 (88.6%)	3162 (93.1%)	5159 (92.8%)
Ασία	11 (1.1%)	48 (1.4%)	131 (2.4%)
Άγνωστο	73 (7.1%)	67 (2.0%)	130 (2.3%)
Ετήσια διάμεσα CD4 cells/ml n(%)			
Mean (SD)	493 (310)	564 (298)	699 (336)
Median (IQR)	441 (266-654)	521 (359-714)	674 (477-883)
Missing (%)	107 (10.4%)	167 (4.9%)	1236 (22.2%)
CD4 cells/ml κατά την έναρξη cART n(%)			
< 200	255 (24.7%)	842 (24.8%)	1226 (22.0%)
200-349	201 (19.5%)	913 (26.9%)	1337 (24.0%)
350-499	204 (19.8%)	717 (21.1%)	1223 (22.0%)
>500	192 (18.6%)	532 (15.7%)	1067 (19.2%)
Missing	180 (17.4%)	393 (11.6%)	709 (12.7%)
Ετήσιο προφίλ ιϊκής καταστολής n(%)			
suppressed	522 (50.6%)	2414 (71.1%)	4735 (85.1%)
unsuppressed	418 (40.5%)	939 (27.6%)	652 (11.7%)
Missing	92 (8.9%)	44 (1.3%)	175 (3.1%)
Είδος θεραπείας n(%)			
nocART	338 (32.8%)	800 (23.6%)	242 (4.4%)
PI-based	528 (51.2%)	1614 (47.5%)	2369 (42.6%)
NNRTI	166 (16.1%)	967 (28.5%)	1856 (33.4%)
INSTIs	0 (0%)	16 (0.5%)	1095 (19.7%)
Ηλικία κατά τη διάγνωση (years) n(%)			
[18,40)	782 (75.8%)	2446 (72.0%)	3922 (70.5%)
[40,49)	149 (14.4%)	604 (17.8%)	1069 (19.2%)
[50,59)	67 (6.5%)	239 (7.0%)	406 (7.3%)
[60,+)	34 (3.3%)	108 (3.2%)	165 (3.0%)
Διάγνωση AIDS n(%)			
No	787 (76.3%)	2742 (80.7%)	4766 (85.7%)
Yes	245 (23.7%)	654 (19.3%)	795 (14.3%)
Missing	0 (0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)

MSM: μετάδοση μέσω σεξουαλικής επαφής μεταξύ ανδρών, MSW: μετάδοση μέσω ετεροφιλοφιλικής σεξουαλικής επαφής, IDU: μετάδοση μέσω χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών.

Ο ετήσιος επιπολασμός νοσηρότητας, της εμφάνισης δηλαδή ενός τουλάχιστον νοσήματος όπως αυτά ορίστηκαν στην παράγραφο 4.1 διατηρεί εξαιρετικά υψηλά ποσοστά στη διάρκεια του χρόνου. Συγκεκριμένα, για το 2000 ανέρχεται στο 45.3%, αριθμός που προοδευτικά αυξάνεται, φτάνοντας το 66.3% το 2009, ενώ το 2018 αγγίζει το 81.7%(Σχήμα 9, $p_{\text{trend}} < 0.001$).



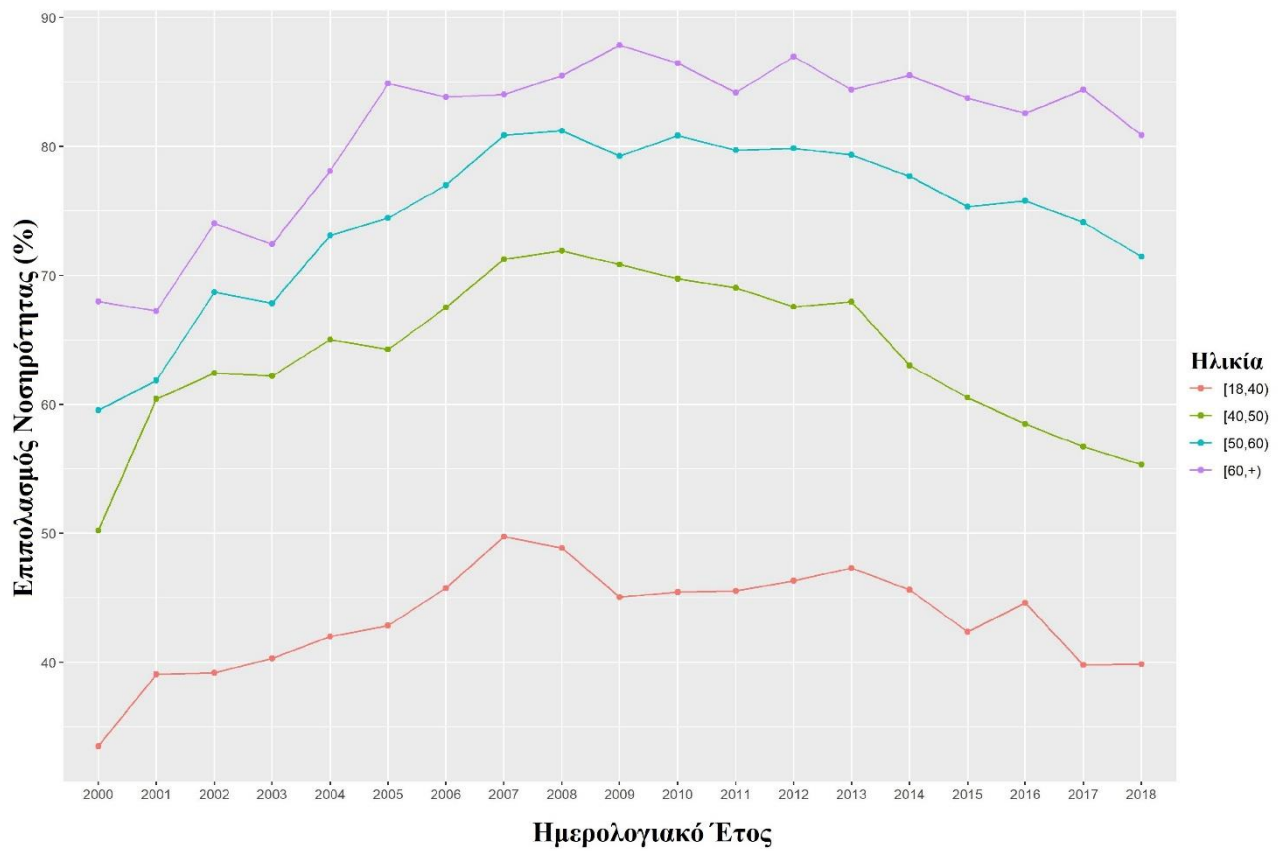
Σχήμα 9. Ετήσιος Επιπολασμός νοσηρότητας.

Μεταξύ των ατόμων που απεβίωσαν (N=522) συνολικά από το 2000 έως το 2018, πολυνοσηρότητα εμφάνισε το 19% εξ αυτών ενώ το 48.7% δεν εμφάνισε κανένα επιμέρους νόσημα. Το 32.3% εμφάνισε ένα νόσημα, το 14.2% εμφάνισε δύο, το 3.5% τρία, και <2% εμφάνισαν από τέσσερα έως πέντε. Για άτομα που χάθηκαν από την παρακολούθηση (drop outs) (N=613) για οποιοδήποτε λόγο (είτε αυτό είναι μετανάστευση είτε λόγω διακοπής επισκέψεων στο σύστημα υγείας για χρόνια) το 7% εμφάνισε ρολυνοσηρότητα ενώ το 70,3% δεν είχε κανένα νόσημα. Ως προς τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά ακολουθούν πανομοιότυπα ποσοστά και διατηρούν όμοιες σχέσεις με αυτά του συνόλου του πληθυσμού. Δηλαδή οι περισσότεροι που απεβίωσαν ή έφυγαν από την παρακολούθηση ήταν άνδρες, λευκοί, κυρίως από τη γεωγραφική περιοχή της Ευρώπης με το 1/4 έως 1/3 εξ' αυτών να έχουν διαγνωστεί με κλινικό AIDS.

Όπως ήταν αναμενόμενο ο ηλικιακός παράγοντας παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των νόσων που ορίσαμε στην παράγραφο 4.1, όχι μόνο επειδή είναι νόσοι σε άμεση συσχέτιση με τον HIV, αλλά επειδή σχετίζονται και με την ηλικία. Είναι επομένως νόσοι που αναμένουμε να δούμε με μεγαλύτερες συχνότητες σε μεγαλύτερες ηλικιακές κατηγορίες (Rodriguez-Penney *et al.*, 2013).

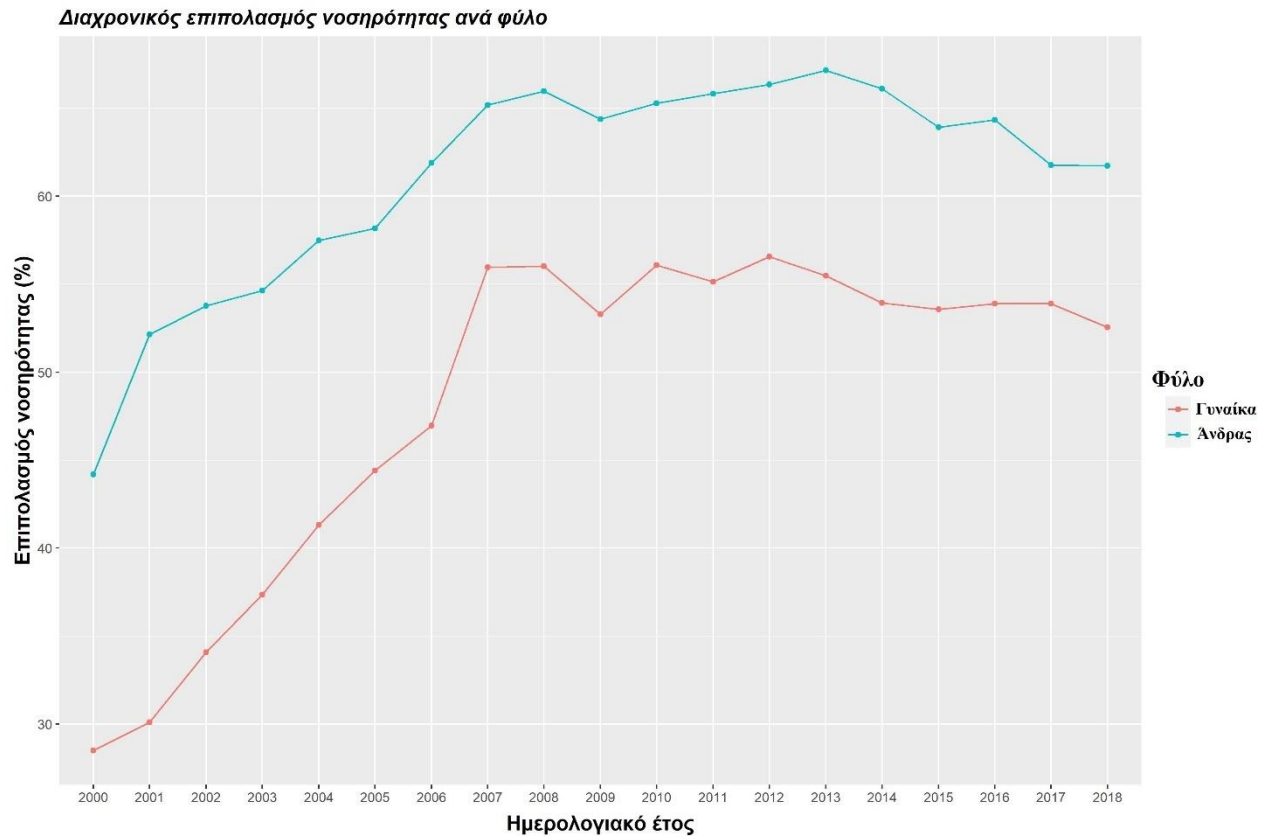
Στο Σχήμα 10 παρατηρούμε πως εξελίσσονται τα ποσοστά νοσηρότητας στον χρόνο για κάθε τρέχων ηλικιακό γκρουπ. Είναι εμφανές πως ο επιπολασμός νοσηρότητας για άτομα που ανήκουν στις ηλικιακές κατηγορίες [60,+), [50,60) και [40,50) είναι κατά πολύ μεγαλύτερος συγκριτικά με αυτό του τρέχων ηλικιακού γκρουπ [18,40) καθ'όλη τη διάρκεια του διαστήματος 2000-2018. Παρατηρούμε πως τα ποσοστά νοσηρότητας σε κάθε τρέχων ηλικιακό γκρουπ σημειώνουν άνοδο μέχρι και την τριετία 2007-2009, τα οποία στη συνέχεια μειώνονται σταδιακά. Συγκεκριμένα, άτομα που ανήκουν στην ηλικιακή κατηγορία των [60,+) το 2009, εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά για νοσηρότητα σε σύγκριση με άτομα της ίδιας ηλικιακής κατηγορίας σε οποιοδήποτε άλλο ημερολογιακό έτος. Ανάλογη εικόνα ακολουθούν και τα ποσοστά των ηλικιακών κατηγοριών [18,40), [40,50) και [50,60) με τα

μεγαλύτερα ποσοστά για νοσηρότητα να εμφανίζονται τα έτη 2007, 2008 και 2008 αντίστοιχα.



Σχήμα 10. Ετήσιος Επιπολασμός νοσηρότητας ανά τρέχουσα ηλικιακή κατηγορία.

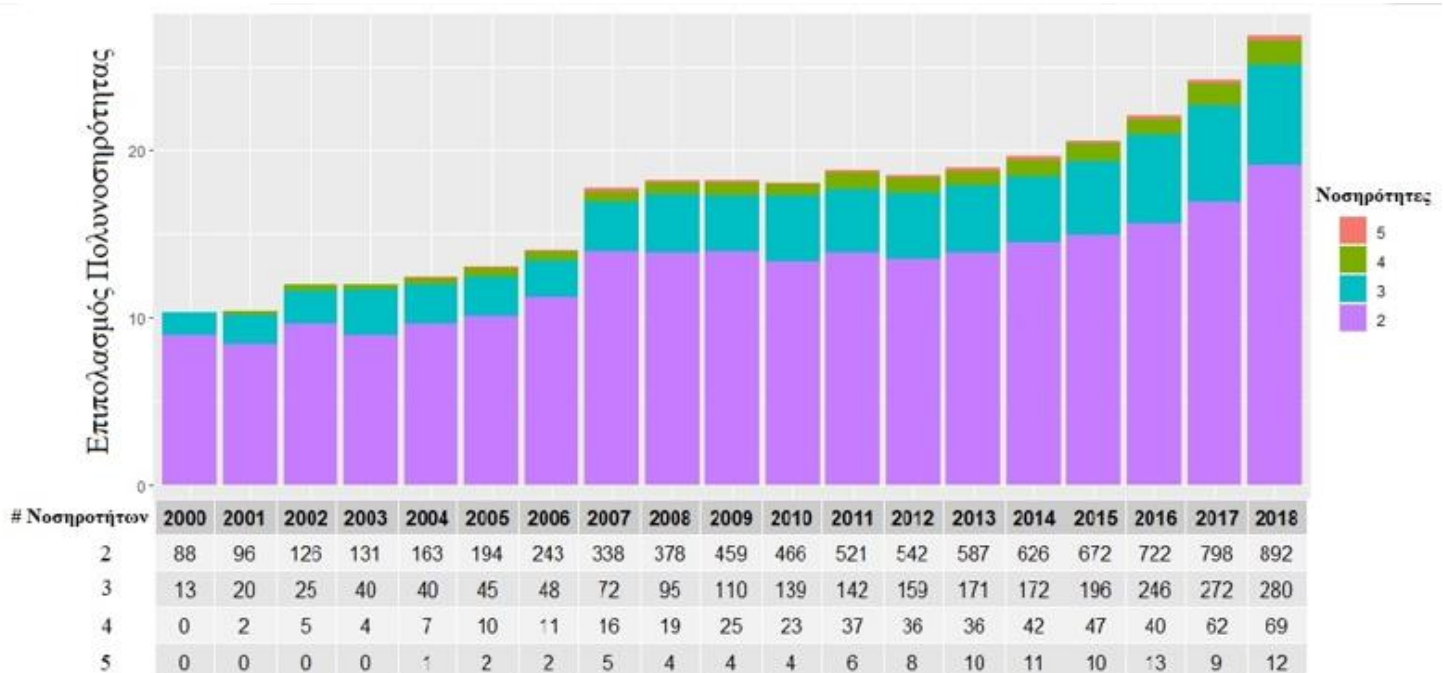
Διαχρονικά, τα ποσοστά νοσηρότητας δείχνουν να είναι πολύ μεγαλύτερα στον ανδρικό πληθυσμό σε σχέση με τον γυναικείο (Σχήμα 11), κατάσταση που δεν δείχνει να αλλάζει διαχρονικά, ενώ φαίνεται πως αυξάνουν με σταθερό ρυθμό στη διάρκεια του χρόνου. Το 87.4% των ατόμων με οποιαδήποτε νοσηρότητα το 2000 είναι ανδρικού φύλου, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό το 2018 είναι 87.6% με την κατά φύλο διαφορά να παραμένει σταθερή διαχρονικά.



Σχήμα 11. Ετήσιος Επιπολασμός νοσηρότητας ανά φύλο.

5.2 Παράγοντες που σχετίζονται με τον Επιπολασμό της Πολυνοσηρότητας: αποτελέσματα μονοπαραγοντικών ελέγχων.

Ο μέσος ετήσιος Επιπολασμός της Πολυνοσηρότητας, όπως αυτή ορίστηκε στην παράγραφο 4.1 και όπως ήδη αναφέρθηκε, εμφανίζει αυξητικές τάσεις από το 2000 έως και το 2018, με την εμφάνιση τριών και πάνω νοσημάτων να γίνεται όλο και πιο συχνή (Σχήμα 12).

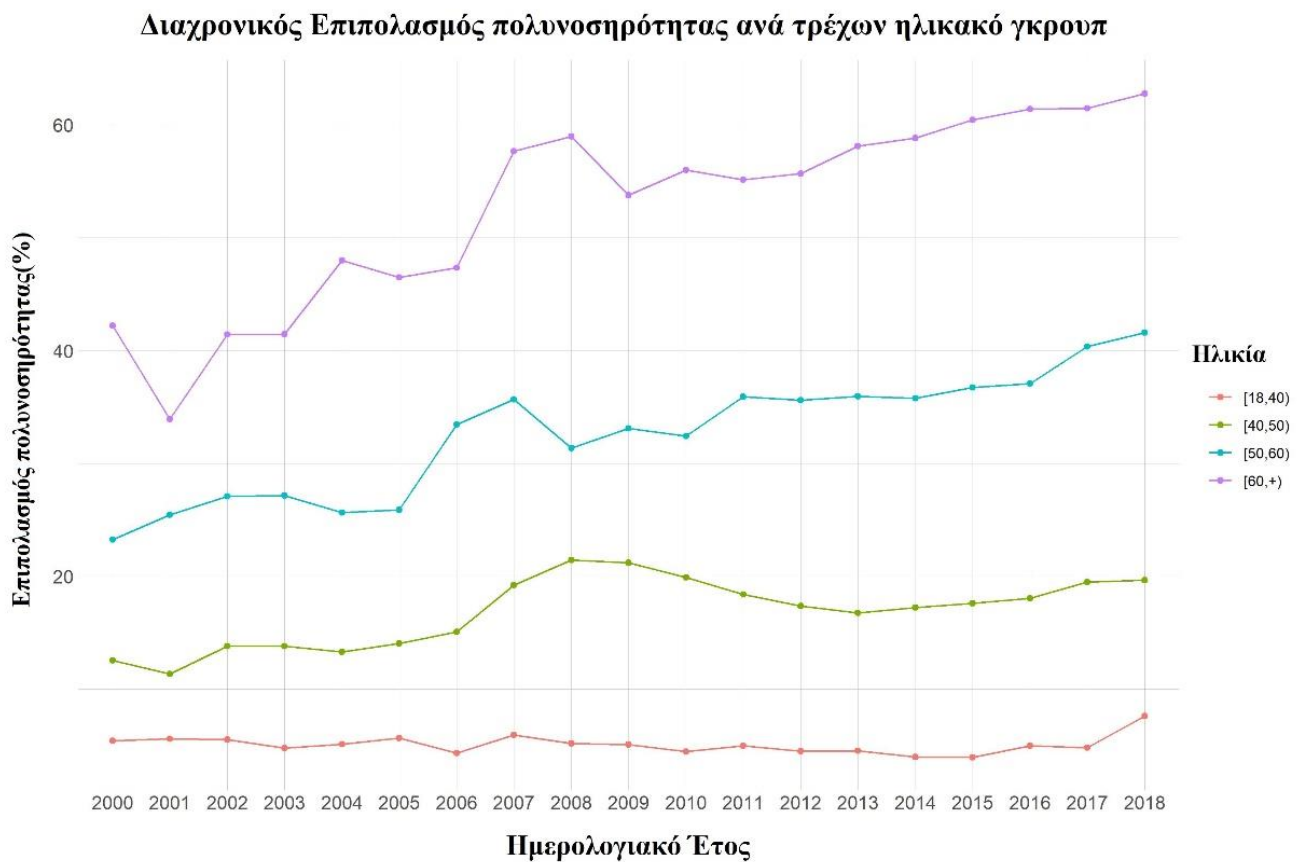


Σχήμα 12. Ετήσιος Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας, ανάλογα με τον αριθμό των νοσηροτήτων που συνεισφέρουν.

Πολλοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση πολυνοσηρότητας με τον πιο σημαντικό από αυτούς να είναι η ηλικία.

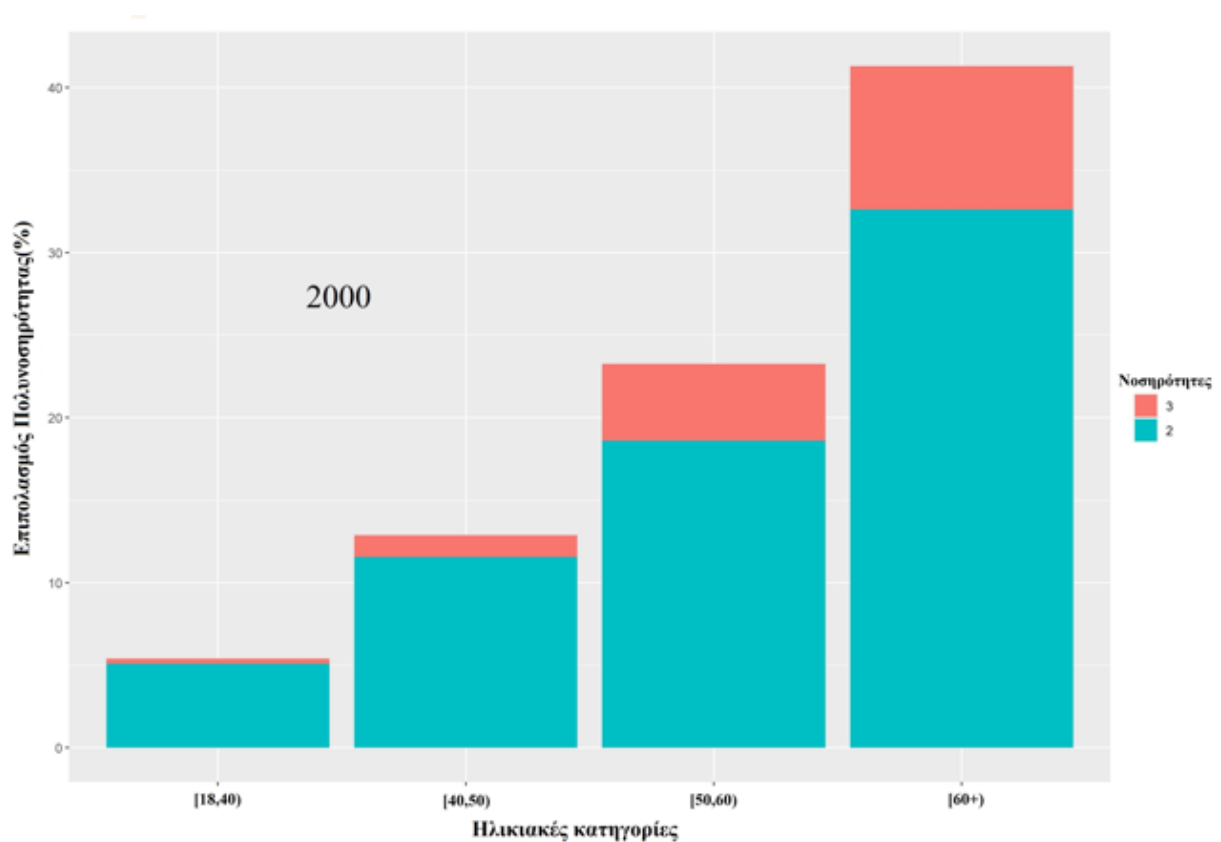
Όπως ήταν αναμενόμενο, η ηλικία είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με την εμφάνιση πολυνοσηρότητας. Τα ποσοστά εμφάνισής της ανάλογα με την τρέχουσα ηλικία παρουσιάζονται στο Σχήμα 13. Τα ποσοστά πολυνοσηρότητας, είναι κατά πολύ μεγαλύτερα σε πιο γερασμένο πληθυσμό. Τα άτομα με τρέχουσα ηλικία μετά τα 40 έτη δείχνουν να είναι περισσότερο καταβεβλημένες από το φαινόμενο σε σχέση με τις νεότερες με ποσοστά που αγγίζουν μέχρι και το 60% σε

άτομα άνω των 60 ετών. Σημαντικός ωστόσο είναι και ο αριθμός των ατόμων μεταξύ 30 και 40 ετών που βιώνουν πολυνοσηρότητα, με ποσοστά που κυμαίνονται από 10% έως 20%. Παρατηρούμε επίσης πως σε κάθε έτος, το ποσοστό των ατόμων με πολυνοσηρότητα και τρέχουσα ηλικία [18,40), παραμένει σχετικά σταθερό στο πέρασμα του χρόνου σε αντίθεση με τις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες στις οποίες διαχρονικά τα ποσοστά πολυνοσηρότητας ανεβαίνουν.

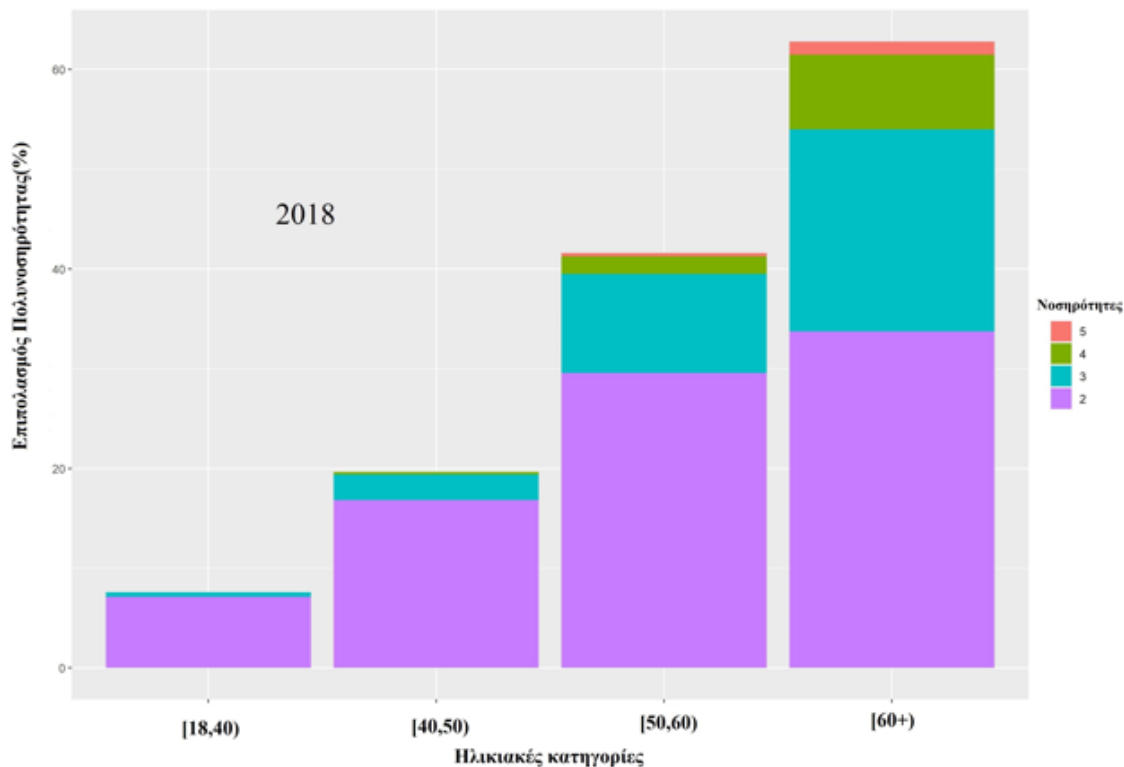


Σχήμα 13. Ετήσιος επιπολασμός Πολυνοσηρότητας ανά τρέχουσα ηλικιακή ομάδα.

Έντονη είναι η διαχρονική αλλαγή στην κατανομή των επιμέρους νοσημάτων ανά ηλικιακή ομάδα. Χαρακτηριστικά, το 2000 παρατηρείτε πως δεν υπήρχε καμία τετράδα νοσημάτων στο ίδιο άτομο ενώ οι τριάδες νοσημάτων ήταν λίγες (Σχήμα 14), γεγονός που αλλάζει σταδιακά μέχρι το 2018 (Σχήμα 15) όπου οι παρατηρούμενες τριάδες έχουν αυξηθεί κατά πολύ, οι τετράδες νοσημάτων είναι αρκετές ενώ φαίνεται να εμφανίζονται και ελάχιστες πεντάδες στις μεγαλύτερες ηλικιακές κατηγορίες.



Σχήμα 14. Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας ανά ηλικιακή ομάδα και κατανομή των νοσημάτων για το 2000.

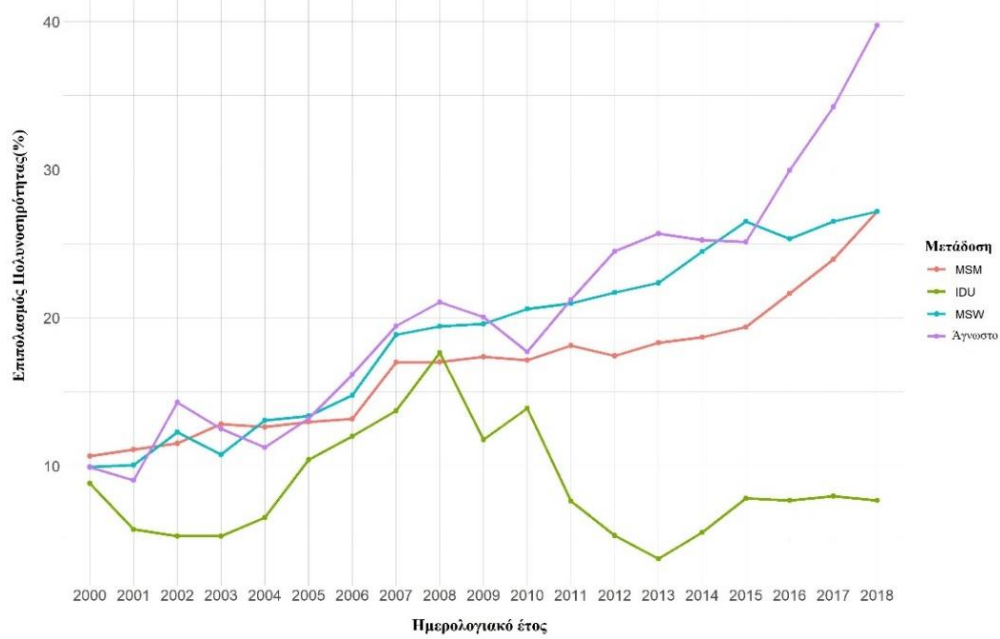


Σχήμα 15.Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας ανά ηλικιακή ομάδα και κατανομή των νοσημάτων για το 2018.

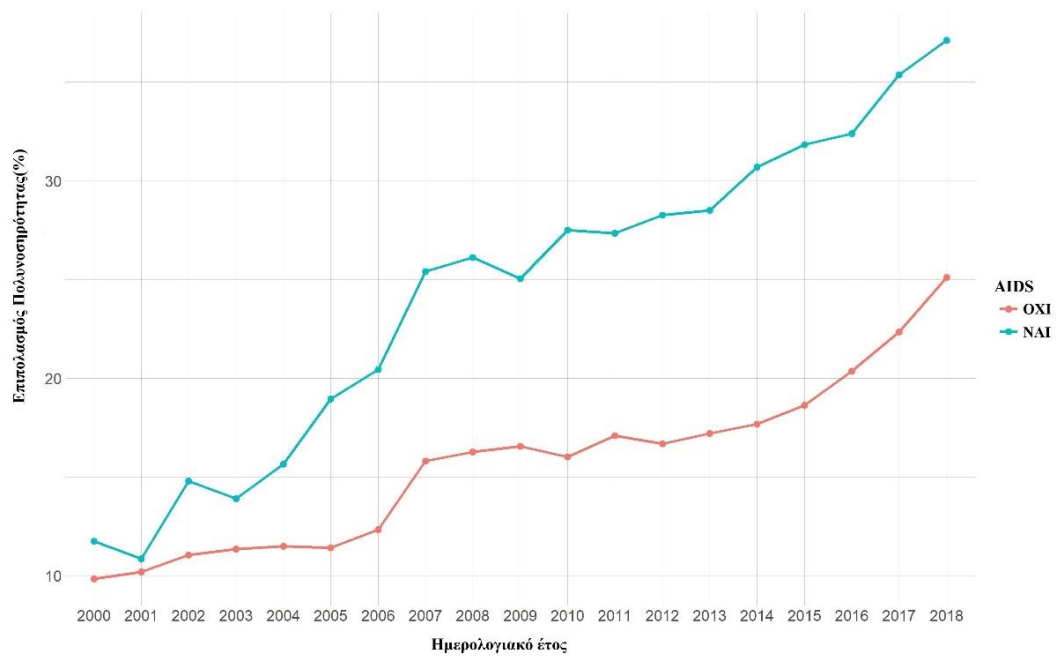
Η ηλικία αν και είναι αποδεδειγμένα ο πιο σημαντικός παράγοντας εμφάνισης πολυνοσηρότητας, δεν είναι ο μόνος. Άτομα στα οποία ο HIV μεταδόθηκε μέσω ενδοφλέβιας χρήσης ουσιών φαίνεται να είναι λιγότερο πιθανό να βιώσουν το φαινόμενο σε σχέση με άτομα που τους μεταδόθηκε ο ιός μέσω σεξουαλικής επαφής μεταξύ ανδρών (Σχήμα 17). Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για άτομα που μολύνθηκαν μέσω ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής, με μικρότερη ωστόσο ένταση.

Διαχρονικά, το ανδρικό φύλο φαίνεται να είναι σχεδόν διπλάσια πιθανό να εμφανίσει πολυνοσηρότητα σε σχέση με το γυναικείο φύλο, ενώ παρόμοια αποτελέσματα αναμένουμε για άτομα με κατεσταλμένο ιϊκό φορτίο έναντι των μη. Άτομα που έχουν διαγνωσθεί με AIDS είναι επίσης πιο πιθανό να εμφανίσουν πολυνοσηρότητα (Σχήμα 16), ενώ το ίδιο ισχύει και για άτομα που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία βασισμένη σε αναστολείς Πρωτεάσης, Ιντεγκράσης ή NNRTIs.

Καμία διαφορά δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική όσον αφορά στις διαχρονικές διαφορές στα ποσοστά της πολυνοσηρότητας ανάμεσα στα άτομα που ανήκουν στη λευκή φυλή σε σχέση με όλα τα υπόλοιπα και ανάμεσα σε άτομα με καταγωγή από την Ευρώπη ή όχι.



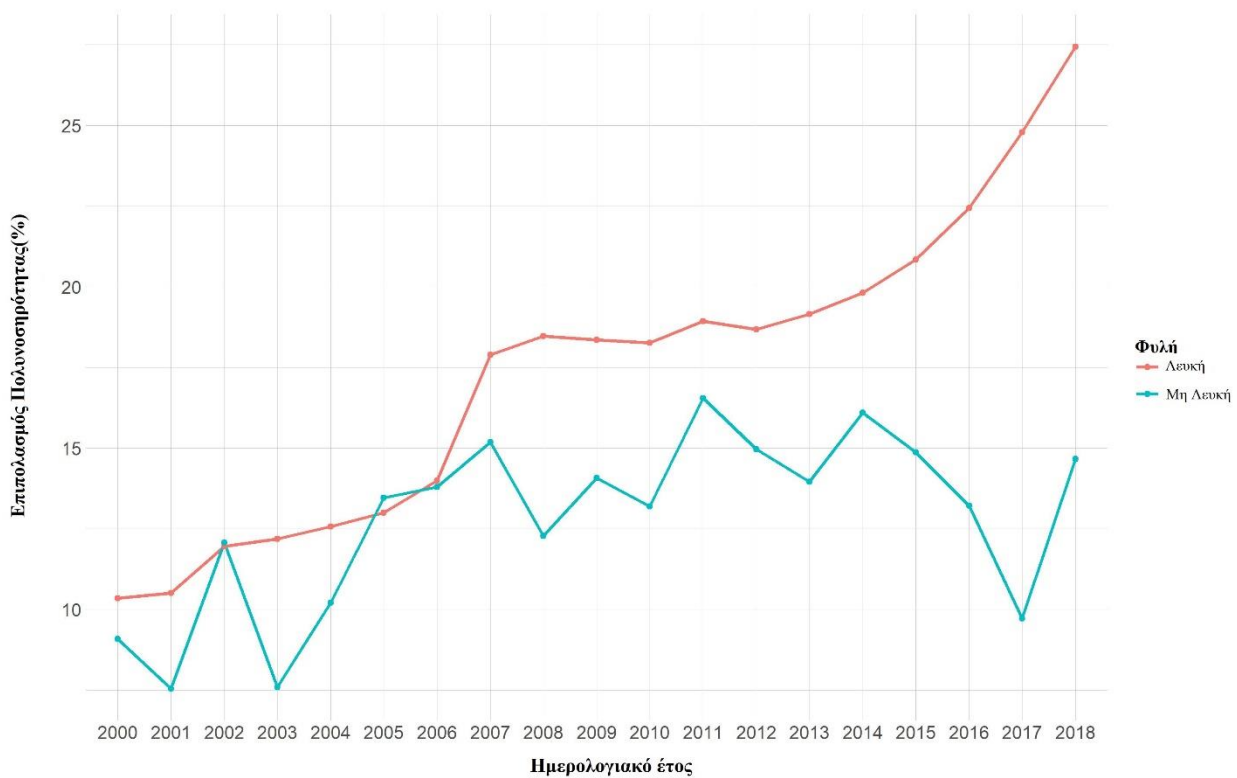
Σχήμα 16. Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας ανάμεσα σε άτομα με διαφορετικούς τρόπους μετάδοσης του HIV.



Σχήμα 17. Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας ανάμεσα σε άτομα που διαγνώστηκαν με AIDS ή όχι.

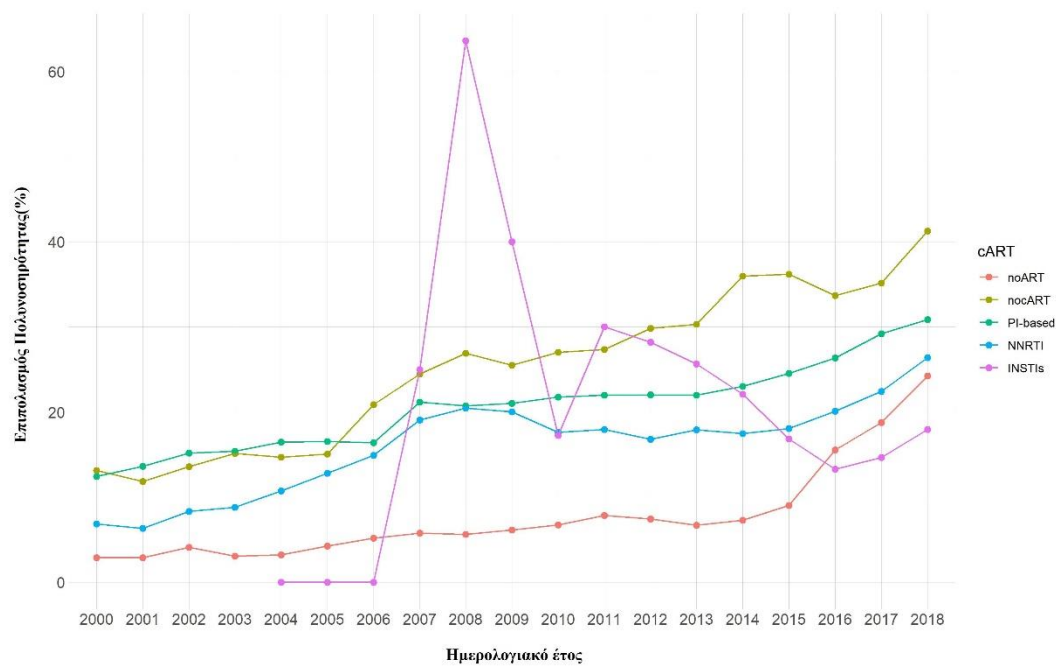
Στο σχήμα Σχήμα 18 παρατηρούμε πως μεταβάλετε διαχρονικά ο επιπολασμός της Πολυνοσηρότητας στη λευκή και στην έγχρωμη φυλή.

Ένα χαρακτηριστικό της διαφοράς σε αυτές τις δύο κατηγορίες είναι πως ο επιπολασμός της πολυνοσηρότητας για τα άτομα που ανήκουν στη λευκή φυλή παρουσιάζει αυτή την αυξητική τάση που έχουμε ήδη διαπιστώσει, σε αντίθεση με την κατηγορία των ατόμων που δεν ανήκουν στη λευκή φυλή στην οποία παρατηρούμε συνεχώς αυξομειώσεις του επιπολασμού, χωρίς όμως να καταδεικνύεται κάποια σαφής τάση. Γίνεται ωστόσο σαφές πως κυριαρχεί μία αυξητική τάση στο άνοιγμα της διαφοράς τους στη διάρκεια του χρόνου. Αν και μέχρι το 2006 δεν διαφέρουν τα ποσοστά τους, παρατηρούμε πως ο επιπολασμός για τη λευκή φυλή από το 2007 και μετά αυξάνεται αισθητά φτάνοντας να έχει έως και διπλάσια ποσοστά το 2018.



Σχήμα 18.Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας διαχρονικά, μεταξύ των κατηγοριών φυλής..

Στο Σχήμα 19 παρατηρούμε τις διαχρονικές μεταβολές του επιπολασμού της πολυνοσηρότητας μεταξύ των ατόμων που κάνουν χρήση των διαφορετικών τύπων αντιρετροϊκής θεραπείας. Με μικρές διαφορές φαίνεται πως τα άτομα που κάνουν χρήση PIs αναστολέων έχουν μεγαλύτερα ποσοστά πολυνοσηρότητας από τις υπόλοιπες φαρμακευτικές κατηγορίες. Για τα τελευταία χρόνια άτομα που λαμβάνουν INSTIs θεραπεία εμφανίζουν τα χαμηλότερα ποσοστά. Φαίνεται ότι τα INSTIs άργησαν να δοθούν και μάλλον δίνονταν αρχικά σε άτομα με πολλά προβλήματα. Το δείγμα μας για INSTIs έως και το 2013 είναι αρκετά μικρό. Δείχνει ωστόσο ότι από το 2014 και μετά που έχουμε επαρκές δείγμα να προσαρμόζεται σε μία πορεία που δείχνει τα άτομα που λαμβάνουν INSTIs να εμφανίζονται με μικρότερα ποσοστά πολυνοσηρότητας.



Σχήμα 19.Επιπολασμός Πολυνοσηρότητας διαχρονικά, μεταξύ των κατηγοριών αντιρετροϊκής θεραπείας.

Ο πίνακας 3, περιλαμβάνει τα αποτελέσματα της διορθωμένης για τρέχουσα ηλικία μονοπαραγοντικής μας ανάλυσης. Η διόρθωση για τρέχουσα ηλικία έγινε καθώς, ως ισχυρός προγνωστικός παράγοντας, μπορεί να λειτουργεί ως συγχυτικός παράγοντας. Επομένως διερευνήσαμε σχέσεις μετά από έλεγχο για τρέχουσα ηλικία. Είναι χαρακτηριστικό πως το PR ατόμων ηλικίας 60+ είναι 11,47, δηλαδή άτομα που ανήκουν σε αυτή την ηλικιακή κατηγορία συσχετίστηκαν με 11,5 φορές υψηλότερο επιπολασμό σε σύγκριση με άτομα που ανήκουν στην ηλικιακή κατηγορία των (18-40). Αντίστοιχα άτομα που ανήκουν στις ηλικίες (50-60) 7 φορές υψηλότερο και 3,5 φορές υψηλότερο για άτομα που ανήκουν στις ηλικίες και (40-50).

Οι γυναίκες και άτομα που μολύνθηκαν μέσω χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών συσχετίστηκαν με μειωμένο επιπολασμό πολυνοσηρότητας σε σύγκριση με τους άνδρες με πιθανή πηγή λοίμωξης τη σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών.

Συγκεκριμένα οι άνδρες φαίνεται να έχουν 96% (PR=1,96 [1,47-2,02]) υψηλότερο επιπολασμό από τις γυναίκες ενώ άτομα που μολύνθηκαν μέσω χρήσης ουσιών 46% χαμηλότερο (PR=0,54 [0,38-0,77]). Τα πιο πρόσφατα έτη συσχετίστηκαν με 33% υψηλότερο επιπολασμό (PR=1,33 [1,20-1,48]) σε σύγκριση με τα πρώτα έτη.

Επιβαρυντικοί φαίνεται να είναι η κατάσταση για άτομα που μετρήθηκαν με παραπάνω από 500 CD4 κύτταρα/μl έναντι όσων είχαν κάτω από 200 (PR=1,42 [1,30-1,56]), άτομα στα οποία ο ιός βρίσκεται σε καταστολή έναντι αυτών που δεν βρίσκεται σε καταστολή (PR=1,81 [1,65-1,99]), άτομα που διαγνώστηκαν με AIDS έναντι ατόμων που δεν το εμφάνισαν (PR=1,19 [1,08-1,31]) καθώς και άτομα που λαμβάνουν θεραπεία έναντι όσων δε λαμβάνουν (PR=1,33 [1,18-1,51]). Το PR για τον χρόνο σε έτη από την εκτιμώμενη ημερομηνία μόλυνσης βρέθηκε να είναι 1.03, δηλαδή για κάθε ένα επιπλέον έτος με τη λοίμωξη, ο επιπολασμός της πολυνοσηρότητας αυξάνεται κατά 3%.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικών μοντέλων για τα Prevalence Ratios της πολυνοσηρότητας μεταξύ ατόμων που ζουν με τον HIV κατά την περίοδο 2000-2018 στην Ελλάδα, μετά από διόρθωση για ηλικία. ζ

Μεταβλητές	^aPR (95% CI)
Τρέχουσα ηλικία (έτη) (<i>N_{subject}</i> =6361)	
<40	1 (Κατηγορία Αναφ.)
[40,50)	3,58 (3,20-4,02)*
[50,60)	7,15 (6,30-8,12)*
[60, +)	11,47 (10,11-13,02)*
Φύλο (<i>N_{subject}</i> =6361)	
Γυναίκες	1 (Κατηγορία Αναφ.)
Άντρες	1,96 (1,47-2,02)*
Ημερολογιακό έτος	1.03 (1,02-1,04)*
Τρόπος Μετάδοσης (<i>N_{subject}</i> =6361)	
MSM	1 (Κατηγορία Αναφ.)
IDU	0,54 (0,38-0,77)*
MSW	0.76 (0,69-0,85)*
Άγνωστο	0,95 (0,84-1,07)
Φυλή (<i>N_{subject}</i> =6109)	
Άλλη	1 (Κατηγορία Αναφ.)
Λευκή	1,17 (0,87-1,58)
Ιικό φορτίο (copies/ml) (<i>N_{subject}</i> =6204)	
Μη κατεσταλμένο	1 (Κατηγορία Αναφ.)
Κατεσταλμένο	1,81 (1,65-1,99)*
AIDS διάγνωση (<i>N_{subject}</i> =6359)	
Όχι	1 (Κατηγορία Αναφ.)
Ναι	1,19 (1,08-1,31)*
ART αγωγή (<i>N_{subject}</i> =6361)	
No cART	1 (Κατηγορία Αναφ.)
PI-based	1,39 (1,22-1,58) *
NNRTIs	1,25 (1,09-1.43)*
INSTIs	1,29 (1,08-1,54)*
Ετήσια διάμεσα CD4(cells) (<i>N_{subject}</i> =6324)	1,00007 (1,00004-1,00009)*
Εκτιμώμενος χρόνος από τη μόλυνση (έτη) (<i>N_{subject}</i> =5687)	1,03 (1,02-1,04)*

Συντομογραφίες: ^aPR, διορθωμένο prevalence ratio; CI, διάστημα εμπιστοσύνης, IDU: χρήση ενδοφλέβιων ουσιών; MSM:σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών. MSW:ετεροφυλοφιλική σεξουαλική επαφή.

*statistical significance <0.01

^aΌλα τα μονοπαραγοντικά PRs είναι διορθωμένα για ηλικία.

5.3 Παράγοντες που σχετίζονται με τον επιπολασμό πολυνοσηρότητας: αποτελέσματα πολυπαραγοντικού μοντέλου

Στη βασική μας ανάλυση, εκτός από τον παράγοντα της ηλικίας που διορθώσαμε στα μονοπαραγοντικά μοντέλα της παραγράφου 5.2, διαμορφώσαμε το τελικό μας μοντέλο διορθώνοντας επιπλέον για φύλο, τρόπο μετάδοσης, διάγνωση AIDS, μέτρηση CD4 κυττάρων/ml κατά την έναρξη ART, λήψη και είδος θεραπείας, ετήσια διάμεσα CD4 κύτταρα/ml, προφίλ ιϊκής καταστολής, ημερολογιακό έτος και για εκτιμώμενο χρόνο από τη μόλυνση. Η επιλογή του τελικού μοντέλου βασίστηκε σε εκτιμήσεις και συγκρίσεις μέσω του QIC κριτηρίου πληροφορίας (Cui, 2007).

Στον πίνακα **Πίνακας 4** περιγράφονται τα αποτελέσματα του τελικού μοντέλου για την περιγραφή του φαινομένου της πολυνοσηρότητας. Δίνονται τα Prevalence Ratios (PR) του μοντέλου μαζί με αυτά από τα διπαραγοντικά μοντέλα προκειμένου να διευκολύνεται μία άμεση σύγκριση.

Παρατηρούμε πως η επίδραση της τρέχουσας ηλικίας έχει μειωθεί στο διορθωμένο μοντέλο σε σχέση με το **διπαραγοντικό**. Συγκεκριμένα, συγκριτικά με άτομα μικρότερα των 40 ετών, άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών φαίνεται πως συσχετίζονται με τριπλάσιο επιπολασμό πολυνοσηρότητας ($PR=3,33$ [2,92-3,79]), άτομα ηλικίας μεταξύ 50 και 60 με υπερδιπλάσιο επιπολασμό ($PR=2,51$ [2,25-2,8]) ενώ άτομα ηλικίας 40-50 με σχεδόν διπλάσιο επιπολασμό ($PR=1,82$ [1,67-1,98]) για. Σε κάθε ημερολογιακό έτος ο επιπολασμός της πολυνοσηρότητας είναι μεγαλύτερος στο αντρικό φύλο. Οι άνδρες που ζουν με τον HIV έχουν 1,85 φορές υψηλότερο επιπολασμό πολυνοσηρότητας σε σχέση με τις γυναίκες. Παρατηρήθηκε πως υπάρχει συσχέτιση για υψηλότερο επιπολασμό τα πιο πρόσφατα έτη και συγκεκριμένα για την περίοδο 2013-2018 για την οποία η πολυνοσηρότητα εμφανίζεται αυξημένη σε σύγκριση με την πρώτη εξαετία.

Άτομα με πιθανή πηγή λοίμωξης τη χρήσης εξαρτησιογόνων ενδοφλέβιων ουσιών, φαίνεται πως έχουν χαμηλότερο επιπολασμό Πολυνοσηρότητας ($PR=0,68$ [0,50-0,94]), σε σύγκριση πάντα με άτομα με πιθανή πηγή λοίμωξης τη σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών. Από την άλλη, άτομα με πιθανή πηγή μόλυνσης μέσω ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής, δεν εμφανίζουν διαφορές στα ποσοστά πολυνοσηρότητας σε σχέση με εκείνα της κατηγορίας αναφοράς.

Το κατεσταλμένο ιϊκό φορτίο είναι ένας παράγοντας που βρέθηκε επίσης να είναι ισχυρά στατιστικά σημαντικός. Άτομα που βρίσκονται σε ιϊκή καταστολή έχουν ελαφρώς μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν πολυνοσηρότητα, κάτι που ενδεχομένως να οφείλεται στην πιο εκτενή χρήση φαρμάκων που έχουν σκοπό αυτή την καταστολή, ωστόσο είναι κάτι που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Επιπλέον, άτομα που κάνουν χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας βασισμένη σε αναστολείς πρωτεάσης (PIs) φαίνεται να είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν πολυνοσηρότητα σε σχέση με άτομα που δεν κάνουν χρήση ART ή που χρησιμοποιούν NNRTIs ή INSTIs. Τέλος, η αύξηση στο διάμεσο ετήσιο αριθμό των CD4 κυττάρων/ml ($PR=1,0005[0,99-1,001]$) φαίνεται πως καθιστά πιο πιθανή την εμφάνιση πολυνοσηρότητας, αποτέλεσμα που βρίσκουμε ωστόσο μη στατιστικά σημαντικό.

Full study Population($N_{subject}=5161$, $N_{total}=44346$)

Μεταβλητές	^a PR (95% CI)	^b aPR (95%CI) ($N_{subject}=5161$, $N_{total}=44346$)
------------	--------------------------	--

**Τρέχουσα ηλικία
(έτη)**

<40	1 (Κατηγορία Αναφ.)	1 (Κατηγορία Αναφ.)
[40,50)	3,58 (3,20-4,02)*	1,82 (1,67-1,98)
[50,60)	7,15 (6,30-8,12)*	2,51 (2,25-2,8)
[60, +)	11,47 (10,11-13,02)*	3,33 (2,92-3,79)

Φύλο

Γυναίκες	1 (Κατηγορία Αναφ.)	1 (Κατηγορία Αναφ.)
Άντρες	1,96 (1,47-2,02)*	1,92 (1,53-2,4)*

**Ημερολογιακό έτος (ανά
έτος)****Τρόπος Μετάδοσης**

MSM	1 (Κατηγορία Αναφ.)	1 (Κατηγορία Αναφ.)
IDU	0,54 (0,38-0,77)*	0,68 (0,50-0,94)*
MSW	0,76 (0,69-0,85)*	1,07 (0,93-1,24)
Άγνωστο	0,95 (0,84-1,07)	1,09 (0,93-1,27)

Εικό φορτίο (copies/ml)

Μη κατεσταλμένο	1 (Κατηγορία Αναφ.)	1 (Κατηγορία Αναφ.)
Κατεσταλμένο	1,81 (1,65-1,99)*	1,41 (1,30-1,53)*

AIDS διάγνωση

Όχι	1 (Κατηγορία Αναφ.)	1 (Κατηγορία Αναφ.)
Ναι	1,19 (1,08-1,31)*	1,11 (0,97-1,27)

ART αγωγή

No cART	1 (Κατηγορία Αναφ.)	1 (Κατηγορία Αναφ.)
PI-based	1,39 (1,22-1,58) *	1,17 (1,02-1,33)*
NNRTIs	1,25 (1,09-1.43)*	1,11 (0,97-1,28)
INSTIs	1,29 (1,08-1,54)*	1,08 (0,91-1,29)

Διάμεσα**CD4(κύτταρα/μl)**

Εκτιμώμενος χρόνος από τη μόλυνση (έτη)	1,03 (1,02-1,04)*	1,036 (1,03-1,04)*
--	--------------------------	---------------------------

Συντομογραφίες: ^aPR, διορθωμένο prevalence ratio; CI, διάστημα εμπιστοσύνης, IDU: χρήση ενδοφλέβιων ουσιών; MSM:σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών. MSW:ετεροφυλοφιλική σεξουαλική επαφή.

*statistical significance <0.01

^aΌλα τα μονοπαγοντικά PRs είναι διορθωμένα για ηλικία.

^b Poisson παλινδρόμηση με robust variance κάνοντας χρήση GEE και υποθέτοντας την exchangeable δομή συσχέτισης. Το μοντέλο είναι διορθωμένο για φύλο, τρόπο μετάδοσης, διάγνωση AIDS, μέτρηση cd4 κυττάρων/ml κατά την έναρξη

θεραπείας, λήψη θεραπείας, ετήσια διάμεσα CD4 κύτταρα/ml, προφίλ ιϊκής καταστολής, ημερολογιακό έτος και για εκτιμώμενο χρόνο από τη μόλυνση.

Πίνακας 4. Μονοπαραγοντικά και διορθωμένα Prevalence Ratios για τον επιπολασμό πολυνοσηρότητας μεταξύ ατόμων που ζουν με τον HIV κατά την περίοδο 2000-2018 στην Ελλάδα.

5.4 Επιπολασμός και πρότυπα συννοσηροτήτων-Υποαναλύσεις.

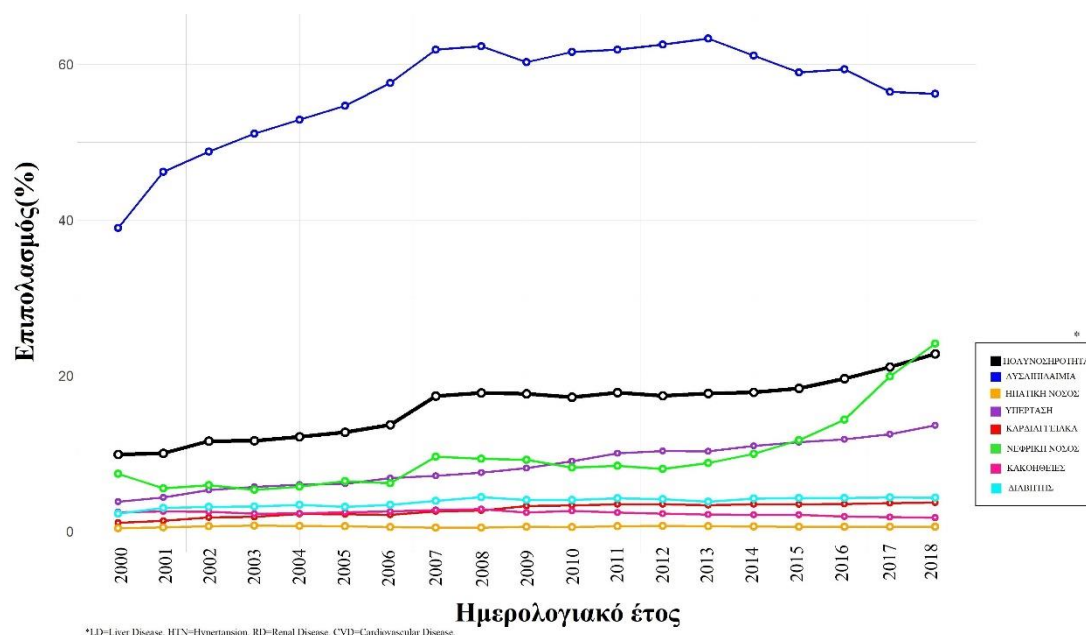
Η Δυσλιπιδαιμία, η Νεφρική νόσος και η Υπέρταση είναι διαχρονικά τα πιο συχνά εμφανιζόμενα νοσήματα κατά σειρά με τα ποσοστά της υπέρτασης να είναι ελαφρώς υψηλότερα από αυτά της νεφρικής νόσου για τα χρόνια 2010- 2015 (

Σχήμα 20). Συγκεκριμένα για το 2000 τα ποσοστά τους αγγίζουν τα 39%, 7.3% και 3.8% αντίστοιχα (Σχήμα 21).

Το 2010 εμφανίζονται σε ποσοστά 61.5%, 8.2% και 9% αντίστοιχα (Σχήμα 22), ενώ το 2018 που τα ποσοστά της υπέρτασης είναι και πάλι τρίτα στη σειρά, τα ποσοστά τους λαμβάνουν τις τιμές 56.3%, 24.1% και 13.6% αντίστοιχα (

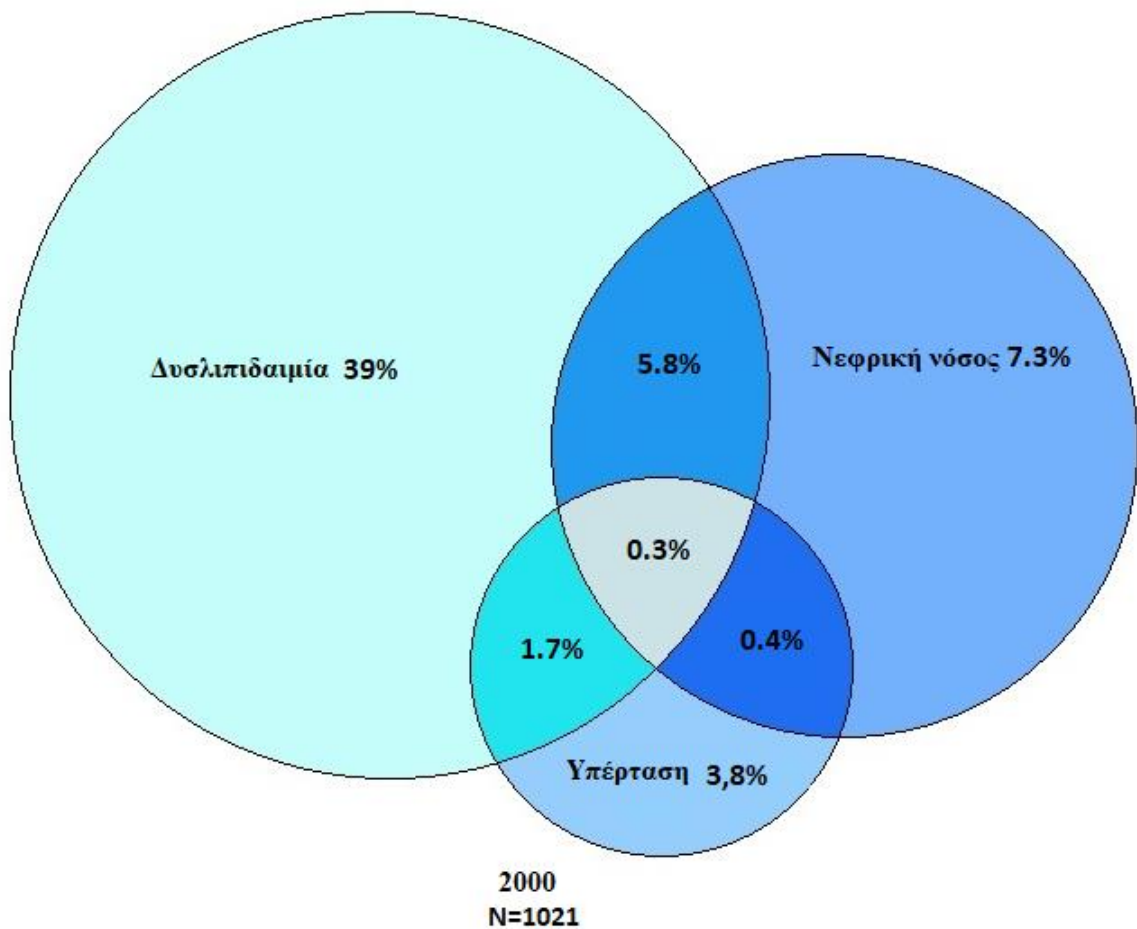
Σχήμα 23).

Διαχρονικά, το τέταρτο σε ποσοστά εμφανιζόμενο νόσημα είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης με ποσοστά πολύ κοντά σε αυτά του πέμπτου σε ποσοστά CVD (καρδιαγγειακές νόσοι). Παρατηρούμε πως ο επιπολασμός του Καρκίνου και της Ηπατικής νόσου παραμένει περίπου σταθερός στο χρόνο, με αλλαγές οι οποίες δεν είναι στατιστικά σημαντικές, ενώ ο επιπολασμός του Διαβήτη και των καρδιαγγειακών νόσων αν και αργά, παρουσιάζουν σημαντικές αυξήσεις διαχρονικά με ποσοστά το 2018 έως και διπλάσια αυτών του 2000. Συνεχή αύξηση διαχρονικά εμφανίζουν η υπέρταση, η νεφρική νόσος και η δυσλιπιδαιμία, με την τελευταία να δείχνει μια



σταθεροποίηση μετά το 2009.

Σχήμα 20. Επιπολασμός συννοσηροτήτων και Πολυνοσηρότητας(2000-2018).

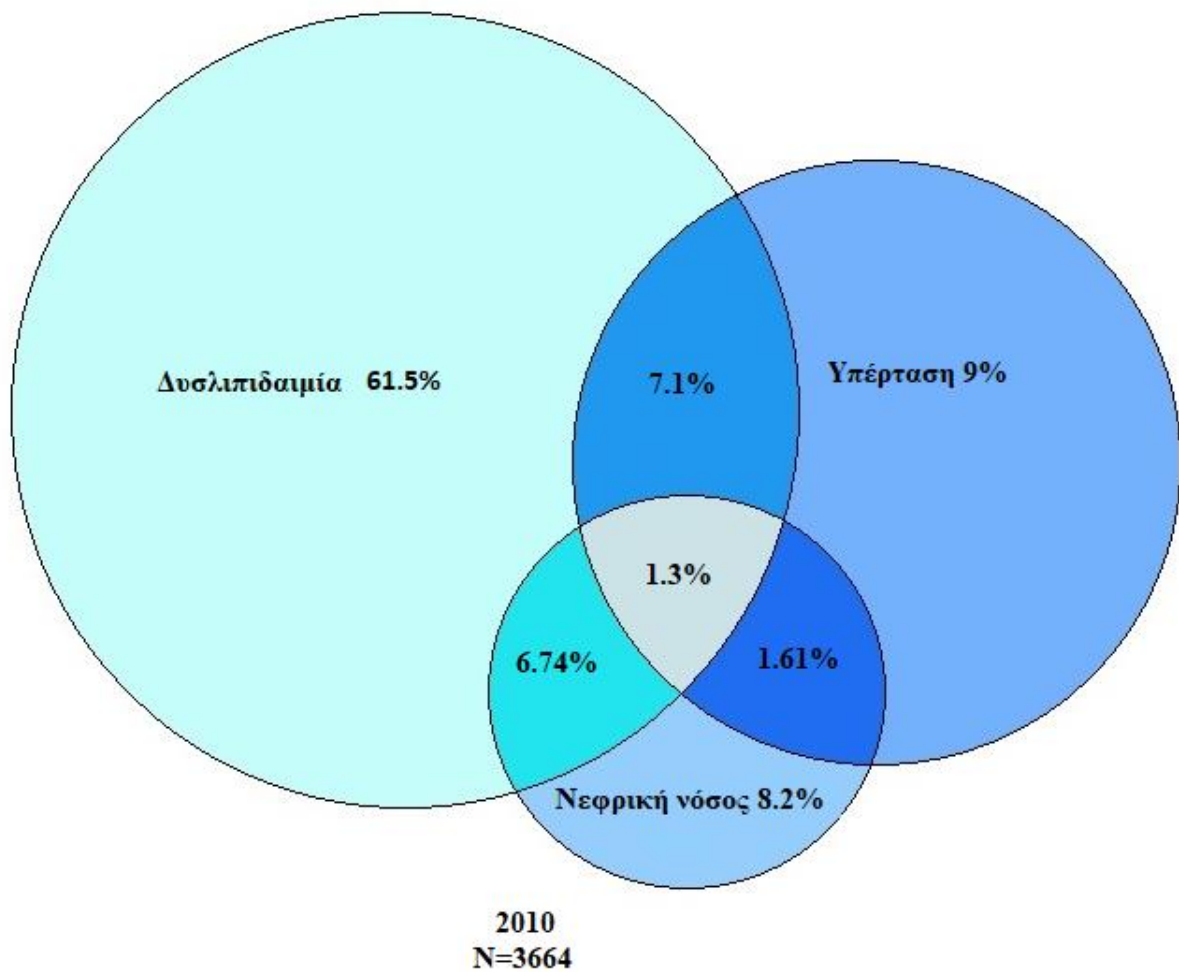


Σχήμα 21. Τα τρία πιο συχνά νοσήματα μεταξύ ατόμων που ζουν με τον HIV στην Ελλάδα κατά την περίοδο 2000.

Για το 2000 οι πιο συχνά εμφανιζόμενη δυάδα νοσημάτων ήταν η Δυσλιπιδαιμία-Νεφρική Νόσος (5.8%) και δεύτερη η Δυσλιπιδαιμία -Υπέρταση (1.7%) ενώ το 0.3% εμφάνισε τη συγκεκριμένη τριάδα που ήταν και η πιο συχνή τριάδα ανάμεσα στα ορισμένα νοσήματα. Χαρακτηριστικό των τριάδων για τη συγκεκριμένη χρονιά είναι πως απουσία της Δυσλιπιδαιμίας, δεν θα υπήρχε καμία πιθανή τριάδα, ενώ δεν φάνηκε να υπάρχει πιθανή τετράδα ή πεντάδα.

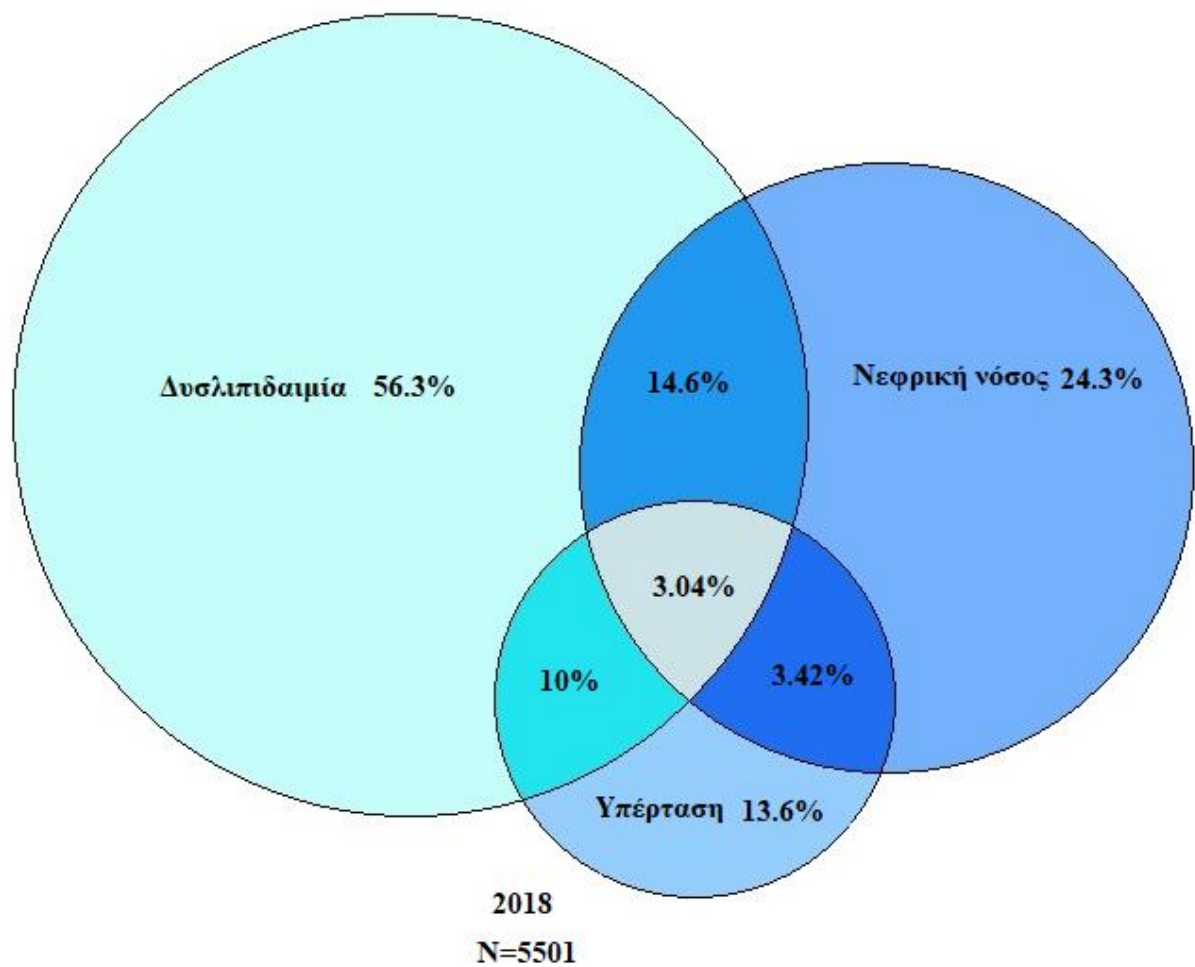
Μία δεκαετία μετά, το 2010 τα ποσοστά έχουν σχεδόν τριπλασιαστεί. Η πιο συχνά εμφανιζόμενη δυάδα για το 2010 είναι η Υπέρταση - Δυσλιπιδαιμία (7.1%) ενώ με ποσοστό 6.74% εμφανίζεται η δυάδα Δυσλιπιδαιμία - Νεφρική Νόσος. Η πιο συχνή τριάδα παραμένει ίδια με το 2000 σε ποσοστό 1.3% και ταυτόχρονα βλέπουμε να

υπάρχουν και ελάχιστες τετράδες με την πιο συχνή την Δυσλιπιδαιμία - Υπέρταση - Νεφρική Νόσος -Διαβήτης (0.3%).



Σχήμα 22. Τα τρία πιο συχνά νοσήματα μεταξύ ατόμων που ζουν με τον HIV στην Ελλάδα κατά την περίοδο 2010.

Για το 2018 η πιο συχνή δυάδα είναι η Δυσλιπιδαιμία - Νεφρική Νόσος (14,6%). Ακολουθεί η Δυσλιπιδαιμία - Υπέρταση (10%) και η Υπέρταση - Νεφρική Νόσος (3,42%). Η πιο συχνή τριάδα εξακολουθεί να είναι η Δυσλιπιδαιμία - Υπέρταση - Νεφρική Νόσος (3,04%), ενώ οι τετράδες έχουν διπλασιάσει τα ποσοστά τους με την πιο συχνή τετράδα Δυσλιπιδαιμία - Υπέρταση - Νεφρική Νόσος - Διαβήτης να έχει ποσοστό 0.6%. Σημαντική είναι η εμφάνιση ελάχιστων πεντάδων κυρίως Δυσλιπιδαιμία -Υπέρταση- Νεφρική Νόσος - Διαβήτης -Καρδιαγγειακά.



Σχήμα 23. Τα τρία πιο συχνά νοσήματα μεταξύ ατόμων που ζουν με τον HIV στην Ελλάδα κατά την περίοδο 2018.

Στον **Πίνακα 5** δίνονται τα αποτελέσματα του τελικού μοντέλου της παραγράφου 5.3 που εφαρμόστηκε για κάθε μία συννοσηρότητα ξεχωριστά με σκοπό να εκτιμήσουμε κατά πόσο η κάθε νόσος μεταβάλλεται στις διάφορες κατηγορίες ώστε να κατανοήσουμε καλύτερα τον επιπολασμό στα διάφορα δημογραφικά χαρακτηριστικά και κατ' επέκταση για το φαινόμενο της πολυνοσηρότητας.

Η δυσλιπιδαιμία συσχετίστηκε με υψηλότερο επιπολασμό στο αντρικό φύλο ενώ τα άτομα που μολύνθηκαν από τον HIV μέσω ενδοφλέβιας χρήσης ουσιών διατηρούν ένα προστατευτικό χαρακτήρα απέναντι στην εμφάνισή της ($PR=0.79$ [$0.72-0.87$]). Οι μεγαλύτερες ηλικιακές κατηγορίες συσχετίζονται με υψηλότερο επιπολασμό για όλα τα επιμέρους νοσήματα. Συγκεκριμένα άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών συσχετίζονται με 2,6 φορές υψηλότερο επιπολασμό για υπέρταση σε σύγκριση με άτομα που ηλικίας κάτω των 40 ετών ($PR=2.6$ [$2.12-3.19$]) ενώ η ίδια ηλικιακή κατηγορία αναφορικά με τη νεφρική νόσο συσχετίζεται με 4,5 φορές υψηλότερο επιπολασμό ($PR= 4,57$ [$3,9-5,36$]). Τα Prevalence Ratios για το σακχαρώδη διαβήτη, τις κακοήθειες και τα καρδιαγγειακά για τις ηλικίες άνω των 60 ετών σε σύγκριση με αυτές κάτω των 40 εκτιμώνται πως είναι $4,8(3,68-6,25)$, $4,63(2,55-8,41)$ και $23,6(12,5-44,5)$ αντίστοιχα.

Το ανδρικό φύλο συσχετίζεται με υψηλότερο επιπολασμό για υπέρταση και νεφρική νόσο ($PR=1,47$ [$1,00-2,17$] και $PR=3,52$ [$2,48-5,00$] αντίστοιχα). Μεγαλύτερο του ενός Prevalence Ratios εμφανίζουν και οι εκτιμήσεις μας για τον σακχαρώδη διαβήτη, τις κακοήθειες και τα καρδιαγγειακά, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντικές.

Πίνακας 5. Διορθωμένα Prevalence Ratios για τις νοσηρότητες που ορίζουν την πολυνοσηρότητα από το 2000-2018.

	DYS	HTN	RD	DM	Ca	CVD
Variable	aPR(95% CI) (N _{subject} =5202)	aPR(95% CI) (N _{subject} =5179)	aPR 95%CI) (N _{subject} =4945)	aPR 95%CI) (N _{subject} =5265)	aPR 95%CI) (N _{subject} =5343)	aPR 95%CI) (N _{subject} =5343)
Τρέχουσα ηλικία (έτη)						
[18,40]	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
[40,50)	1,1(1,07-1,13) *	1,48(1,32-1,65) *	1,75(1,56-1,97) *	1,84(1,57-2,15)	1,52(1,01-2,28)	4,29(2,64-6,97)
[50,60)	1,08(1,04-1,12) *	2,01(1,72-2,34) *	2,72(2,36-3,14)	2,75(2,22-3,39)	2,53(1,48-4,32)	9,89(5,4-18,11)
[60, +)	1,05(1,00-1,1) *	2,6(2,12-3,19) *	4,57(3,9-5,36)	4,8(3,68-6,25)	4,63(2,55-8,41)	23,6(12,5-44,5)
Φύλο						
Γυναίκες	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
Άνδρες	1,28 (1,18–1,37) *	1,47 (1,00-2,17)*	3,52 (2,48-5,00)*	1,45 (0,97-2,15)	1,1(0,54-2,27)	1,73(0,98-3,0)
Τρόπος Μετάδοσης						
MSM	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
IDU	0,79(0,72-0,87) *	0,38(0,19-0,77) *	0,53(0,38-0,75)	0,66(0,34-1,29)	0,22(0,04-1,2)	0,35(0,09-1,45)
MSW	1,04(0,99-1,09)	1,06(0,77-1,46)	0,85(0,71-1,02)	1,33(0,93-1,89)	0,78(0,45-1,35)	1,0(0,67-1,49)
Άγνωστο	1,17(1,11-1,23) *	0,68(0,45-1,02)	1,21(1,03-1,42)	1,12(0,74-1,73)	0,6(0,3-1,21)	1,05(0,64-1,73)
Πικό φορτίο (copies/ml)						
Μη-κατεσταλμένο	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
Κατεσταλμένο	1,24 (1,20-1,28) *	1,13(1,01-1,25) *	1,77(1,54-2,03)	1,02(0,9-1,17)	1,76(1,17-2,63)	1,11(0,81-1,51)
AIDS διάγνωση						
Όχι	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
Ναι	1,12 (1,07-1,16) *	0,92(0,69-1,23)	1,15(0,98-1,35)	1,15(0,84-1,79)	1,46(0,82-2,52)	1,2(0,81-1,79)
ART αγωγή						
Χωρίς ART	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
PI-based	1,62 (1,52-1,73) *	1,04(0,84-1,27)	1,24(1,03-1,5)	0,9(0,74-1,1)	1,18(0,55-2,51)	1,0(0,63-1,58)
NNRTIs	1,5 (1,41-1,6) *	1,02(0,82-1,26)	1,04(0,85-1,26)	0,94(0,76-1,16)	1,18(0,54-2,57)	0,82(0,5-1,32)
INSTIs	1,39 (1,29-1,50) *	1,00(0,79-1,28)	1,4(1,14-1,72)	0,88(0,63-1,23)	1,32(0,49-3,54)	1,14(0,56-2,31)
Διάμεσα CD4(cells/μl)						
	1,0003(1,0002-1,004) *	1,0003(1,0002-1,004) *	1,0003(1,0002-1,004) *	1,0003(1,0002-1,004) *	1,0003(1,0002-1,004) *	1,0003(1,0002-1,004) *
Εκτιμώμενος χρόνος από τη μόλυνση (ανά έτος)						
	1,03(1,2-1,031) *	1,03(1,01-1,04) *	1,02(1,01-1,025)	1,05(1,02-1,07)	1,03(1,01-1,04) *	1,0(0,97-1,03)

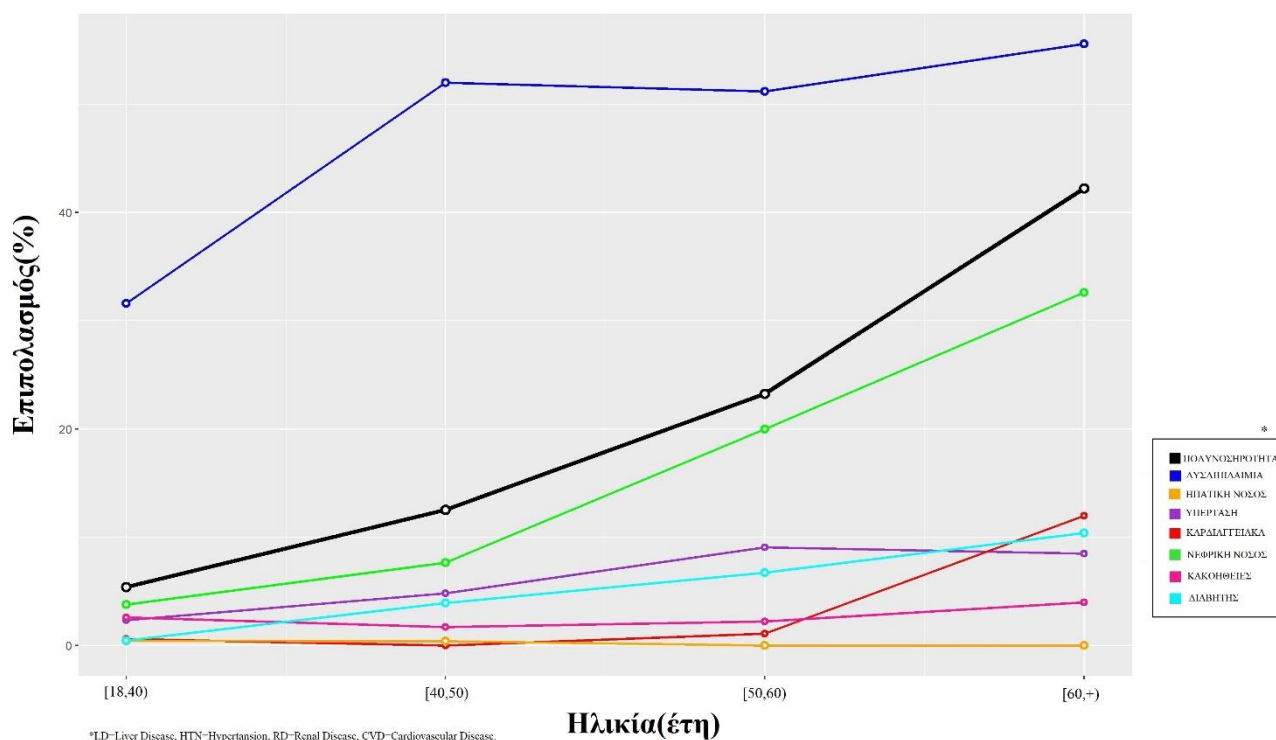
Συντομογραφίες: aPR, διορθωμένο prevalence ratio; CI, διάστημα εμπιστοσύνης, IDU: χρήση ενδοφλέβιων ουσιών; MSM:σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών. MSW:ετεροφυλοφιλική σεξουαλική επαφή, DYS=Δυσλιπιδαιμία, RD=Νεφρική

νόσος, HTN=Υπέρταση, DM=Σακχαρώδης διαβήτης, CVD=Καρδιαγγειακά, Ca=κακοήθειες, *statistical significance <0.01

^aΌλα τα μονοπαγοντικά PRs είναι διορθωμένα για ηλικία.

^b Poisson παλινδρόμηση με robust variance κάνοντας χρήση GEE και υποθέτοντας την exchangeable δομή συσχέτισης. Το μοντέλο είναι διορθωμένο για φύλο, τρόπο μετάδοσης, διάγνωση AIDS, μέτρηση cd4 κυττάρων/ml κατά την έναρξη θεραπείας, λήψη θεραπείας, ετήσια διάμεσα CD4 κύτταρα/ml, προφίλ ιϊκής καταστολής, ημερολογιακό έτος και για εκτιμώμενο χρόνο από τη μόλυνση.

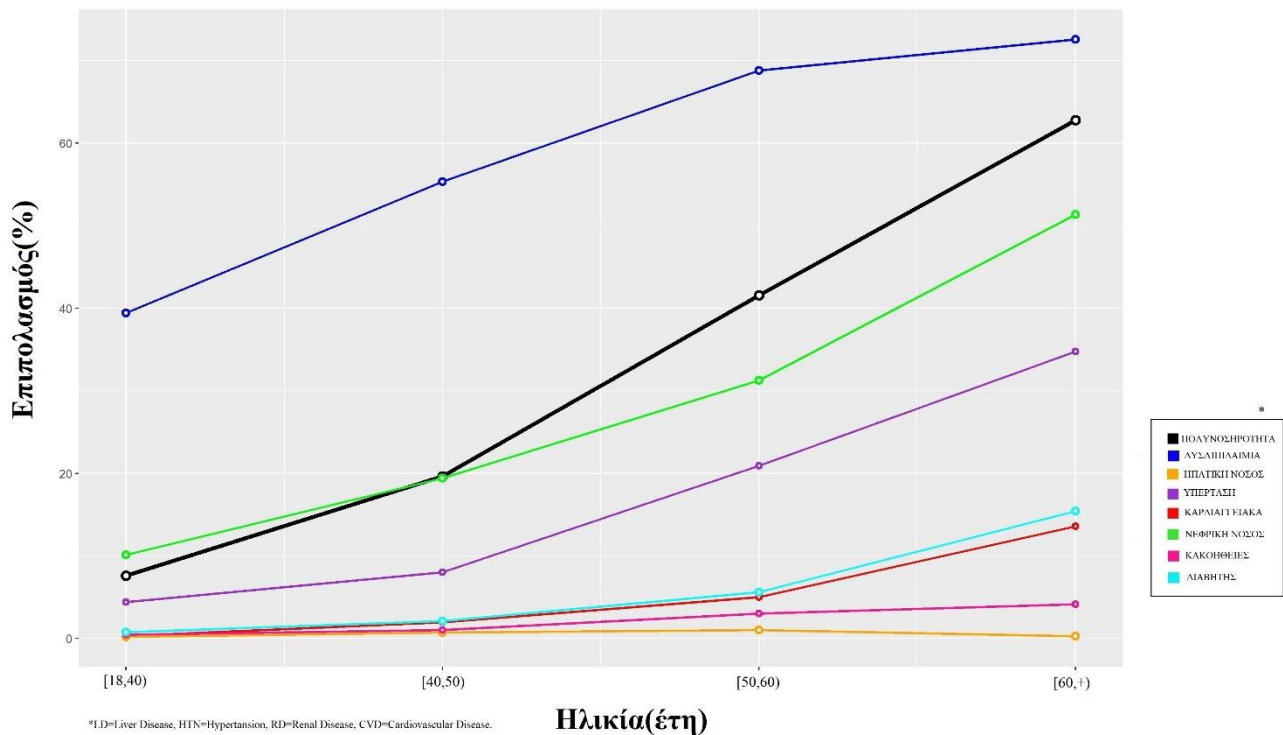
Στα σχήματα που ακολουθούν παρουσιάζεται ο επιπολασμός των επιμέρους συννοσηροτήτων (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, νεφρική νόσος, διαβήτης, καρδιαγγειακά, ηπατική νόσος και καρκίνος) ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα για το 2000 (Σχήμα 24) και το 2018 (Σχήμα 25) καθώς και πως αυτός μεταβάλλεται συγκριτικά με τον επιπολασμό της πολυνοσηρότητας (μαύρη γραμμή).



*LD=Liver Disease, HTN=Hypertension, RD=Renal Disease, CVD=Cardiovascular Disease.

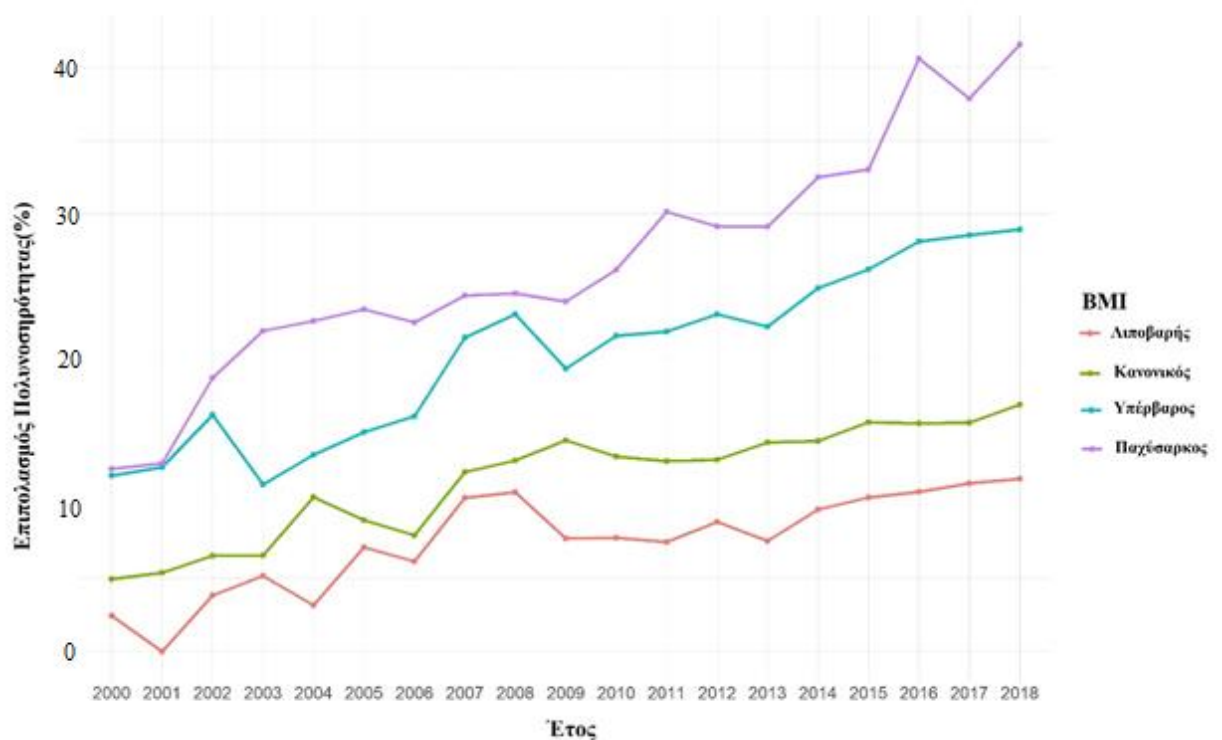
Σχήμα 24. Επιπολασμός των επιμέρους συννοσηροτήτων το 2000 ανά ηλικιακή ομάδα.

Παρατηρούμε πως όλα σε όλα τα επιμέρους νοσήματα ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία, ενώ η δυσλιπιδαιμία κατέχει τα μεγαλύτερα ποσοστά σε κάθε ηλικιακή ομάδα στην πάροδο του χρόνου.



Σχήμα 25.Επιπολασμός των επιμέρους συννοσηροτήτων το 2018 ανά ηλικιακή ομάδα.

Σε πολλές εργασίες, ο δείκτης μάζας σώματος έχει φανεί να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα ως προς την εμφάνιση της πολυνοσηρότητας. Βιβλιογραφικά το BMI είναι ένας πολύ συχνά μελετώμενος παράγοντας. Στα δεδομένα μας, το BMI έχει σε μεγάλο ποσοστό ελλείπουσες τιμές και κατ' επέκταση, προκειμένου να το συμπεριλάβουμε στην ανάλυση περιορίσαμε το δείγμα μας στις εγγραφές που είχαμε πληροφoρία για αυτό. Το δείγμα μας περιορίστηκε στις 19862 παρατηρήσεις που λαμβάνουμε από 2327 άτομα. Ακόμα και έτσι είναι ένα αρκετά πλήρες σύνολο ώστε να μας δώσει έγκυρες εκτιμήσεις. Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του τελικού μοντέλου που καταλήξαμε στην παράγραφο 5.3 διορθώνοντας επιπλέον για το δείκτη μάζας σώματος. Στο γράφημα (Σχήμα 26) παρουσιάζονται οι διαχρονικές τάσεις του επιπολασμού της πολυνοσηρότητας στις 4 κατηγορίες του δείκτη μάζας σώματος. Το BMI φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με τον επιπολασμό της πολυνοσηρότητας, με υψηλότερο επιπολασμό όσο υψηλότερο το BMI, ενώ παρατηρούνται και αυξητικές



τάσεις διαχρονικά, με εντονότερες αυξήσεις στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα

Σχήμα 26. Διαχρονικός επιπολασμός πολυνοσηρότητας ανά κατηγορία BMI.

Πίνακας 6. Διορθωμένα *Prevalence Ratios* για την Πολυνοσηρότητα) μεταξύ ατόμων που ζουν με τον HIV κατά την περίοδο 2000-2018 στην Ελλάδα.: Αποτελέσματα από το τελικό μοντέλο όπου συμπεριλαμβάνεται ως συμμεταβλητή και το BMI.

Μεταβλητές	^c PR (95% CI) (<i>N_{subject}</i> =2349, <i>N_{total}</i> =19245)	^b aPR (95%CI) (<i>N_{subject}</i> =5161, <i>N_{total}</i> =44346)
Ηλικία (έτη)		
<40	1 (Κατηγορία Αναφ.)	1 (Κατηγορία Αναφ.)
[40,50)	1,62 (1,42-1,85)	1,82 (1,67-1,98)
[50,60)	2,19 (1,84-2,59)	2,51 (2,25-2,8)
[60, +)	2,71 (2,21-3,34)	3,33 (2,92-3,79)
Φύλο		
Γυναίκες	1 (Κατηγορία Αναφ.)	1 (Κατηγορία Αναφ.)
Άντρες	1,79 (1,29-2,48)*	1,92(1,53-2,4)*
Ημερολογιακό έτος	1.03 (1,01-1,04)	1.03 (1,02-1,04)*
Τρόπος Μετάδοσης		
MSM	1 (Κατηγορία Αναφ.)	1 (Κατηγορία Αναφ.)
IDU	0,60 (0,38-0,94)	0,68 (0,50-0,94)*
MSW	1,02 (0,82-1,27)	1,07 (0,93-1,24)
Άγνωστο	1,01 (0,73-1,41)	1,09 (0,93-1,27)
Εϊκό φορτίο (copies/ml)		
Μη κατεσταλμένο	1 (Κατηγορία Αναφ.)	1 (Κατηγορία Αναφ.)
Κατεσταλμένο	1,55 (1,34- 1,79)	1,41 (1,30-1,53)*
AIDS διάγνωση		
Όχι	1 (Κατηγορία Αναφ.)	1 (Κατηγορία Αναφ.)
Ναι	1,23 (0,99-1,54)	1,11 (0,97-1,27)
ART αγωγή		
Χωρίς ART	1 (Κατηγορία Αναφ.)	1 (Κατηγορία Αναφ.)
PI-based	1,06 (0,87-1,29)	1,17(1,02-1,33)*
NNRTIs	1,02 (0,83-1,26)	1,11 (0,97-1,28)
INSTIs	0,92 (0,69-1,21)	1,08 (0,91-1,29)
Διάμεσα CD4(cells/μl)	1,0004 (0,999-1,002)	1.0005(0,99-1.001)

Εκτιμώμενος χρόνος από τη μόλυνση (ανά έτος) **1,03** (1,02-1,046) **1,036**(1,03-1,04)*

BMI (βάρους/(ύψους)², Kg/m²)

[20-25)	1 (Κατηγορία Αναφ.)	-
<20	0,72 (0,49-1,05)	-
[25-30)	1,4 (1,17-1,68)	-
[30+)	1,7 (1,33-2,17)	-

Συντομογραφίες: *PR, διορθωμένο prevalence ratio; CI, διάστημα εμπιστοσύνης, IDU: χρήση ενδοφλέβιων ουσιών; MSM:σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών. MSW:ετεροφυλοφιλική σεξουαλική επαφή.

*statistical significance <0.01

^b Poisson παλινδρόμηση με robust variance κάνοντας χρήση GEE και υποθέτοντας την exchangeable δομή συσχέτισης. Το μοντέλο είναι διορθωμένο για φύλο, τρόπο μετάδοσης, διάγνωση AIDS, μέτρηση cd4 κυττάρων/ml κατά την έναρξη θεραπείας, λήψη θεραπείας, ετήσια διάμεσα CD4 κύτταρα/ml, προφίλ ιϊκής καταστολής, ημερολογιακό έτος και για εκτιμώμενο χρόνο από τη μόλυνση.

^c Το μοντέλο που διορθώσαμε στο ^b διορθώνοντας επιπλέον για BMI(βάρους/(ύψους)²).

Παρατηρούμε πως οι εκτιμήσεις μας (Πίνακας 6) για όλους του παράγοντες που διορθώσαμε δεν έχουν αλλάξει πολύ σε σύγκριση με το τελικό μας μοντέλο της παραγράφου 5.3 εκτός από το εύρημα για τη PI-based ART, που τώρα δεν φαίνεται να διαφοροποιείται από τους άλλους τύπους ART. Το σημαντικό εδώ είναι πως λάβαμε εκτιμήσεις των Prevalence Ratios για τις κατηγορίες του δείκτη μάζας σώματος. Εκτιμάται πως άτομα που έχουν δείκτη μάζας σώματος ανώτερο του 30 (βάρους/ύψους²), δηλαδή άτομα που θεωρούνται παχύσαρκα συσχετίστηκαν με 70% ($PR= 1,7[1,33-2,17]$) υψηλότερο επιπολασμό πολυνοσηρότητας συγκριτικά με άτομα που έχουν κανονικό δείκτη μάζας σώματος (τιμές BMI 20-25). Άτομα που θεωρούνται υπέρβαρα συσχετίζονται με 40% υψηλότερο επιπολασμό ($PR=1,4 [1,17-1,68]$) σε σύγκριση με άτομα με κανονικό BMI ενώ άτομα λιποβαρή συσχετίζονται με μειωμένο επιπολασμό, ωστόσο αυτή η διαφορά δεν έδειξε να είναι στατιστικά σημαντική.

6 Συζήτηση

Ο επιπολασμός της Πολυνοσηρότητας αυξάνεται μεταξύ των ατόμων που ζουν με τον HIV διαχρονικά. Βρήκαμε πως το ποσοστό των ατόμων με περισσότερα από δύο νοσήματα που δεν σχετίζονται με τον HIV (όπως αυτά ορίστηκαν στην παράγραφο 4.1 μέσω διαγνώσεων, θεραπειών και διαθέσιμων εργαστηριακών μετρήσεων) έχουν σχεδόν τριπλασιαστεί από το 2000 έως το 2018 (10.3% το 2000 – 26.9% το 2018). Η Δυσλιπιδαιμία, η Υπέρταση και η Νεφρική νόσος είναι τα τρία πιο συχνά νοσήματα που οδηγούν σε πολυνοσηρότητα. Οι μεγαλύτερες ηλικίες, η σεξουαλική σχέση μεταξύ ανδρών ναπηγή μόλυνσης και άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής που ανήκουν στη λευκή φυλή, συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά πολυνοσηρότητας. Η αυξητική τάση του επιπολασμού της πολυνοσηρότητας διαχρονικά ήταν στατιστικά σημαντική.

Βασισμένοι σε αυτά τα ευρήματα, είναι σαφές ότι υπάρχει αυξανόμενη ανάγκη για κλινική φροντίδα, η οποία θα αντιμετωπίζει τις πολυπλοκότητες που ενδεχομένως φέρουν τα πολλαπλά νοσήματα μεταξύ των PLWH. Τα ευρήματά μας, συμφωνούν με αυτά άλλων μελετών, ενδεχομένως λόγω των ομοιοτήτων που φέρουν οι πληθυσμοί ατόμων με HIV ανά τον κόσμο. Μολονότι ο ορισμός της πολυνοσηρότητας διαφέρει από μελέτη σε μελέτη, έχουν παρατηρηθεί παρόμοιες τάσεις για το φαινόμενο, τόσο σε πληθυσμούς ατόμων με HIV όσο και στο γενικό πληθυσμό από το 2000 έως και σήμερα.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ολλανδία προβλέφθηκε πως μέχρι το 2030, 8 στους 10 PLWH θα φέρουν ένα τουλάχιστον νόσημα που δε σχετίζεται με τον HIV, με τα ποσοστά της πολυνοσηρότητας και ειδικά των τριάδων και τετράδων νοσημάτων ολοένα και να αυξάνουν (Smit *et al.*, 2015). Στην πλειοψηφία των μελετών τα πιο συχνά εμφανιζόμενα νοσήματα και υπαίτια για πολυνοσηρότητα, ήταν, όπως και στα δικά μας ευρήματα, η Υπέρταση, η Δυσλιπιδαιμία και η Νεφρική νόσος (Buchacz *et al.*, 2013)(Smit *et al.*, 2015)(Wong *et al.*, 2018)(Kendall *et al.*, 2014)(Kim *et al.*, 2012c). Αυτά τα ευρήματα καθιστούν σαφέστατη την ανάγκη συνέχισης της παρακολούθησης του φαινομένου της πολυνοσηρότητας, τόσο στους πληθυσμούς με HIV όσο και στο γενικό πληθυσμό.

Όπως είδαμε στα αποτελέσματα της μελέτης μας, η ηλικία είναι ένας ισχυρά στατιστικά σημαντικός παράγοντας που διαμορφώνει κατά μεγάλο ποσοστό το προφίλ

των ατόμων με πολυνοσηρότητα, όχι όμως και ο μοναδικός. Οι αναθεωρημένες οδηγίες του Παγκόσμιου οργανισμού υγείας από το 2015 και έπειτα, όσων αφορά τον τρόπο έναρξης και χρήσης της ART (**Πίνακας 7**) ανεξάρτητα από τον αριθμό CD4 κυττάρων, η μειωμένη τοξικότητα της σύγχρονης ART και οι συνεχόμενες βελτιώσεις στη φροντίδα των PLWHIV μπορεί να είναι παράγοντες που θα συνεισφέρουν στη μείωση της πολυνοσηρότητας, παρά το γεγονός πως υπάρχουν ακόμα στον πληθυσμό άτομα που λαμβάνανε παλαιότερα σχήματα θεραπείας με ενδεχομένως μεγαλύτερη τοξικότητα και διαφορετικές παρενέργειες.

Πίνακας 7. Συστάσεις χρονικών σημείων έναρξης ART θεραπείας του WHO 2015-σήμερα.

Target population	Specific recommendation	Strength of the recommendation	Quality of the evidence
Adults* (>19 years)	ART should be initiated in all adults living with HIV at any CD4 cell count	Strong	Moderate NEW
	As a priority, ART should be initiated in all adults with severe or advanced HIV clinical disease (WHO clinical stage 3 or 4) and individuals with CD4 count ≤ 350 cells/mm ³	Strong	Moderate
Pregnant and breastfeeding women	ART should be initiated in all pregnant and breastfeeding women living with HIV at any CD4 cell count and continued lifelong	Strong	Moderate UPDATED
Adolescents (10–19 years old)	ART should be initiated in all adolescents living with HIV at any CD4 cell count	Conditional	Low NEW
	As a priority, ART should be initiated in all adolescents with severe or advanced HIV clinical disease (WHO clinical stage 3 or 4) and individuals with CD4 count ≤ 350 cells/mm ³	Strong	Moderate
Children (1 to <10 years old)	ART should be initiated in all children 1 to <10 years old living with HIV at any CD4 cell count	Conditional	Low NEW
	As a priority, ART should be initiated among all children <2 years old and those with severe or advanced HIV clinical disease (WHO clinical stage 3 or 4) and individuals with CD4% <25% (if <5 years old) or CD4 count ≤ 350 cells/mm ³ (if ≥ 5 years old)	Strong	Moderate
Children (<1 year old)	ART should be initiated in all children living with HIV younger than 1 year old at any CD4 cell count	Strong	Moderate

Αναφορικά με κάποια αποτελέσματα που ενδεχομένως να φαίνονται αντιφατικά, όπως το γεγονός ότι η λήψη ART βρέθηκε να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα, θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν το χρονικό σημείο στο οποίο κάποιος ξεκινάει να λαμβάνει ART. Μέχρι και το 2015 η λήψη ART δινόταν με βάση τον

αριθμό των CD4 κυττάρων, δηλαδή άτομα που βρίσκονταν σε δυσχερέστερη κατάσταση ξεκινούσαν να λαμβάνουν πιο σύντομα ART, κάτι που μπορεί να εξηγεί και τον επιβαρυντικό ρόλο του ιϊκού φορτίου. Σε καμία περίπτωση τα παρόντα αποτελέσματα δε συνιστούν την αποφυγή λήψης ART, ωστόσο είναι σημαντικό να τονίσουμε πως η λήψη ART έχει βρεθεί να σχετίζεται με την αύξηση διαφόρων νοσημάτων και κυρίως της Δυσλιπιδαιμίας (Pantazis *et al.*, 2018). Επομένως, η δυσλιπιδαιμία από μόνη της εξηγεί ένα μεγάλο μέρος της σχέσης που υπάρχει μεταξύ της πολυνοσηρότητας και της ART. Επιπλέον είναι σημαντικό να τονιστεί πως θα ήταν χρήσιμο να διερευνηθεί το κατά πόσο τα αποτελέσματα που βρήκαμε επηρεάζονται από τα άτομα που χάθηκαν από την παρακολούθηση (drop outs) και τους θανάτους, δηλαδή σε ποιο βαθμό πεθαίνουν πιο συχνά άτομα που έχουν χαμηλή μέτρηση CD4 κυττάρων, δεν έχουν ανταποκριθεί καλά στη θεραπεία τους, δεν λαμβάνουν τη θεραπεία ή δεν βρίσκονται σε ιϊκή καταστολή.

Το σύστημα υγείας να είναι σε ετοιμότητα, ώστε να αντιμετωπίσει φαινόμενα πολυνοσηρότητας. Στη μελέτη μας η Δυσλιπιδαιμία, η Υπέρταση και η Νεφρική νόσος εμφανίζονται πολύ συχνά ανά δύο μαζί. Το γεγονός πως τα συγκεκριμένα νοσήματα είναι από μόνα τους συσχετισμένα με την ηλικία και τα συναντάμε σε διαφορετικές συχνότητες στον γενικό πληθυσμό ανά διάφορες κατηγορίες ενδιαφέροντος, μας κάνει να διερευνήσουμε περαιτέρω διαφορές ανάμεσα σε άλλες ομάδες πληθυσμού και τον πληθυσμό των PLHIV.

Βρέθηκε πως τα ποσοστά της πολυνοσηρότητας στον ανδρικό πληθυσμό είναι σχεδόν διπλάσια από αυτά των γυναικών για κάθε χρονιά, κάτι που συμφωνεί και με αποτελέσματα άλλων μελετών (Kim *et al.*, 2012c)(Guaraldi *et al.*, 2015).

Μέχρι το 2006, τα ποσοστά πολυνοσηρότητας φαίνεται να είναι αρκετά όμοια ανάμεσα σε λευκούς και μη-λευκούς. Από το 2007 και έπειτα όμως τα ποσοστά στη λευκή φυλή δείχνουν να αυξάνονται συνεχώς μέχρι και το 2018 (στατιστικά σημαντικές διαφορές μετά το 2013) όπου και αγγίζουν σχεδόν διπλάσια ποσοστά, εύρημα ανάλογο με αυτό μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε PLHIV στις Η.Π.Α (Wong *et al.*, 2018).

Ομοίως με όλες σχεδόν τις μελέτες που υπάρχουν ήδη, βρέθηκαν μειωμένα ποσοστά πολυνοσηρότητας για άτομα που με πιθανή πηγή λοίμωξης τη χρήση ενδοφλέβιων ουσιών σε σχέση με άτομα με πιθανή πηγή μόλυνσης τη σεξουαλικής επαφή, εύρημα

που ενδεχομένως να αντικατοπτρίζει την διαφορετική φροντίδα που ίσως παρέχεται σε άτομα εξαρτημένα ή και το ότι άτομα που μολύνθηκαν μέσω χρήσης ουσιών συχνά διαγιγνώσκονται σε νεαρότερη ηλικία. Γίνετε λοιπόν εμφανές, πως η συνεχής επιδημιολογική παρακολούθηση του φαινομένου της πολυνοσηρότητας ανάλογα με διάφορα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των PLHIV είναι σημαντική όχι μόνο για τους λόγους αναφέρθηκαν παραπάνω, αλλά και για να κατανοήσουμε τις πιθανές διαφορές και τους λόγους που οδηγούν σε αυτές με απώτερο στόχο τη λείανση των διαφορών και την διευκόλυνση ανάπτυξης κατάλληλων εξατομικευμένων κατευθυντηρίων οδηγιών.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως το γεγονός ότι δύο από τις πιο συχνά εμφανιζόμενες νόσους (Υπέρταση, Δυσλιπιδαιμία) αφορούν και ως ένα βαθμό, πέρα από τον παράγοντα της ηλικίας, και τον τρόπο ζωής και τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων (Ford *et al.*, 2013). Η αλλαγή αυτών των συνηθειών και του τρόπου ζωής, ως μέσο πρόληψης ενδεχομένως να έχει θετικά αποτελέσματα και ως προς την εμφάνιση πολυνοσηρότητας, καθώς όχι μόνο αποτελούν από μόνες τους πρόβλημα, είναι και προάγγελοι άλλων νοσημάτων όπως καρδιαγγειακά ή νεφρικά προβλήματα εξαιτίας της συνεχούς λήψης φαρμάκων (Gleason, Luque and Shah, 2013).

Η πολλαπλή λήψη φαρμάκων που βιβλιογραφικά αναφέρετε με τον όρο “Polypharmacy”(Masnoon *et al.*, 2017) είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με μεγαλύτερες ηλικιακά ομάδες και με το φαινόμενο της πολυνοσηρότητας (Guaraldi *et al.*, 2018).

Άτομα που εμφανίζουν δύο ή παραπάνω νοσήματα εκτός από την HIV λοίμωξη, συχνά βρίσκονται αντιμέτωπα και με το πρόβλημα της πολλαπλής λήψης φαρμάκων, καθώς εκτός από τα τρία βασικά αντιρετροϊκά, λαμβάνουν φάρμακα και για τα επιμέρους νοσήματα. Εκτιμάτε πως το 15%- 39% των ατόμων με HIV εκτίθεται στο φαινόμενο της πολυφαρμακίας (Edelman, Rentsch and Justice, 2020) και πως άτομα με HIV εκτίθενται στο φαινόμενο περίπου μία δεκαετία πριν από ότι ο γενικός πληθυσμός. Τα αντιρετροϊκά φάρμακα αλληλοεπιδρούν με τα συνηθισμένα συνταγογραφούμενα φάρμακα για άλλα νοσήματα (που είναι μη-αντιρετροϊκά) με αποτέλεσμα τα άτομα να είναι πιο εκτεθειμένα σε παρενέργειες που ενδεχομένως να επηρεάσουν και την αποτελεσματικότητα της ίδιας της αντιρετροϊκής αγωγής με αποτέλεσμα τη μη διατήρησης της καταστολής του ιού (Edelman, Rentsch and Justice, 2020). Γι’ αυτό και ο WHO αλλά και ο ΕΟΔΥ εκδίδουν συχνά κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με την χρήση της αντιρετροϊκής θεραπείας και αναφέρουν τις πιθανές αλληλεπιδράσεις

των διαφορετικών φαρμάκων με αυτά της ART. Είναι λοιπόν επίσης σημαντικό να υπάρξουν νέες έρευνες που να διερευνούν περαιτέρω το φαινόμενο της πολυνοσηρότητας και να προτείνουν βέλτιστες πρακτικές αντιμετώπισής της με τελικό σκοπό να διαχειριστούν σωστά ή να αποφευχθούν μελλοντικά προβλήματα που μπορεί να επιφέρει η πολυφαρμακευτική αγωγή.

Δεδομένου πως δεν υπάρχει ένας καθολικά αποδεκτός ορισμός για την πολυνοσηρότητα, ο επιπολασμός που υπολογίσαμε είναι πάντα συναρτήσεως των νοσημάτων που επιλέξαμε για να ορίσουμε το φαινόμενο. Η υπο-ανάλυση που πραγματοποιήσαμε στην παράγραφο 5.4 στην οποία εφαρμόσαμε το τελικό μοντέλο για την πολυνοσηρότητα σε κάθε επιμέρους νόσημα που την ορίζει, μας παρέχει στοιχεία που ενισχύουν την ανάγκη να κάνουμε προσεκτικές ερμηνείες όταν χρησιμοποιούμε ως έκβαση έναν σύνθετο παράγοντα. Εφόσον στο μέλλον μπορεί να κριθεί εφικτό, θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμο να συμπεριληφθούν στον ορισμό της πολυνοσηρότητας, νοσήματα και ασθένειες που έχουν χρησιμοποιηθεί σε άλλες μελέτες και που εμείς δεν τις συμπεριλάβαμε λόγω έλλειψης στοιχείων. Τέτοιες είναι ασθένειες που αφορούν την ψυχική υγεία του πληθυσμού, όπως είναι η κατάθλιψη (Read *et al.*, 2017) ή η γεροντική άνοια (Banerjee, 2015), ενώ σημαντικό θα ήταν να συμπεριληφθούν επίσης κάποια αυτό-άνοσα και μεταβολικά οστικά νοσήματα (Almagro *et al.*, 2020).

Μελέτες έχουν δείξει πως η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με υψηλά ποσοστά πολυνοσηρότητας (Kim *et al.*, 2012d), δίνοντας το έναυσμα να ξεκινήσει περαιτέρω μελέτη του φαινομένου σε άτομα με HIV. Στα δικά μας δεδομένα λόγω των μεγάλων ποσοστών ελλειπουσών τιμών για το βάρος ή το ύψος των ατόμων που παρακολουθούνται, θεωρήσαμε καλύτερο να μην συμπεριλάβουμε στην κυρίως ανάλυση τη μεταβλητή για τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) που ενδεχομένως να οδηγούσε σε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση της πολυνοσηρότητας. Έτσι πραγματοποιήσαμε μία ξεχωριστή ανάλυση για τον επιπολασμό της πολυνοσηρότητας στην οποία συμπεριλάβαμε τον δείκτη μάζας σώματος ως μία ακόμα μεταβλητή ενδιαφέροντος, ωστόσο περιοριστήκαμε στις τιμές για τις οποίες είχαμε πληροφορία για τον συγκεκριμένο δείκτη. Στην ανάλυση αυτή επιβεβαιώσαμε τα προηγούμενα ευρήματα υψηλότερου επιπολασμού πολυνοσηρότητας σε παχύσαρκα άτομα.

Περιορισμοί

Είναι πιθανό να έχουμε υποεκτιμήσει τον επιπολασμό της Υπέρτασης, της Δυσλιπιδαιμίας, του Διαβήτη και της Νεφρικής νόσου, καθώς άτομα που δεν βρίσκονται υπό θεραπεία για τα αναφερόμενα νοσήματα αλλά παρουσιάζουν αποτελέσματα ν εργαστηριακών ελέγχων ελάχιστα κάτω από τα απαιτούμενα όρια, ενδεχομένως στην πραγματικότητα να νοσούν, ειδικά αν λάβουμε υπόψη και την εντός των ατόμων φυσιολογική μεταβλητότητα. Το γεγονός πως τα νοσήματα που επιλέξαμε για να ορίσουμε την πολυνοσηρότητα ήταν μόνο εφτά, σε αντίθεση με άλλες μελέτες στις οποίες περιλαμβάνονται και αυτοάνοσα νοσήματα, η παχυσαρκία ή νοσήματα ψυχικής υγείας, μπορεί να μας οδήγησε σε υποεκτίμηση του φαινομένου. Διασφαλίσαμε ωστόσο πως το δείγμα που έχουμε κάθε χρόνο αποτελείται από άτομα που βρίσκονται υπό συνεχή παρακολούθηση για τον HIV και τα επιμέρους νοσήματα, χωρίς να χρειάζεται να ανησυχούμε για τυχόν απώλεια πληροφορίας για κάθε άτομο πάνω από έναν χρόνο, με απώτερο σκοπό να αποφύγουμε τυχόν υποτίμηση του αριθμού των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο και του επιπολασμού της πολυνοσηρότητας. Επιπλέον δεν κατέστη εφικτό να διορθώσουμε για BMI το τελικό μας μοντέλο λόγω του μεγάλου ποσοστού ελλειπουσών τιμών και γι' αυτό και πραγματοποιήσαμε ξεχωριστή ανάλυση για να μελετήσουμε το δείκτη παχυσαρκίας. Στο μέλλον ωστόσο κρίνουμε σημαντικό να συμπεριληφθεί η παχυσαρκία ως νόσημα στη λίστα αυτή που ορίζουν την πολυνοσηρότητα, καθώς μελέτες έχουν δείξει πως το BMI κατά την έναρξη της ART μπορεί να αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα και να συμβάλει στην εμφάνισή της (Kim *et al.*, 2012a), όπως είναι επίσης σημαντικό να καταγραφούν και δεδομένα για την ψυχική υγεία του πληθυσμού που ζει με τον HIV.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Παρότι η εισαγωγή και ευρεία χρήση της ART αύξησε δραστικά το προσδόκιμο ζωής των PLWH, αυτό εξακολουθεί να είναι χαμηλότερο από αυτό του γενικού πληθυσμού. Άτομα που ζουν με τον HIV, έχοντας κατεσταλμένο ιικό φορτίο, χωρίς νόσους που χαρακτηρίζουν το AIDS και ηλικίας άνω των 50 ετών εμφανίζουν υψηλά ποσοστά πολυνοσηρότητας. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι α) η εκτίμηση του επιπολασμού της πολυνοσηρότητας στον πληθυσμό των ατόμων που έχουν διαγνωστεί και ζουν με τον HIV στην Ελλάδα, β) η διερεύνηση παραγόντων που πιθανά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πολυνοσηρότητας, γ) η ανάλυση των διαχρονικών μεταβολών της συχνότητας της πολυνοσηρότητας μετά την εισαγωγή της ART στην κλινική πράξη και μέχρι σήμερα και των προτύπων πολυνοσηρότητας.

Μέθοδοι: Τα δεδομένα προήλθαν από την πολυκεντρική προοπτική μελέτη AMACS. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη είναι άτομα ενήλικα κατά την ημερομηνία διάγνωσης του HIV που έλαβαν ART μετά από τη 01/01/1996. Η παρακολούθησή τους αφορά στην περίοδο από το 2000-2018. Η πολυνοσηρότητα ορίστηκε ως η συνύπαρξη τουλάχιστον 2 νοσημάτων εκ των: Δυσλιπιδαιμία, Υπέρταση, Νεφρική Νόσος, Σακχαρώδης Διαβήτης, Καρδιαγγειακά, Ηπατική Νόσος, Κακοήθειες που δεν σχετίζονται με τον HIV. Εκτιμήσεις διορθωμένων Prevalence Ratio (aPR) και 95% (CIs) διαστήματα εμπιστοσύνης για τη σύγκριση στις διάφορες υποομάδες ελήφθησαν με χρήση παλινδρόμησης Poisson με ανθεκτική (robust) εκτίμηση διακύμανση σφαλμάτων, χρησιμοποιώντας γενικευμένες εκτιμητικές εξισώσεις (GEE) για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

Αποτελέσματα: Μεταξύ 6361 άτομα που συμπεριλήφθηκαν συνολικά στη μελέτη αυτή, το 85,3% αποτελούνταν από άντρες, ενώ η διάμεση ηλικία αυξήθηκε από 37 έτη (IQR: 32-44 έτη) το 2000 σε 46 έτη (IQR: 38-54 έτη) το 2018. Μεταξύ 2000 και 2018 ο επιπολασμός της πολυνοσηρότητας αυξήθηκε από 10,28% σε 26,83% ($P_{trend} < 0.001$).

Διορθώνοντας για ηλικία, αυτή η τάση παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($P < 0.001$).

Οι άντρες είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν πολυνοσηρότητα (aPR, 1,92; 95% CI, 1,53-2,4) συγκριτικά με τις γυναίκες. Άτομα που μολύνθηκαν μέσω χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών είχαν μικρότερο επιπολασμό πολυνοσηρότητας συγκριτικά με άτομα που μολύνθηκαν μέσω σεξουαλικής επαφής μεταξύ ανδρών (aPR, 0.68; 95% CI, 0.50-0,94). Η Δυσλιπιδαιμία, η Υπέρταση και η Νεφρική νόσος ήταν οι πιο συχνές συννοσηρότητες.

Συμπεράσματα: Ο επιπολασμός της πολυνοσηρότητας έχει αυξηθεί στα άτομα που ζουν με τον HIV. Η πρόληψη των συννοσηροτήτων και η διαχείριση πολυδιάστατων και αυξανόμενων περίπλοκων αναγκών υγειονομικής περίθαλψης έχουν μεγάλη σημασία για να διασφαλιστεί ότι άτομα που ζουν με τον HIV θα λάβουν την κατάλληλη φροντίδα.

ABSTRACT

Introduction: Although the introduction and widespread use of ART has dramatically increased the life expectancy of PLWH, it is still lower than that of the general population. People living with HIV (PLHIV) who have suppressed viral load, without AIDS-defining diseases, and those over the age of 50 have high rates of multimorbidity. The purpose of this study was to a) assess the prevalence of multimorbidity in the population of people diagnosed and living with HIV in Greece; b) to investigate factors that may be associated with an increased risk of multimorbidity; c) analyze the time trends in the frequency of multimorbidity from the introduction of ART in clinical practice till today as well as the patterns of multimorbidity.

Methods: The data were derived from the AMACS multicenter prospective study. The participants in the study were adults on the date of diagnosis of HIV who received ART after 01/01/1996. They were followed-up during the period 2000-2018. Multimorbidity was defined as the coexistence of at least 2 diseases among: Dyslipidemia, Hypertension, Kidney Disease, Diabetes, Cardiovascular disease, Liver Disease, Non-HIV-Related Malignancies. Estimates of adjusted Prevalence Ratios (aPR) and 95% (CIs) confidence intervals for comparisons across various subgroups were obtained using Poisson regression with robust error variance, using generalized estimation equations (GEE) for repeated measures.

Results: Among 6361 individuals included in total in the study, 85.3% were men, while the median age increased from 37 years (IQR: 32-44 years) in 2000 to 46 years (IQR: 38-54 years) in 2018. Between 2000 and 2018 the prevalence of multimorbidity increased from 10.28% to 26.83% (Ptrend <0.001).

Adjusting for age, this trend remained statistically significant ($P < 0.001$).

Men were more likely to develop multimorbidity compared to women (aPR, 1.92; 95% CI, 1.53-2.4). Individuals infected through intravenous drug use (IDU) had lower multimorbidity prevalence compared with individuals infected through sexual contact between men (MSM) (aPR, 0.68; 95% CI, 0.50-0.94). Dyslipidemia, Hypertension and Renal Disease were the most common comorbidities.

Conclusions: The prevalence of multimorbidity has increased in people living with HIV. Preventing co-morbidities and managing multidimensional and growing complex health care needs are important to ensure that people living with HIV receive the care they need.

Βιβλιογραφία

- Almagro, P. *et al.* (2020) 'Multimorbidity gender patterns in hospitalized elderly patients', *PLoS ONE*. Public Library of Science, 15(1). doi: 10.1371/journal.pone.0227252.
- Arts, E. J. and Hazuda, D. J. (no date) 'HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy'. doi: 10.1101/cshperspect.a007161.
- Autran, B. *et al.* (1997) 'Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease', *Science*. Science, 277(5322), pp. 112–116. doi: 10.1126/science.277.5322.112.
- Balderson, B. H. *et al.* (2013) 'Chronic illness burden and quality of life in an aging HIV population', *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. Taylor & Francis, 25(4), pp. 451–458. doi: 10.1080/09540121.2012.712669.
- Banerjee, S. (2015) 'Multimorbidity - Older adults need health care that can count past one', *The Lancet*. Lancet Publishing Group, pp. 587–589. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61596-8.
- Barnett, K. *et al.* (2012) 'Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study', *The Lancet*. Lancet Publishing Group, 380(9836), pp. 37–43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
- Barré-Sinoussi, F. *et al.* (1983) 'Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)', *Science*, 220(4599), pp. 868–871. doi: 10.1126/science.6189183.
- Brown, T. T., Cole, S. R., *et al.* (2005) 'Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study', *Archives of Internal Medicine*. Arch Intern Med, 165(10), pp. 1179–1184. doi: 10.1001/archinte.165.10.1179.
- Brown, T. T., Li, X., *et al.* (2005) 'Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study', *AIDS*. Lippincott Williams and Wilkins, 19(13), pp. 1375–1383. doi: 10.1097/01.aids.0000181011.62385.91.
- Buchacz, K. *et al.* (2013) 'Disparities in prevalence of key chronic diseases by gender and race/ethnicity among antiretroviral-treated HIV-infected adults in the US', *Antiviral Therapy*. Antivir Ther, 18(1), pp. 65–75. doi: 10.3851/IMP2450.
- Byles, J. E. *et al.* (2005) 'Single index of multimorbidity did not predict multiple outcomes', *Journal of*

Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol, 58(10), pp. 997–1005. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.02.025.

Camey, S. A. *et al.* (2014) ‘Viés da razão de chances estimada pela regressão logística multinomial para estimar o risco relativo ou a razão de prevalência e alternativas’, *Cadernos de Saude Publica*. Fundacao Oswaldo Cruz, 30(1), pp. 21–29. doi: 10.1590/0102-311X00077313.

Chen, H., Chen, Y. and Cui, B. (2018) ‘The association of multimorbidity with healthcare expenditure among the elderly patients in Beijing, China’, *Archives of Gerontology and Geriatrics*. Elsevier Ireland Ltd, 79, pp. 32–38. doi: 10.1016/j.archger.2018.07.008.

Cihlar, T. and Fordyce, M. (2016) ‘Current status and prospects of HIV treatment’, *Current Opinion in Virology*. Elsevier B.V., pp. 50–56. doi: 10.1016/j.coviro.2016.03.004.

Collier, A. C. *et al.* (1996) ‘Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine’, *New England Journal of Medicine*. N Engl J Med, 334(16), pp. 1011–1017. doi: 10.1056/NEJM199604183341602.

Cui, J. (2007) ‘QIC Program and Model Selection in GEE Analyses’, *The Stata Journal: Promoting communications on statistics and Stata*. DPC Nederland, 7(2), pp. 209–220. doi: 10.1177/1536867X0700700205.

Deddens, J. A. and Petersen, M. R. (2008) ‘Approaches for estimating prevalence ratios’, *Occupational and Environmental Medicine*. BMJ Publishing Group Ltd, 65(7), pp. 501–506. doi: 10.1136/oem.2007.034777.

Diederichs, C., Berger, K. and Bartels, D. B. (2011) ‘The Measurement of Multiple Chronic Diseases--A Systematic Review on Existing Multimorbidity Indices’, *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. Oxford Academic, 66A(3), pp. 301–311. doi: 10.1093/gerona/glq208.

Diggle, *et al.* 2002 (no date). Available at: https://books.google.gr/books/about/Analysis_of_Longitudinal_Data.html?id=kKLbyWycRwcC&redir_esc=y (Accessed: 25 February 2021).

Edelman, E. J., Rentsch, C. T. and Justice, A. C. (2020) ‘Polypharmacy in HIV’, *Current Opinion in HIV and AIDS*. Lippincott Williams and Wilkins, 15(2), pp. 126–133. doi: 10.1097/COH.0000000000000608.

Edmiston, N. *et al.* (2015) ‘Multimorbidity among people with HIV in regional New South Wales, Australia’, *Sexual Health*. CSIRO, 12(5), p. 425. doi: 10.1071/SH14070.

- Faria, N. R. *et al.* (2014) 'The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations', *Science*. American Association for the Advancement of Science, 346(6205), pp. 56–61. doi: 10.1126/science.1256739.
- Fitzmaurice Marie Davidian Geert Verbeke Geert Molenberghs, G. (2008) 'Handbooks of Modern Statistical Methods Longitudinal Data Analysis'. Available at: <http://www.taylorandfrancis.com> (Accessed: 25 February 2021).
- Ford, E. S. *et al.* (2013) 'Co-Occurrence of leading lifestyle-related chronic conditions among adults in the United States, 2002-2009', *Preventing Chronic Disease*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 10(4), pp. 1–12. doi: 10.5888/pcd10.120316.
- Fortin, M. *et al.* (2012) 'A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology', *Annals of Family Medicine*. Annals of Family Medicine, Inc, pp. 142–151. doi: 10.1370/afm.1337.
- Gallo, R. C. *et al.* (1983) 'Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)', *Science*. American Association for the Advancement of Science, 220(4599), pp. 865–867. doi: 10.1126/science.6601823.
- Girum, T., Wasie, A. and Worku, A. (2018) 'Trend of HIV/AIDS for the last 26 years and predicting achievement of the 90-90-90 HIV prevention targets by 2020 in Ethiopia: A time series analysis', *BMC Infectious Diseases*. BioMed Central Ltd., 18(1), p. 320. doi: 10.1186/s12879-018-3214-6.
- Gleason, L. J., Luque, A. E. and Shah, K. (2013) 'Polypharmacy in the HIV-infected older adult population', *Clinical Interventions in Aging*. Dove Press, pp. 749–763. doi: 10.2147/CIA.S37738.
- 'Global HIV' (2019), p. 2019. Available at: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics> (Accessed: 9 March 2021).
- Green, T. C. *et al.* (2010) 'Patterns of drug use and abuse among aging adults with and without HIV: A latent class analysis of a US Veteran cohort', *Drug and Alcohol Dependence*. Drug Alcohol Depend, 110(3), pp. 208–220. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.02.020.
- Guaraldi, G. *et al.* (2011) 'Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population', *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press, 53(11), pp. 1120–1126. doi: 10.1093/cid/cir627.
- Guaraldi, G. *et al.* (2015) 'A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity', *AIDS*. Lippincott Williams and Wilkins, 29(13), pp. 1633–1641. doi:

10.1097/QAD.0000000000000753.

Guaraldi, G. *et al.* (2018) 'The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: A cross sectional study of people aged 65 - 74 years and more than 75 years', *BMC Geriatrics*. BioMed Central, 18(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s12877-018-0789-0.

Hammer, S. M. *et al.* (1996) 'A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter', *New England Journal of Medicine*. N Engl J Med, 335(15), pp. 1081–1090. doi: 10.1056/NEJM199610103351501.

hivbook.com / HIV 2015/2016 – a textbook freely available (no date). Available at:

<https://www.hivbook.com/> (Accessed: 21 October 2020).

Inker, L. A. *et al.* (2012) 'Performance of creatinine and cystatin C GFR estimating equations in an HIV-positive population on antiretrovirals.', *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*.

NIH Public Access, 61(3), pp. 302–309. doi: 10.1097/qai.0b013e31826a6c4f.

Johnston, M. C. *et al.* (2019) 'Defining and measuring multimorbidity: A systematic review of systematic reviews', *European Journal of Public Health*. Oxford University Press, 29(1), pp. 182–189. doi: 10.1093/eurpub/cky098.

Keele, B. F. *et al.* (2006) 'Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1', *Science*. NIH Public Access, 313(5786), pp. 523–526. doi: 10.1126/science.1126531.

Kendall, C. E. *et al.* (2014) 'A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario', *BMC Public Health*. BioMed Central, 14(1), p. 161. doi: 10.1186/1471-2458-14-161.

Kim, D. J. *et al.* (2012a) 'Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: The role of obesity in chronic disease clustering', *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 61(5), pp. 600–605. doi: 10.1097/QAI.0b013e31827303d5.

Kim, D. J. *et al.* (2012b) 'Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: The role of obesity in chronic disease clustering', *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. NIH Public Access, 61(5), pp. 600–605. doi: 10.1097/QAI.0b013e31827303d5.

Kim, D. J. *et al.* (2012c) 'Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: The role of obesity in chronic disease clustering', *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. NIH Public Access, 61(5), pp. 600–605. doi: 10.1097/QAI.0b013e31827303d5.

Kim, D. J. *et al.* (2012d) 'Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: The role of obesity in

chronic disease clustering', *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. J Acquir Immune Defic Syndr, 61(5), pp. 600–605. doi: 10.1097/QAI.0b013e31827303d5.

L, P. and S, V. (2011) 'A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges', *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. Ann Ist Super Sanita, 47(1). doi: 10.4415/ANN_11_01_10.

Laird, N. M. (1988) 'Missing data in longitudinal studies', *Statistics in Medicine*. John Wiley & Sons, Ltd, 7(1–2), pp. 305–315. doi: 10.1002/sim.4780070131.

Lee, J. T. *et al.* (2015) 'Impact of noncommunicable disease multimorbidity on healthcare utilisation and out-of-pocket expenditures in middle-income countries: Cross sectional analysis', *PLOS ONE*. Public Library of Science, 10(7). doi: 10.1371/journal.pone.0127199.

Levey, A. S. *et al.* (2009) 'A new equation to estimate glomerular filtration rate', *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians, 150(9), pp. 604–612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

Lucas, G. M. *et al.* (2014) 'Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV medicine association of the infectious diseases society of America', *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press, pp. e96–e138. doi: 10.1093/cid/ciu617.

Lundgren, J. D. *et al.* (2015) 'Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection', *New England Journal of Medicine*. Elsevier Ltd, 373(9), pp. 795–807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816.

Marschner, I. C. *et al.* (no date) *Use of Changes in Plasma Levels of Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA to Assess the Clinical Benefit of Antiretroviral Therapy*. Available at: <https://academic.oup.com/jid/article/177/1/40/855378> (Accessed: 22 October 2020).

Masnoon, N. *et al.* (2017) 'What is polypharmacy? A systematic review of definitions', *BMC Geriatrics*. BioMed Central Ltd., pp. 1–10. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.

Medapalli, R. K. *et al.* (2012) 'Comorbid diabetes and the risk of progressive chronic kidney disease in HIV-infected adults: Data from the veterans aging cohort study', *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. NIH Public Access, 60(4), pp. 393–399. doi: 10.1097/QAI.0b013e31825b70d9.

Monforte, A. d'Arminio *et al.* (2020) 'What do the changing patterns of comorbidity burden in people living with HIV mean for long-term management? Perspectives from European HIV cohorts', *HIV*

Medicine. John Wiley & Sons, Ltd, 21(S2), pp. 3–16. doi: 10.1111/HIV.12935.

Multimorbidity Technical Series on Safer Primary Care Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care (2016). Available at: <http://apps.who.int/bookorders>. (Accessed: 12 March 2021).

Myerson, M., Malvestutto, C. and Aberg, J. A. (2015) 'Management of lipid disorders in patients living with HIV', *Journal of Clinical Pharmacology*. Blackwell Publishing Inc., pp. 957–974. doi: 10.1002/jcph.473.

Nyamweya, S. *et al.* (2013) 'Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis', *Reviews in Medical Virology*. John Wiley & Sons, Ltd, 23(4), pp. 221–240. doi: 10.1002/rmv.1739.

Okeke, N. L. *et al.* (2016) 'Hypertension Among HIV-infected Patients in Clinical Care, 1996-2013', *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 63(2), pp. 242–248. doi: 10.1093/cid/ciw223.

Pan, W. (2001) 'Akaike's Information Criterion in Generalized Estimating Equations', *Biometrics*. John Wiley & Sons, Ltd, 57(1), pp. 120–125. doi: 10.1111/J.0006-341X.2001.00120.X.

Pantazis, N. *et al.* (2018) 'The HIV patient profile in 2013 and 2003: Results from the Greek AMACS cohort', *PLOS ONE*. Public Library of Science, 13(9), p. e0203601. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0203601.

Parekh, A. K. and Barton, M. B. (2010) 'The challenge of multiple comorbidity for the us health care system', *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, pp. 1303–1304. doi: 10.1001/jama.2010.381.

Parekh, A. K. and Goodman, R. A. (2013) 'The HHS Strategic Framework on Multiple Chronic Conditions: Genesis and Focus on Research', *Journal of Comorbidity*. SAGE Publications, 3(2), pp. 22–29. doi: 10.15256/joc.2013.3.20.

Petroll, A. E., Hare, C. B. and Pinkerton, S. D. (2008) 'The essentials of HIV: A review for nurses', *Journal of Infusion Nursing*. J Infus Nurs, pp. 228–235. doi: 10.1097/01.NAN.0000326831.82526.c4.

Plantier, J. C. *et al.* (2009) 'A new human immunodeficiency virus derived from gorillas', *Nature Medicine*. Nat Med, 15(8), pp. 871–872. doi: 10.1038/nm.2016.

'Plots' (2006) in *Modeling Longitudinal Data*. Springer New York, pp. 27–84. doi: 10.1007/0-387-28314-5_2.

Read, J. R. *et al.* (2017) 'Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis',

- Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V., 221, pp. 36–46. doi: 10.1016/j.jad.2017.06.009.
- Retroviridae - Reverse Transcribing DNA and RNA Viruses - Reverse Transcribing DNA and RNA Viruses (2011) - ICTV* (no date). Available at: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/reverse-transcribing-dna-and-rna-viruses-2011/w/rt_viruses/161/retroviridae (Accessed: 11 December 2020).
- Robertson, D. L. (2000) ‘HIV-1 Nomenclature Proposal’, *Science*. American Association for the Advancement of Science (AAAS), 288(5463), pp. 55d – 55. doi: 10.1126/science.288.5463.55d.
- Robins, J. M. and Rotnitzky, A. (1995) ‘Semiparametric efficiency in multivariate regression models with missing data’, *Journal of the American Statistical Association*, 90(429), pp. 122–129. doi: 10.1080/01621459.1995.10476494.
- Rodriguez-Penney, A. T. *et al.* (2013) ‘Co-morbidities in persons infected with HIV: Increased burden with older age and negative effects on health-related quality of life’, *AIDS Patient Care and STDs*.
- Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA, 27(1), pp. 5–16. doi: 10.1089/apc.2012.0329.
- ROTNITZKY, A. and JEWELL, N. P. (1990) ‘Hypothesis testing of regression parameters in semiparametric generalized linear models for cluster correlated data’, *Biometrika*. Oxford Academic, 77(3), pp. 485–497. doi: 10.1093/BIOMET/77.3.485.
- Royall, R. M. (1986) ‘The prediction approach to robust variance estimation in two-stage cluster sampling’, *Journal of the American Statistical Association*, 81(393), pp. 119–123. doi: 10.1080/01621459.1986.10478247.
- RUBIN, D. B. (1976) ‘Inference and missing data’, *Biometrika*. Oxford Academic, 63(3), pp. 581–592. doi: 10.1093/biomet/63.3.581.
- Salive, M. E. (2013) ‘Multimorbidity in Older Adults’, *Epidemiologic Reviews*. Oxford University Press, 35(1), pp. 75–83. doi: 10.1093/epirev/mxs009.
- Samji, H. *et al.* (2013) ‘Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada’, *PLoS ONE*. Edited by J. F. Okulicz. Public Library of Science, 8(12), p. e81355. doi: 10.1371/journal.pone.0081355.
- Seitz, R. (2016) ‘Human Immunodeficiency Virus (HIV)’, *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. S. Karger AG, 43(3), pp. 203–222. doi: 10.1159/000445852.
- Servoss, J. C. *et al.* (2006) ‘Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the Adult AIDS

Clinical Trial Group (1989-1999)', *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. J Acquir Immune Defic Syndr, 43(3), pp. 320–323. doi: 10.1097/01.qai.0000243054.58074.59.

Sharp, P. M. *et al.* (2001) 'The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: Where and when?', in *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Royal Society, pp. 867–876. doi: 10.1098/rstb.2001.0863.

Sharp, P. M. and Hahn, B. H. (2011) 'Origins of HIV and the AIDS pandemic', *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1(1). doi: 10.1101/cshperspect.a006841.

Shults, J. and Chaganty, N. R. (1998) 'Analysis of Serially Correlated Data Using Quasi-Least Squares', *Biometrics*. JSTOR, 54(4), p. 1622. doi: 10.2307/2533686.

Silverberg, M. J. *et al.* (2015) 'Cumulative incidence of cancer among persons with HIV in North America: A cohort study', *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians, 163(7), pp. 507–518. doi: 10.7326/M14-2768.

Smit, M. *et al.* (2015) 'Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: A modelling study', *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group, 15(7), pp. 810–818. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00056-0.

Smith, C. J. *et al.* (2014) 'Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A multicohort collaboration', *The Lancet*. Lancet Publishing Group, 384(9939), pp. 241–248. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60604-8.

Standards for HIV Clinical Care Standards for HIV Clinical Care Standards for HIV Clinical Care Standards for HIV Clinical Care in partnership with Setting higher medical standards (2007). Available at: www.bhiva.org (Accessed: 23 October 2020).

Tien, P. C. *et al.* (2012) 'Association of HIV infection with incident diabetes mellitus: impact of using hemoglobin A1C as a criterion for diabetes.', *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). J Acquir Immune Defic Syndr, 61(3), pp. 334–340. doi: 10.1097/QAI.0b013e31826bfc32.

Touloumi, G. *et al.* (2020) 'Cardiovascular risk factors in HIV infected individuals: Comparison with general adult control population in Greece', *PLoS ONE*. Public Library of Science, 15(3). doi: 10.1371/journal.pone.0230730.

Touloumi, G. and Hatzakis, A. (2000a) 'Natural history of HIV-1 infection', *Clinics in Dermatology*. Elsevier, pp. 389–399. doi: 10.1016/S0738-081X(99)00134-0.

- Touloumi, G. and Hatzakis, A. (2000b) *Natural History of HIV-1 Infection*.
- Tseng, A., Seet, J. and Phillips, E. J. (2015) 'The evolution of three decades of antiretroviral therapy: Challenges, triumphs and the promise of the future', *British Journal of Clinical Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd, 79(2), pp. 182–194. doi: 10.1111/bcp.12403.
- Uijen, A. and van de Lisdonk, E. (2008) 'Multimorbidity in primary care: Prevalence and trend over the last 20 years', *European Journal of General Practice*. Eur J Gen Pract, 14(SUPPL. 1), pp. 28–32. doi: 10.1080/13814780802436093.
- Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens* (no date). Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.15> (Accessed: 17 December 2020).
- Vella, S. *et al.* (2012) 'The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world', *AIDS*, 26(10), pp. 1231–1241. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835521a3.
- Violan, C. *et al.* (2014) 'Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies', *PLoS ONE*. Public Library of Science, 9(7). doi: 10.1371/journal.pone.0102149.
- Wang, M. (2014) 'Generalized Estimating Equations in Longitudinal Data Analysis: A Review and Recent Developments', *Advances in Statistics*. Hindawi Limited, 2014, pp. 1–11. doi: 10.1155/2014/303728.
- Wedderburn, R. W. M. (1974) *Quasi-likelihood functions, generalized linear models, and the Gauss-Newton method*, *Biometrika*. Available at: <https://academic.oup.com/biomet/article-abstract/61/3/439/249095> (Accessed: 3 March 2021).
- Wong, C. *et al.* (2018) 'Multimorbidity among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States', *Clinical Infectious Diseases*, 66(8), pp. 1230–1238. doi: 10.1093/cid/cix998.
- Zeger, S. L. and Liang, K.-Y. (1986) 'Longitudinal Data Analysis for Discrete and Continuous Outcomes', *Biometrics*. JSTOR, 42(1), p. 121. doi: 10.2307/2531248.
- Zou, G. Y. and Donner, A. (2013) 'Extension of the modified Poisson regression model to prospective studies with correlated binary data', *Statistical Methods in Medical Research*. SAGE PublicationsSage UK: London, England, 22(6), pp. 661–670. doi: 10.1177/0962280211427759.
- Αρχική - Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας* (no date). Available at: <https://eody.gov.gr/> (Accessed: 30 March 2021).

