

科技部補助專題研究計畫報告

人類免疫缺乏病毒感染和動脈硬化心血管疾病發生危險之性別 差異分析 (L03)

報告類別：精簡報告
計畫類別：個別型計畫
計畫編號：MOST 109-2629-B-039-001-
執行期間：109年08月01日至110年07月31日
執行單位：中國醫藥大學公共衛生學系

計畫主持人：陳培君
共同主持人：簡國龍

計畫參與人員：其他-兼任助理：莫之欣

本研究具有政策應用參考價值：否 是，建議提供機關衛生福利部
(勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關)
本研究具影響公共利益之重大發現：否 是

中華民國 110 年 10 月 31 日

中文摘要：研究背景與目的：國內外流行病學研究顯示人類免疫缺乏病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者有較高的心血管疾病發生危險，但是性別特定的分析研究尚未充分，HIV感染者以男性居多，若未區分性別分析，研究結果可能不見得適用於女性。本計畫分別探討男性、女性HIV感染和動脈硬化心血管疾病發生的關聯，以了解是否有性別差異。

研究方法：運用台灣疾病管制署愛滋病資料庫、全民健康保險資料(以下簡稱健保資料)、死因登錄檔建議一個回溯性世代研究。擷取2001年至2016年期間診斷的成人HIV感染個案，分別就男性、女性個案，以1:10無HIV感染對照組之選取是採相同的排除條件，並1:10比例配對生日、HIV感染診斷年月；兩組皆排除有心血管病史者。追蹤觀察至2017年底，以Cox涉險模型(Cox proportional hazard model)校正干擾因子，估計HIV感染和動脈硬化性心血管疾病(全部與心血管疾病子型，包括腦中風、冠狀動脈心臟病、周邊血管疾病)的關聯，以涉險比(hazard ratio, HR)和95%信賴區間(confidence interval, CI)作為估計值。

研究結果：在2001-2016期間，愛滋病通報資料檔中符合篩選條件者共26480人，男性佔比遠高於女性(94.9%對5.1%)；男、女性HIV感染者診斷時的平均年齡(標準差)分別為31.5歲(8.9歲)、34.3歲(10.6歲)。在追蹤期間，男、女性HIV感染者379人、23人發生動脈硬化心血管疾病。在男性中，控制人口學特性與心血管疾病危險因子後，相較於無HIV感染者，HIV感染者有較高的動脈硬化心血管疾病發生危險(HR 1.25, 95% CI 1.12-1.40)；在各類心血管疾病中，HIV感染與腦中風關聯較強(HR 1.55, 95% CI 1.35-1.78)。在女性中，控制人口學特性與心血管疾病危險因子後，相較於無HIV感染者，HIV感染者有較高的動脈硬化心血管疾病發生危險(HR 1.25, 95% CI 1.12-1.40)；在各類心血管疾病中，HIV感染與腦中風關聯較強(HR 1.55, 95% CI 1.35-1.78)。在女性中，控制人口學變數、心血管疾病危險因子後，HIV感染和動脈硬化心血管疾病之關聯未達統計顯著意義((HR 1.40, 95% CI 0.89-2.19)；細分血管子類型的分析顯示，在女性，HIV感染和周邊血管疾病似有較強關聯(HR 1.85, 95% CI 0.98-3.49)。進一步控制女性生殖、生育相關危險因子並未影響結果。

結論：本計畫結果顯示，HIV感染和心血管疾病的關聯有性別差異。在男性，HIV感染和全體動脈硬化心血管疾病有關，尤其和腦中風關聯較強。在女性，HIV感染和周邊血管疾病似有較強關聯。

中文關鍵詞：人類免疫缺乏病毒感染；動脈硬化性心血管疾病；腦中風；性別差異

英文摘要：Background and purpose: Epidemiological evidence has shown an association between human immunodeficiency virus (HIV) infection and increased risk of developing cardiovascular events, but few studies have focused on sex-specific analysis on this issue. Results of studies conducted in people living with HIV infection overall may not apply to female patients because men account for a large portion of people living with HIV infection. Therefore, we

investigated the association between HIV infection and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in men and women separately.

Methods: We conducted a retrospective cohort study using the HIV notification datasets linked to National Health Insurance (NHI) claims data and national death registry of Taiwan. Adults diagnosed with HIV infection during 2001 to 2016 were identified. A non-HIV comparison group was randomly selected from all NHI beneficiaries without HIV infection and matched on birth date and date of HIV diagnosis by 1:10 ratio for men and women separately. All study subjects were followed up until the end of 2017 to ascertain the new cases of ASCVD including stroke, ischemic heart disease and peripheral artery disease. Cox proportional hazard models were used to estimate the hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for developing ASCVD in association with HIV infection.

Results: A total of 26480 subjects with HIV infection were identified; 94.9% of them were female subjects. Mean (standard deviation) age at diagnosis was 34.5 (8.9) years for men and 34.3 (10.6) years for women. During the follow-up period, 379 male patients and 23 female patients developed ASCVD. Among men, after controlling for demographics and cardiovascular risk factors, patients with HIV infection were at elevated risk of developing ASCVD (HR 1.25, 95% CI 1.12-1.40), as compared with subjects in the non-HIV comparison group. Among types of ASCVD, the HRs for stroke was greatest (HR 1.55, 95% CI 1.35-1.78). Among women, the HR for developing ASCVD associated with HIV infection was 1.40, but the association was not statistically significant (95% CI 0.89-2.19). Type-specific analysis showed that the HR was greatest for peripheral artery disease (HR 1.85, 95% CI 0.98-3.49) among women. Additionally adjusted for women reproductive factors did not change the result materially.

Conclusions: This study suggested sex differences in the association between HIV infection and risk of ASCVD. Among men, HIV infection was associated with increased risk of ASCVD, particularly stroke, but among women, the association seems stronger for peripheral artery disease in the analysis for type of ASCVD.

英文關鍵詞： human immunodeficiency virus infection; atherosclerotic cardiovascular disease; stroke; sex differences

中文摘要

研究背景與目的：國內外流行病學研究顯示人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者有較高的心血管疾病發生危險，但是性別特定的分析研究尚未充分，HIV 感染者以男性居多，若未區分性別分析，研究結果可能不見得適用於女性。本計畫分別探討男性、女性 HIV 感染和動脈硬化心血管疾病發生的關聯，以了解是否有性別差異。

研究方法：運用台灣疾病管制署愛滋病資料庫、全民健康保險資料(以下簡稱健保資料)、死因登錄檔建議一個回溯性世代研究。擷取 2001 年至 2016 年期間診斷的成人 HIV 感染個案，分別就男性、女性個案，以 1:10 無 HIV 感染對照組之選取是採相同的排除條件，並 1:10 比例配對生日、HIV 感染診斷年月；兩組皆排除有心血管病史者。追蹤觀察至 2017 年底，以 Cox 涉險模型(Cox proportional hazard model)校正干擾因子，估計 HIV 感染和動脈硬化性心血管疾病(全部與心血管疾病子型，包括腦中風、冠狀動脈心臟病、周邊血管疾病)的關聯，以涉險比(hazard ratio, HR)和 95% 信賴區間(confidence interval, CI)作為估計值。

研究結果：在 2001-2016 期間，愛滋病通報資料檔中符合篩選條件者共 26480 人，男性佔比遠高於女性(94.9% 對 5.1%)；男、女性 HIV 感染者診斷時的平均年齡(標準差)分別為 31.5 歲(8.9 歲)、34.3 歲(10.6 歲)。在追蹤期間，男、女性 HIV 感染者 379 人、23 人發生動脈硬化心血管疾病。在男性中，控制人口學特性與心血管疾病危險因子後，相較於無 HIV 感染者，HIV 感染者有較高的動脈硬化心血管疾病發生危險(HR 1.25, 95% CI 1.12-1.40)；在各類心血管疾病中，HIV 感染與腦中風關聯較強(HR 1.55, 95% CI 1.35-1.78)。在女性中，控制人口學特性與心血管疾病危險因子後，相較於無 HIV 感染者，HIV 感染者有較高的動脈硬化心血管疾病發生危險(HR 1.25, 95% CI 1.12-1.40)；在各類心血管疾病中，HIV 感染與腦中風關聯較強(HR 1.55, 95% CI 1.35-1.78)。在女性中，控制人口學變數、心血管疾病危險因子後，HIV 感染和動脈硬化心血管疾病之關聯未達統計顯著意義((HR 1.40, 95% CI 0.89-2.19)；細分血管子類型的分析顯示，在女性，HIV 感染和周邊血管疾病似有較強關聯(HR 1.85, 95% CI 0.98-3.49)。進一步控制女性生殖、生育相關危險因子並未影響結果。

結論：本計畫結果顯示，HIV 感染和心血管疾病的關聯有性別差異。在男性，HIV 感染和全體動脈硬化心血管疾病有關，尤其和腦中風關聯較強。在女性，HIV 感染和周邊血管疾病似有較強關聯。

關鍵詞：人類免疫缺乏病毒感染；動脈硬化性心血管疾病；腦中風；性別差異

Abstract

Background and purpose: Epidemiological evidence has shown an association between human immunodeficiency virus (HIV) infection and increased risk of developing cardiovascular events, but few studies have focused on sex-specific analysis on this issue. Results of studies conducted in people living with HIV infection overall may not apply to female patients because men account for a large portion of people living with HIV infection. Therefore, we investigated the association between HIV infection and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in men and women separately.

Methods: We conducted a retrospective cohort study using the HIV notification datasets linked to National Health Insurance (NHI) claims data and national death registry of Taiwan. Adults diagnosed with HIV infection during 2001 to 2016 were identified. A non-HIV comparison group was randomly selected from all NHI beneficiaries without HIV infection and matched on birth date and date of HIV diagnosis by 1:10 ratio for men and women separately. All study subjects were followed up until the end of 2017 to ascertain the new cases of ASCVD including stroke, ischemic heart disease and peripheral artery disease. Cox proportional hazard models were used to estimate the hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for developing ASCVD in association with HIV infection.

Results: A total of 26480 subjects with HIV infection were identified; 94.9% of them were female subjects. Mean (standard deviation) age at diagnosis was 34.5 (8.9) years for men and 34.3 (10.6) years for women. During the follow-up period, 379 male patients and 23 female patients developed ASCVD. Among men, after controlling for demographics and cardiovascular risk factors, patients with HIV infection were at elevated risk of developing ASCVD (HR 1.25, 95% CI 1.12-1.40), as compared with subjects in the non-HIV comparison group. Among types of ASCVD, the HRs for stroke was greatest (HR 1.55, 95% CI 1.35-1.78). Among women, the HR for developing ASCVD associated with HIV infection was 1.40, but the association was not statistically significant (95% CI 0.89-2.19). Type-specific analysis showed that the HR was greatest for peripheral artery disease (HR 1.85, 95% CI 0.98-3.49). Additionally adjusted for women reproductive factors did not change the result materially.

Conclusions: This study suggested sex differences in the association between HIV infection and risk of ASCVD. Among men, HIV infection was associated with increased risk of ASCVD, particularly with stroke, but among women, the association

seems stronger for peripheral artery disease.

Key words: human immunodeficiency virus infection; atherosclerotic cardiovascular disease; stroke; sex differences

研究目的與研究對象特性之簡要說明:

1. 研究目的：區分男性、女性，探討 HIV 感染和發生動脈硬化心血管疾病(冠狀動脈心臟病、腦中風、周邊血管疾病)的關聯，以了解是否有性別差異，並特別考量女性心血管疾病危險因子的可能干擾效應。
2. 男性、女性 HIV 感染者之人口學特性與共病分布：在 2001-2016 期間，愛滋病通報資料檔共有 31385 位愛滋病感染者之通報紀錄，最後符合篩選條件共 26480 人，男性佔比遠高於女性(94.9%對 5.1%) (Figure 1)。此比例與國去台灣文獻結果相近¹，但國外文獻則結果較不一致，HIV 病人的女性佔比高於我們所觀察到的比例。例如，運用美國健康資料庫探討 HIV 與心血管疾病的研​​究顯示，HIV 患者中，女性佔比為 19%²。歐洲、美國與澳洲的跨國 HIV 陽性前瞻性世代研究(D:A:D study)顯示 HIV 感染者中，女性佔 26%³。

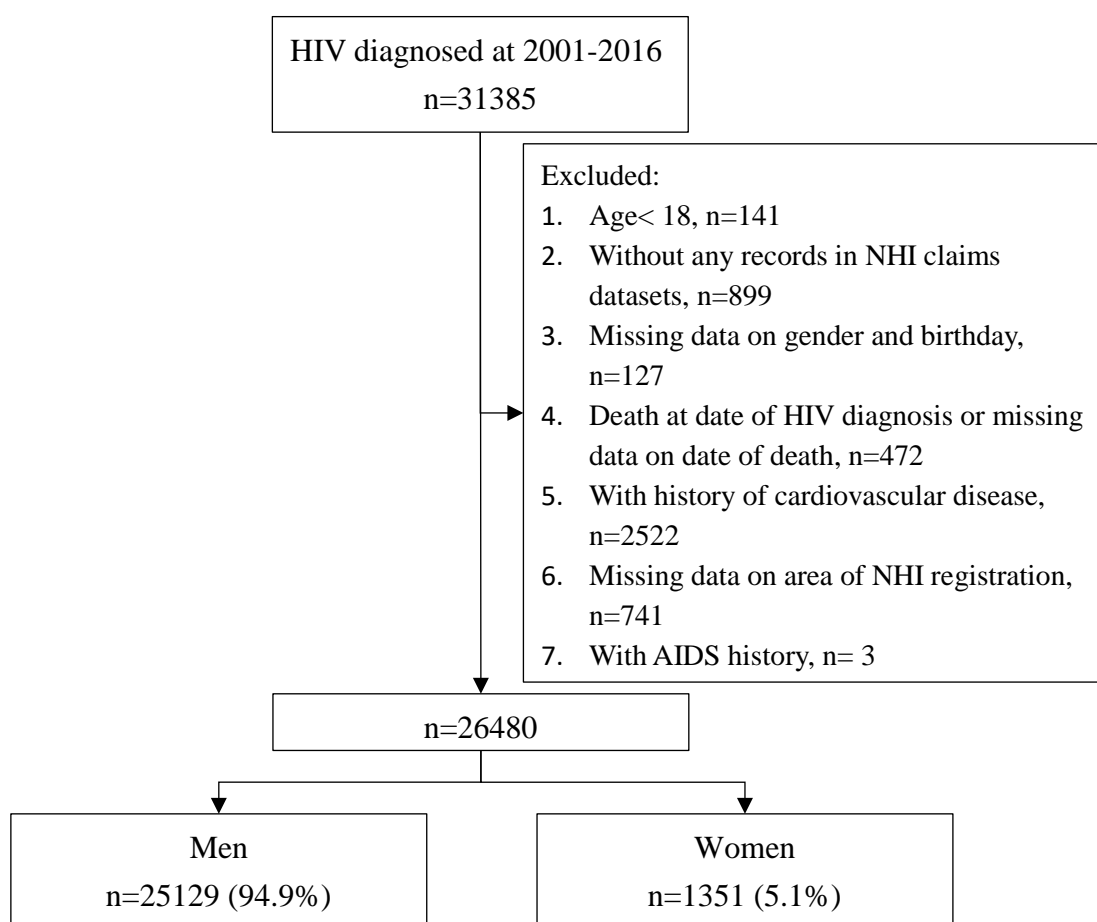


Figure 1. Selection of study subjects

Abbreviations: AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus; NHI, National Health insurance program;

在 HIV 感染者中，男性診斷時的平均年齡為 31.5 歲(標準差 8.9 歲)，女性診斷的平均年齡為 34.3 歲(標準差 10.6 歲)。男性和女性 HIV 感染者之人口學特性略有不同：雖然兩性感染者之居住地都是北部者比例最高，東部最低，但相較於男性 HIV 感染者，女性 HIV 感染者居住於北部的比例明顯較低(51.4%比 46.0%)、居住於都市化程度較高地區(第 1 級)之比例較低(14.6%比 5.8%)。男性、女性 HIV 感染者在追蹤期間，出現 AIDS 診斷之比例分別為 44.3%、43.2%，從 HIV 診斷至 AIDS 發生之平均時間分別為 2.1 年、3.2 年(標準差為 3.0、3.5 年)。值得注意的是，男性 HIV 個案通報數於 2005-2006 明顯增加，18.6% 男性 HIV 感染者之診斷年為 2005-2006，女性則是超過半數個案之診斷年為 2005-2008 期間(女性個案診斷年為 2005-2006、2007-2008 分別佔 43.5%、15.5%)。

Table 1. Demographics and HIV-specific variables reported to the notification system by patients with HIV infection

	Men		Women		Standardized mean difference
	(n=25129)		(n=1351)		
	n	%	n	%	
Year of HIV diagnosis					
2001-2002	1193	4.75	60	4.44	0.015
2003-2004	1885	7.50	118	8.73	0.045
2005-2006	4674	18.6	587	43.5	0.558
2007-2008	2876	11.4	210	15.5	0.120
2009-2010	2906	11.6	100	7.40	0.142
2011-2012	3590	14.3	103	7.62	0.215
2013-2014	3891	15.5	77	5.70	0.322
2015-2016	4114	16.4	96	7.11	0.291
Diagnosis with AIDS	11119	44.3	584	43.2	0.021
Mean AIDS during follow-up period, year (SD)	2.05	(3.00)	3.22	(3.48)	
Geographic region of residential area					
Northern	12910	51.4	621	46.0	0.108
Central	4486	17.9	267	19.8	0.049
Southern	7018	27.9	428	31.7	0.082
Eastern	715	2.85	35	2.59	0.016
Urbanization level of residential area					
1	3669	14.6	78	5.77	0.295
2	2945	11.7	271	20.1	0.230
3	12491	49.7	596	44.1	0.112
4	6024	24.0	406	30.1	0.137

Abbreviations: AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus; SD, standard deviation.

109年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：陳培君		計畫編號：109-2629-B-039-001-			
計畫名稱：人類免疫缺乏病毒感染和動脈硬化心血管疾病發生危險之性別差異分析 (L03)					
成果項目		量化	單位	質化 (說明：各成果項目請附佐證資料或細項說明，如期刊名稱、年份、卷期、起訖頁數、證號...等)	
國內	學術性論文	期刊論文	0	篇	
		研討會論文	0		
		專書	0	本	
		專書論文	0	章	
		技術報告	0	篇	
		其他	0	篇	
國外	學術性論文	期刊論文	1	篇	一篇期刊論文撰寫中
		研討會論文	0		
		專書	0	本	
		專書論文	0	章	
		技術報告	0	篇	
		其他	0	篇	
參與計畫人力	本國籍	大專生	0	人次	
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士級研究人員	0		
		專任人員	0		
	非本國籍	大專生	0		
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士級研究人員	0		
		專任人員	0		
其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)					