

Metabolik Sağlığın HIV Sürecindeki Yönetimi

Prof. Dr. İlkay Karaoğlu
Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Enfeksiyon Hast. ve Kl. Mik.
AD

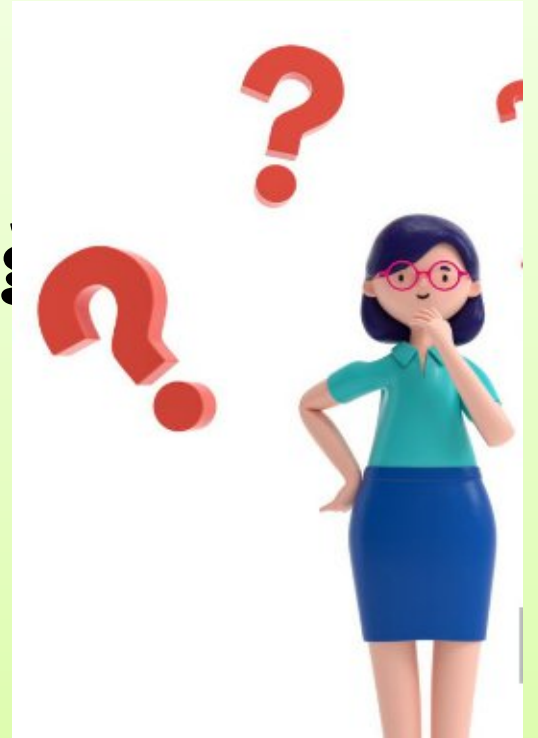


HIV

**Metabolik
Sağlık**

HIV enfeksiyonu olan bireylerde metabolik sağlık sorunları sıktır
Metabolik sağlık sorunlarının takibi önemlidir

Neden Metabolik Sa



Oxidative phosphorylation HIV-1 infection: impacts on cellular metabolism and immune function

Rodriguez Rodriguez, Trinisia Fortune, Esha
Paltiel Weinstein, Aislinn M. Keane, Jesse

2024

HIV-1 enfeksiyonu
oksidatif fosforilasyonu
bozar

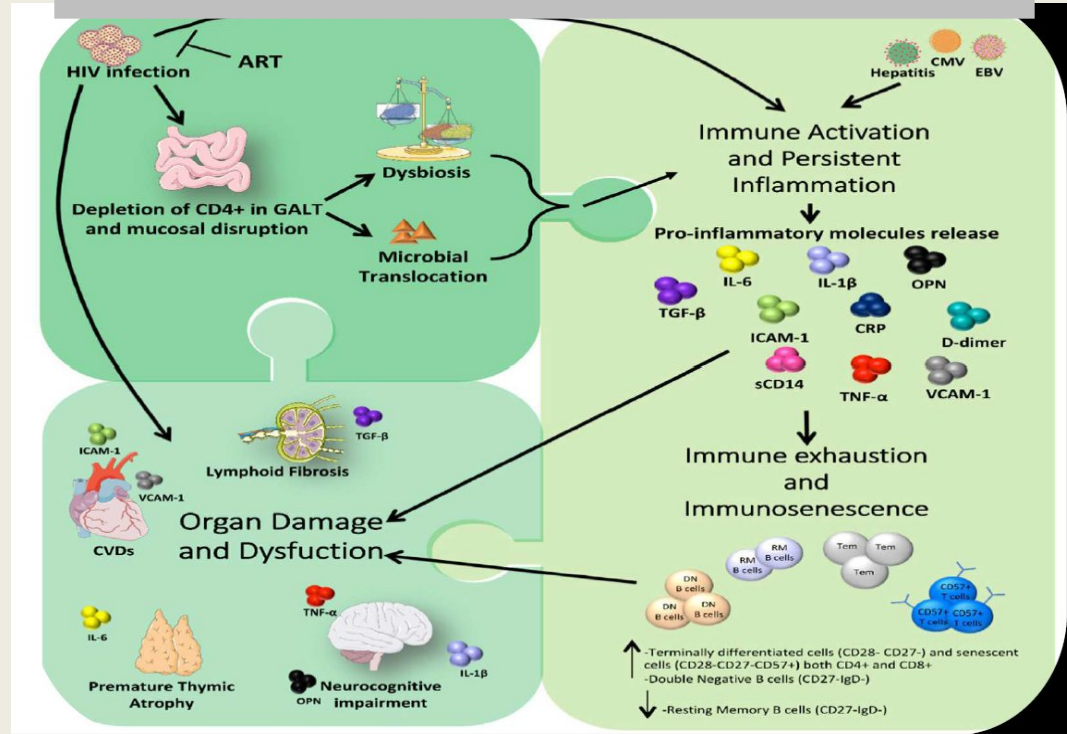
Glikolizi ve yağ asidi
sentezini teşvik
ederek

Viral replikasyonu
kolaylaştırır

Hücrel enerji
üretimi önemli yolu
HIV-1 arasında
karmaşık bir ilişki

GIS, hem erken hem de kronik evrelerde kritik bir hedeftir. Bağırsakla ilişkili lenfoid dokunun (GALT) CD4 açısından zengin yapısı onu savunmasız hale getirir.

Erken dönemde büyük CD4+ kaybı bariyeri bozar ve lipopolisakkarit (LPS) gibi mikrobiyal ürünlerin dolaşıma taşınmasına izin verir
bu "mikrobiyal translokasyon" kronik bağışıklık aktivasyonunu ve inflamasyonu tetikler
ART periferik CD4 sayılarını geri kazandırsa da, GALT hasarı genellikle eksik kalır ve bariyer işlev bozukluğu devam edebilir



Patofizyoloji

1. **HIV Enfeksiyonunda Metabolik Disregölasyon:**
 - HIV enfeksiyonu, virolojik olarak baskılanmış bireylerde bile **kronik sistemik inflamasyona** ve **bağışıklık aktivasyonuna** neden olur
 - Bu kalıcı inflamasyon durumu **insülin direncini** teşvik eder
 - **Dislipidemi ve yağ dokusu disfonksiyonu karaciğer yağlanması** katkıda bulunan faktörlerdir
 - ART sorunu daha da kötüleştirir
 - Erken nesil ajanlar, özellikle timidin analogları (örn. stavudin),
 - mitokondriyal toksisite ve
 - lipodistrofi ile ilişkilendirilir ve
 - metabolik işlev bozukluğunu şiddetlendirir
 - İntegraz inhibitörleri gibi daha yeni ajanlar bile bazı kohortlarda **kilo alımıyla** ilişkilendirilmiştir



- Metabolik sendrom
- Tip 2 Diabetes Mellitus
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Kardiyovasküler hastalık
- Yağlı karaciğer
- Gastrointestinal problemler
- Polikistik over sendromu
- İnfertilite/hipogonadizm
- Uyku apne sendromu
- Osteoartrit

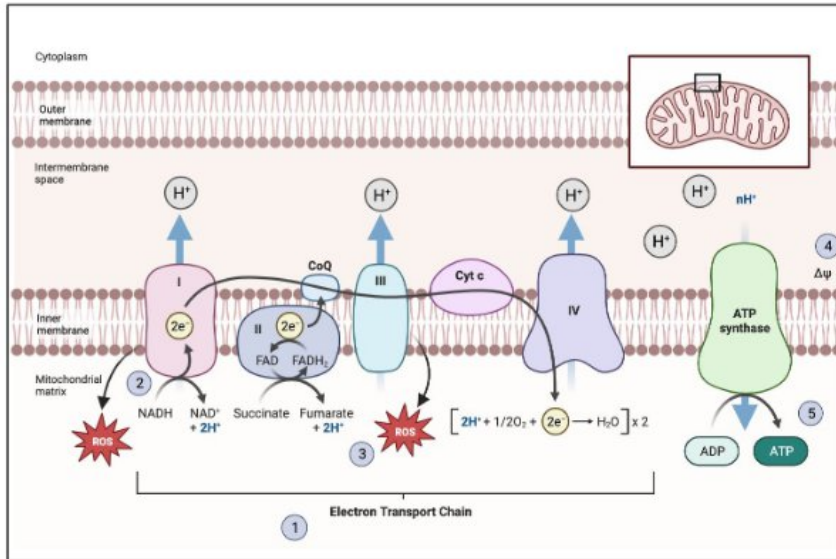


Kardiyovasküler Hastalık

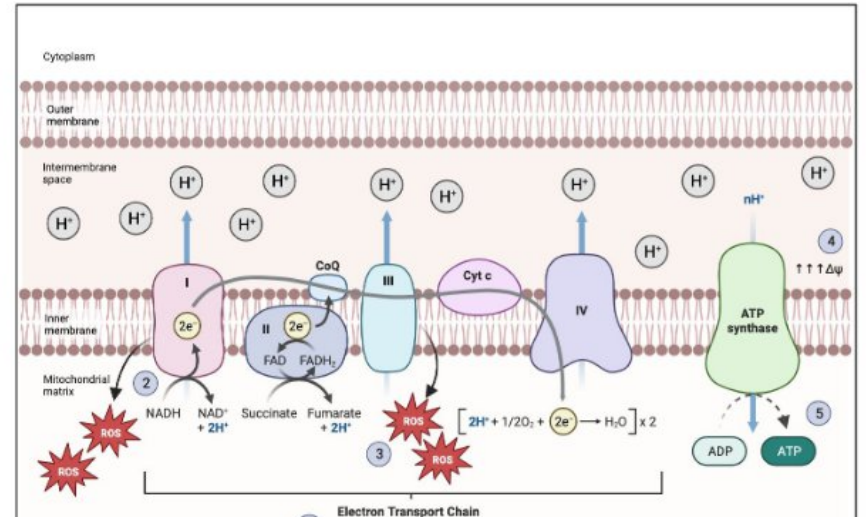
Oxidative phosphorylation in HIV-1 infection: impacts on cellular metabolism and immune function

Natalia Rodriguez Rodriguez, Trinisia Fortune, Esha Hegde, Matthew Paltiel Weinstein, Aislinn M. Keane, Jesse F. Mangold

Baseline



HIV-1 infection



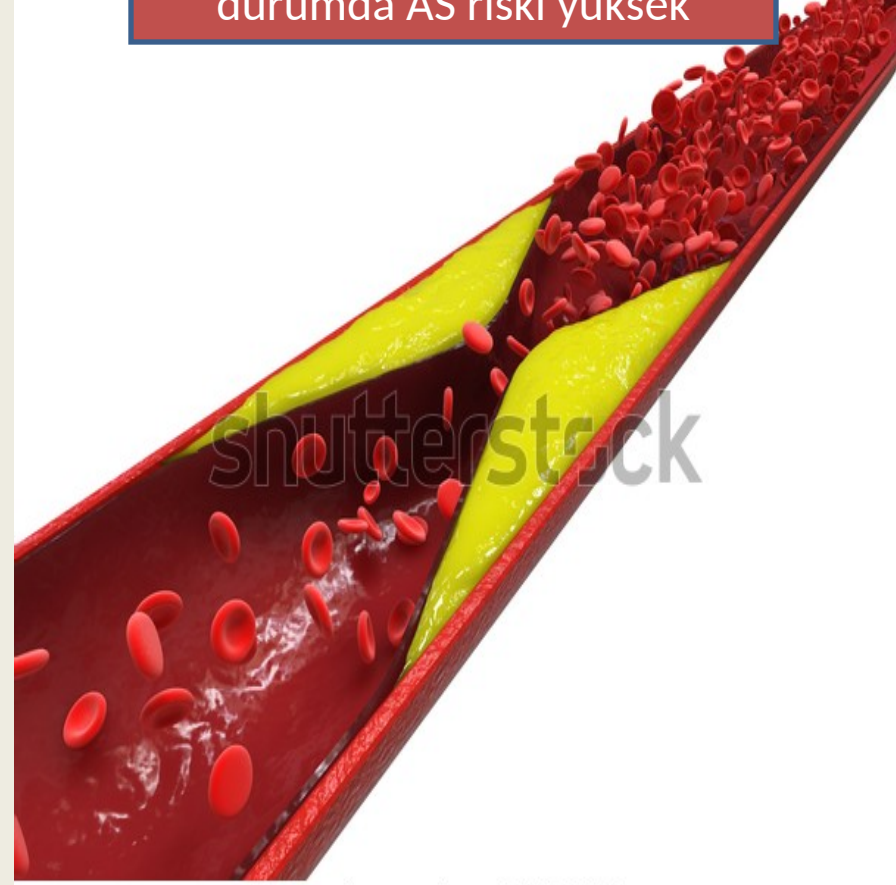
- Enhanced OxPhos Function:** Enhanced transcription levels of OxPhos genes indicate increased oxidative phosphorylation activity, reflective of heightened cellular metabolic demand.
- Increased Electron Transport:** Enhanced electron flow through complexes I-IV, augmenting proton pumping efficiency and intensifying the proton gradient.
- Uncontrolled ROS Production:** Increase in ROS production, exceeding the control capacity of cellular antioxidants, leading to oxidative stress.
- Increased Mitochondrial Membrane Potential:** HIV-1 infection disrupts the mitochondrial membrane potential, which can lead to a loss of cellular viability and promote apoptosis.
- Enhanced ATP Production:** Due to the impaired function of the electron transport chain, the efficiency of ATP synthase is reduced, resulting in lower ATP production.



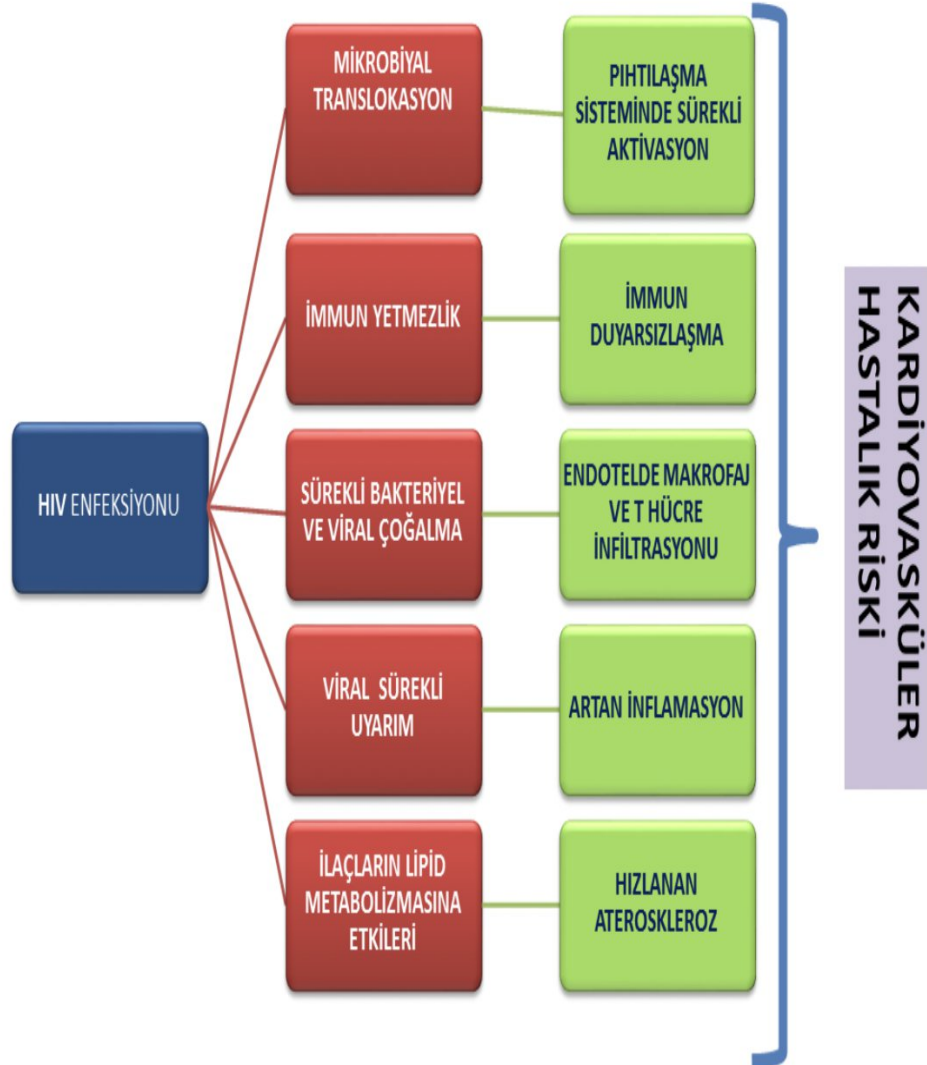
HIV(+) Bireylerde Vasküler Endotel Disfonksiyon

- Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişimindeki ilk patofizyolojik olaylardan biri olarak kabul edilmektedir.
- **Artan ROS üretimi ve oksidatif stres, azalmış nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı ve bunu takip eden endotel disfonksiyonu** ile bağlantılı olarak, HIV ve ART sonrasında vasküler endotelyumu etkileyen ortak altta yatan mekanizmalar olarak ortaya çıkmıştır.

LDL düşük dahi olsa damar duvarı kompaktlığı değişmiş durumda AS riski yüksek



HIV(+) Bireylerde KVH Riski Artmıştır



- HIV enfeksiyonu, **ciddi viremi**, **belirgin immun yetmezlik**, **ilaçlara bağlı toksisite** ve **damar endotelinde hasar** ve **karotid arter intimasında kalınlaşma** gibi olumsuzluklara neden olabilmektedir.

Türkiye'deki HİYK'lerde Kardiyovasküler Hastalık

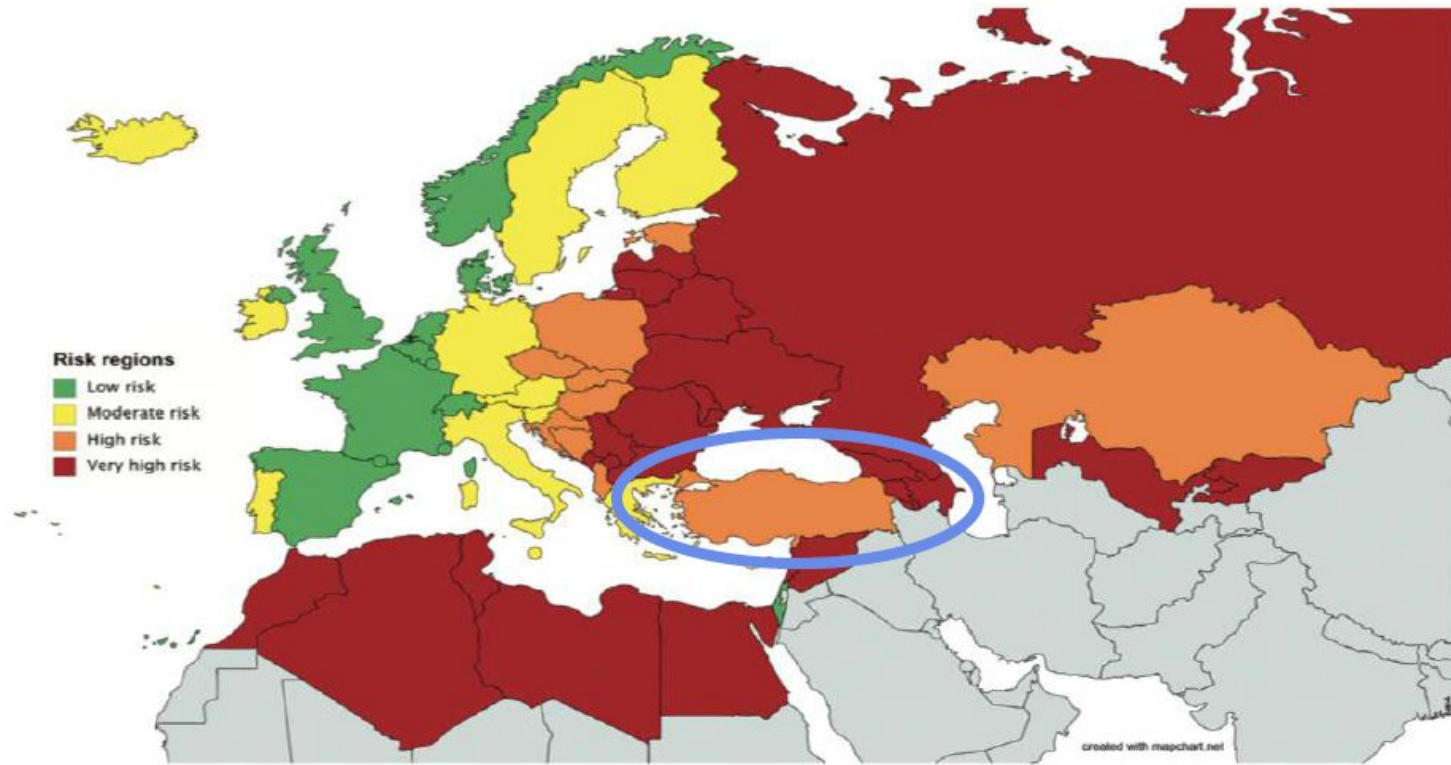


Figure 2 Risk regions based on standardised cardiovascular disease mortality rates. Countries were grouped into four risk regions according to their most recently reported WHO age- and sex-standardized overall CVD mortality rates per 100,000 population (ICD chapters 9, I00-I99). The four groupings were: low risk (<100 CVD deaths per 100,000), moderate risk (100 to <150 CVD deaths per 100,000), high risk (150 to <300 CVD deaths per 100,000), and very high risk (≥ 300 CVD deaths per 100,000).

HIV(+) Bireylerde KVH Riski Artmıştır

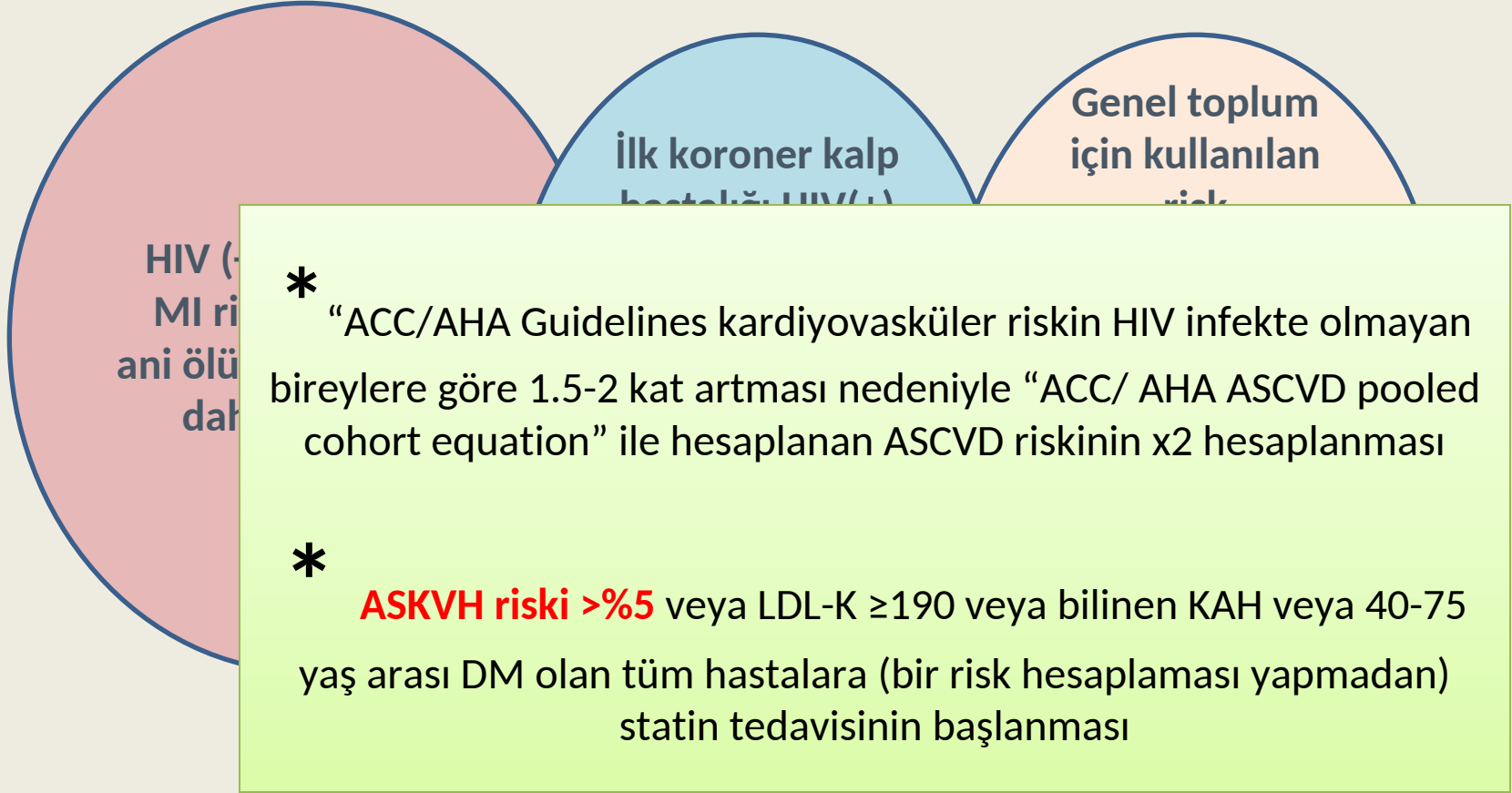
HIV (+) bireylerde
MI riski 1,5-2 kat
ani ölüm riski 4,5 kat
daha fazladır.

İlk koroner kalp
hastalığı HIV(+)
bireylerde 50
yaş civarında
görölürken, bu
genel toplumda
64 yaş
civarındadır.

Genel toplum
için kullanılan
risk
değerlendirme
algoritmaları HIV
ile enfekte
toplumdaki riski,
var olandan
daha düşük
göstermektedir.



HIV(+) Bireylerde KVH Riski Artmıştır



Prevalence of Cardiovascular Disease and Comparison of Risk Category Predictions of Systemic Coronary Risk Evaluation Score-2 and 4 Other Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools Among People Living with Human Immunodeficiency Virus in Türkiye

ABSTRACT

Background: Cardiovascular disease (CVD) is a major cause of mortality among people living with HIV (PLWH). We aimed to assess the prevalence of diagnosed CVD and the risk of CVD among PLWH using 5 different tools.

Methods: This retrospective, cross-sectional study was conducted in 20 tertiary centers in Türkiye between October 2021 and March 2022, among 1425 PLWH aged 40–75 years. About 82.7% were male, with a median age of 51. Web-based tools for each score were used for CVD risk calculations.

Results: Of 1425 PLWH enrolled, 10.8% had confirmed CVD, and 1132 had their risk scores evaluated. Of those participants, 42.8% had a higher risk of CVD (10-year risk of atherosclerotic CVD risk score (ASCVD) above 7.5%), and according to the European Society of Cardiology systemic coronary risk evaluation 2 (SCORE2), 71.7% had a high- to very high-

ORIGINAL INVESTIGATION

Elif Tükenmez Tigen¹
Deniz Gökengin¹
Hülya Özkan Özdemir¹
Halis Akalin⁴
Bülent Kaya⁵
Aydın Deveci¹
Asuman İnan⁷
Dilara İnan⁷
Adalet Altunsoy⁶
Ayşe Serra Özel¹⁰
İlkay Karaoğlu¹¹
Haluk Eraksoy¹²
Tuna Demirdal¹³
Taner Yıldırım¹⁴
Serhat Birengel¹⁵
Ayşe İnci¹⁶
Arzu Nalbirtir¹⁷

- Çok merkezli kesitsel çalışma, 2019-2021
- 20 merkez, 1425 hasta, %82.7 erkek, >40 yaş, ortalama yaş 51
- %10.6 tanılı KVD
- Ortanca CD4+ = 661 /µL

Lipid düşürücü ajan için uygun kişiler

- ESC--> %75.3
- AHA--> %47.1

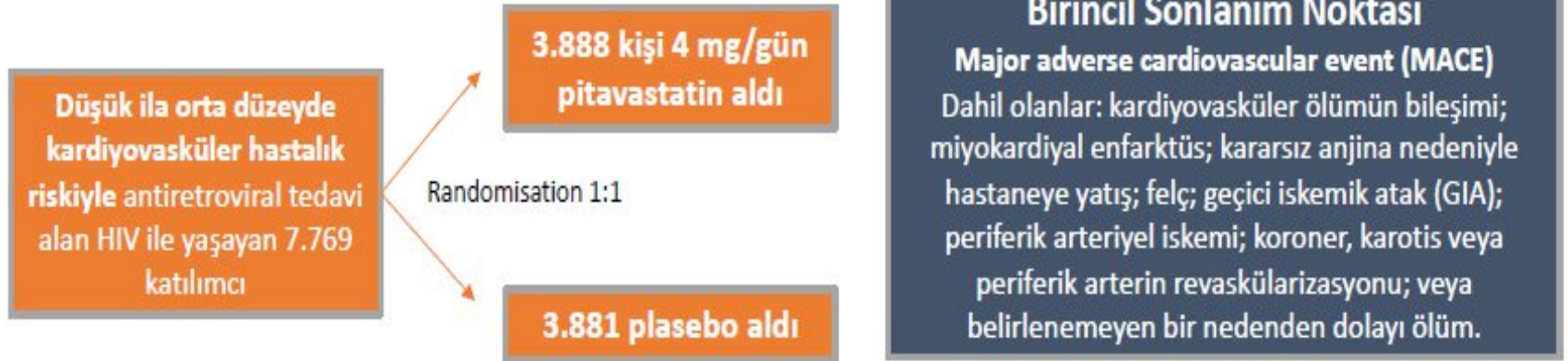
Table 1. Baseline Characteristics of People Living with HIV at Enrollment

Age, years, median (IQR)	51 (45-58)
Male, sex (%)	1178 (82.7)
Smoking (current smoker) (%)	651 (45.7)
Alcohol use (1-7 or >7 drinks/week) (%)	411 (28.9)
IV non-prescription drug use (%)	35 (2.5)
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	258 (18.3)
Diabetes mellitus (%)	242 (17)
Hypertension (%)	420 (29.5)
Hypercholesterolemia (%)	498 (34.9)
Family history of premature cardiovascular disease (%)	102 (7.2)
Family history of CVD in parents (%)	310 (21.1)
Years since HIV diagnosis, median (IQR)	5.0 (2.0-9.0)
Cumulative months of ART use, median (IQR)	41.5 (20.8-69.3)
• Protease inhibitors	41 (26-70)
• Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	37 (24-56)
• Other antiretrovirals	
Nadir CD4+ cell count, cells/µL, median (IQR)	318 (168-480)
Nadir CD4 <200 cells/µL (%)	424 (29.8)
Current CD4+ cell count, cells/µL, median (IQR)	696 (479-920)
Current viral load, <200 copies/mL (%)	1345 (94.4)

ART, antiretroviral therapy; CVD, cardiovascular disease; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range.

REPRIEVE Çalışması

HIV ile yaşayan insanlar arasında kalp hastalıklarını önlemeye yönelik bir stratejiyi test eden ilk büyük ölçekli klinik çalışma



Dahil Etme Kriterleri

- HIV tanısı
- Yaş 40 ila 75
- Düşük ila orta şiddette kardiyovasküler hastalık:
- Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji 2013 Havuzlanmış Kohort Denklemi risk hesaplayıcısı
- LDL kolesterol için %15'e varan risk (desilitre başına ≥ 70 mg) [litre başına 1,81 mmol])
- Belirli eşik değerlerin altındaki LDL kolesterol seviyeleri

Ana İkincil Sonlanım Noktaları

MACE bileşimleri ve herhangi bir nedene bağlı ölüm, LDL ve HDL olmayan kolesterol ve güvenlik profili

KVH, kardiyovasküler hastalık; HIV, insan bağışıklık yetersizliği virüsü; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; MACE, majör olumsuz kardiyak olay; MI, miyokard enfarktüsü; HDL olmayan, yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein; GIA, geçici iskemik atak.

Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99.



Baseline ART Rejimi ve Süresi^{1,2}

		Pitavastatin (N=3888)	Placebo (N=3881)	Total (N=7769)	High Income (N=4095)	Latin America and Caribbean (N=1423)	S. East/East Asia (N=590)	South Asia (N=504)	Sub-Saharan Africa (N=1157)
Total ART use (years)	<5	847 (22%)	857 (22%)	1704 (22%)	675 (16%)	490 (34%)	55 (9%)	143 (28%)	341 (29%)
	5-10	1190 (31%)	1118 (29%)	2308 (30%)	1115 (27%)	462 (32%)	123 (21%)	205 (41%)	403 (35%)
	10+	1851 (48%)	1904 (49%)	3755 (48%)	2303 (56%)	471 (33%)	412 (70%)	156 (31%)	413 (36%)
Entry ART regimen class	NRTI + NNRTI	1843 (47%)	1826 (47%)	3669 (47%)	996 (24%)	815 (57%)	466 (79%)	410 (81%)	982 (85%)
	NRTI + INSTI	998 (26%)	993 (26%)	1991 (26%)	1875 (46%)	85 (6%)	3 (1%)	3 (1%)	25 (2%)
	NRTI + PI	728 (19%)	708 (18%)	1436 (18%)	674 (16%)	442 (31%)	105 (18%)	82 (16%)	133 (11%)
	NRTI-sparing	95 (2%)	108 (3%)	203 (3%)	164 (4%)	18 (1%)	9 (2%)	9 (2%)	3 (0%)
	Other NRTI-containing	224 (6%)	246 (6%)	470 (6%)	386 (9%)	63 (4%)	7 (1%)	0 (0%)	14 (1%)
Entry ART regimen duration (years)	<1	1128 (29%)	1133 (29%)	2261 (29%)	1441 (35%)	414 (29%)	251 (43%)	64 (13%)	91 (8%)
	1-3	1134 (29%)	1150 (30%)	2284 (29%)	1277 (31%)	415 (29%)	165 (28%)	128 (25%)	299 (26%)
	3-5	611 (16%)	628 (16%)	1239 (16%)	472 (12%)	231 (16%)	61 (10%)	103 (20%)	372 (32%)
	5+	1015 (26%)	970 (25%)	1985 (26%)	905 (22%)	363 (26%)	113 (19%)	209 (41%)	395 (34%)

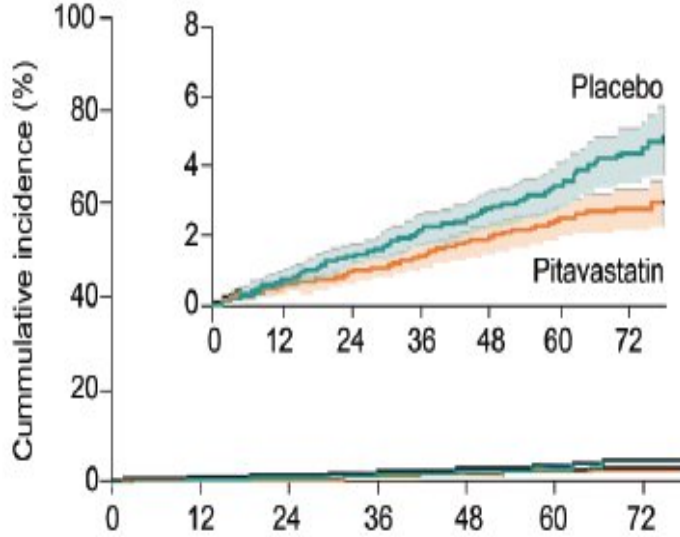
Adapted from Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99 (Supplementary material).

ART, antiretroviral therapy.

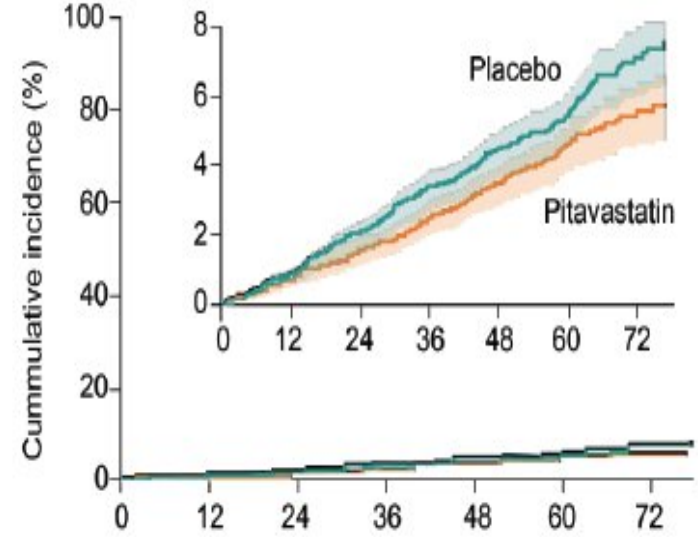
1. Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99 (Supplementary material). 2. Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99.

Primer ve Sekonder Sonlanım Noktaları

First MACE



First MACE or Death



Majör kardiyovasküler olay (kardiyovasküler nedenli ölüm, miyokard infarktüsü, kararsız anjina nedenli hastane yatışı, inme ve geçici iskemik atak) insidansı pitavastatin grubunda 4.81/1000 hasta-yılı iken plasebo grubunda 7.32/1000 hasta-yılı olarak görülmüştür.

Ara analiz, pitavastatinin plaseboya kıyasla majör kardiyovasküler olay gelişme riskini %35 azalttığı. Bu çalışma ile HIV ile yaşayan, güncel kılavuzlara göre statin tedavisi endikasyonu olmayan bireylerde pitavastatin tedavisinin, **LDLkolesterol düşürücü etkisinden bağımsız olarak, majör kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir**

The trial was stopped early for efficacy after a median follow-up of 5.1 years (interquartile range, 4.3 to 5.9).

The incidence of a major adverse cardiovascular event was 4.81 per 1000 person-years in the pitavastatin group and 7.32 per 1000 person-years in the placebo group (hazard ratio, 0.65; 95% confidence interval [CI], 0.48 to 0.90; $P = 0.002$)

CI, confidence interval; MACE, major adverse cardiac event.

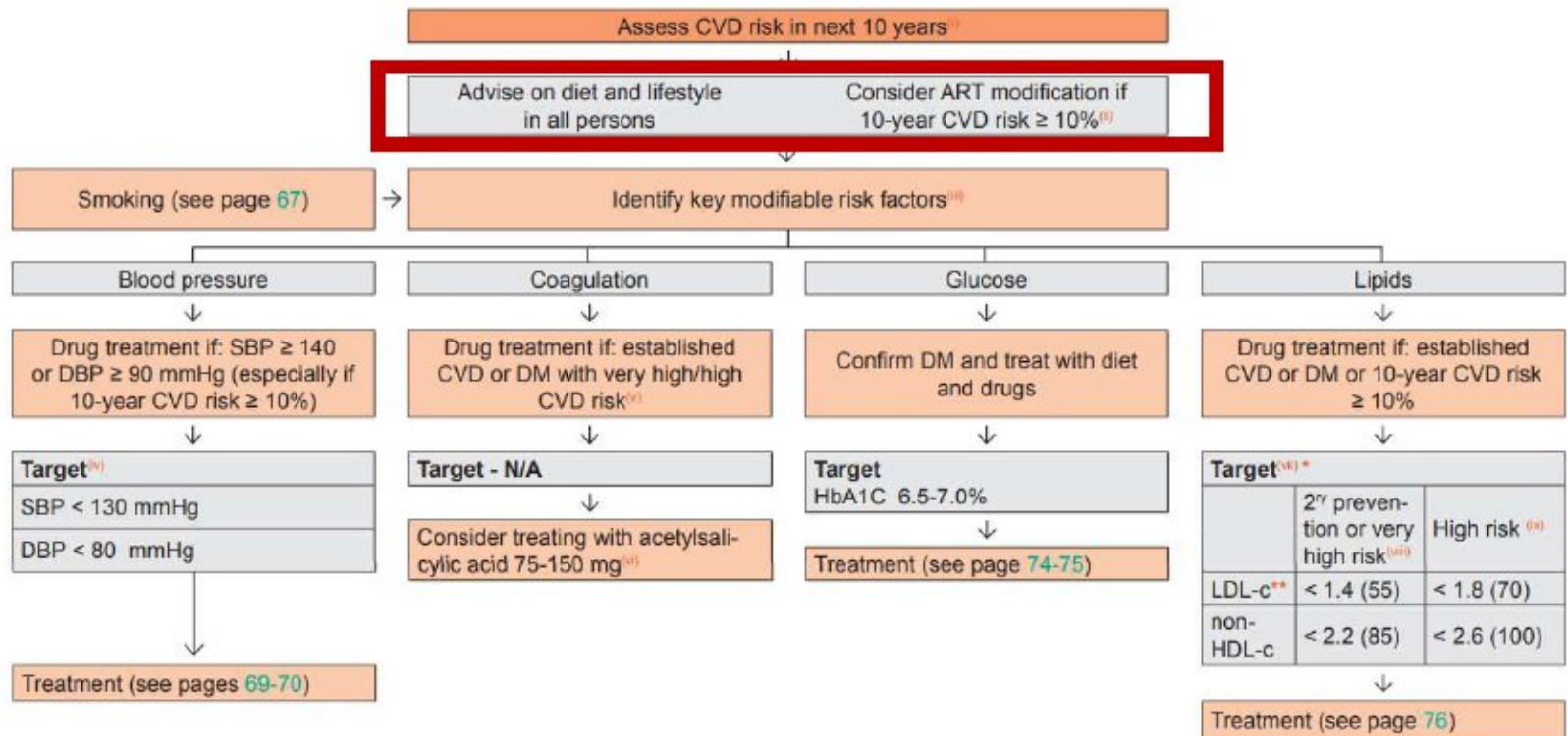
Adapted from Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99.

BHIVA

- REPRIEVE çalışmasının sonuçlarına dayanarak
- 40 yaş ve üzerinde HIV ile yaşayan tüm bireylere lipid seviyelerinden ve KVD risk düzeyinden bağımsız olarak statin tedavisinin başlanması, 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski %5 ve üzerinde olan bireylerin statin tedavisi için önceliklendirilmesi vurgulanmıştır.
- Tedavi için ilk seçenek pitavastatin 4 mg/gün alternatif olarak atorvastatin 20 mg/gün önerilmiştir

EACS

Prevention of Cardiovascular Disease (CVD)



* Fasting or non-fasting samples may be used

** and $\geq 50\%$ reduction from

DHHS Güncellemesi – 27 Şubat 2024

Date: February 27, 2024

Source ClinicalInfo

The Department of Health and Human Services Guidelines Panel for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV (the Panel) has developed recommendations for the use of statin therapy in people with HIV, in collaboration with representatives from the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), and the HIV Medicine Association.

With continuous antiretroviral therapy (ART) and viral suppression, most people with HIV achieve a life expectancy close to that of people without HIV. However, there remains a mortality gap primarily due to cardiovascular disease and cancer. REPRIEVE, a large randomized controlled trial among people with HIV aged 40 to 75 years who were receiving ART and had low-to-intermediate risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), showed that when compared to placebo, pitavastatin 4 mg daily was associated with a 35% reduction in major adverse cardiovascular events over a median follow-up duration of 5 years. The recommendations below are endorsed by the organizations listed above.

For people with HIV who have low-to-intermediate (<20%) 10-year ASCVD risk estimates:

- Age 40–75 years
 - When 10-year ASCVD risk estimates are 5 to <20%, the Panel recommends initiating at least moderate intensity statin therapy **(AI)**.
 - Recommended options for moderate intensity statin therapy include:
 - Pitavastatin 4mg once daily **(AI)**
 - Atorvastatin 20mg once daily **(AII)**
 - Rosuvastatin 10mg once daily **(AII)**

HIV ile yaşıyan bireylerde yeni öneri

2025 Güncelleme ESC/EAS Kılavuzu

Tavsiye	A	B
Statin tedavisi, tahmini kardiyovasküler riskve LDL düzeylerine bakılmaksızın, kardiyovasküler olay riskini azaltmak için ≥ 40 yaş HIYB’de birincil korunma amacıyla önerilmektedir; statin seçimi olası ilaç etkileşimlerine göre yapılmalıdır	1	B

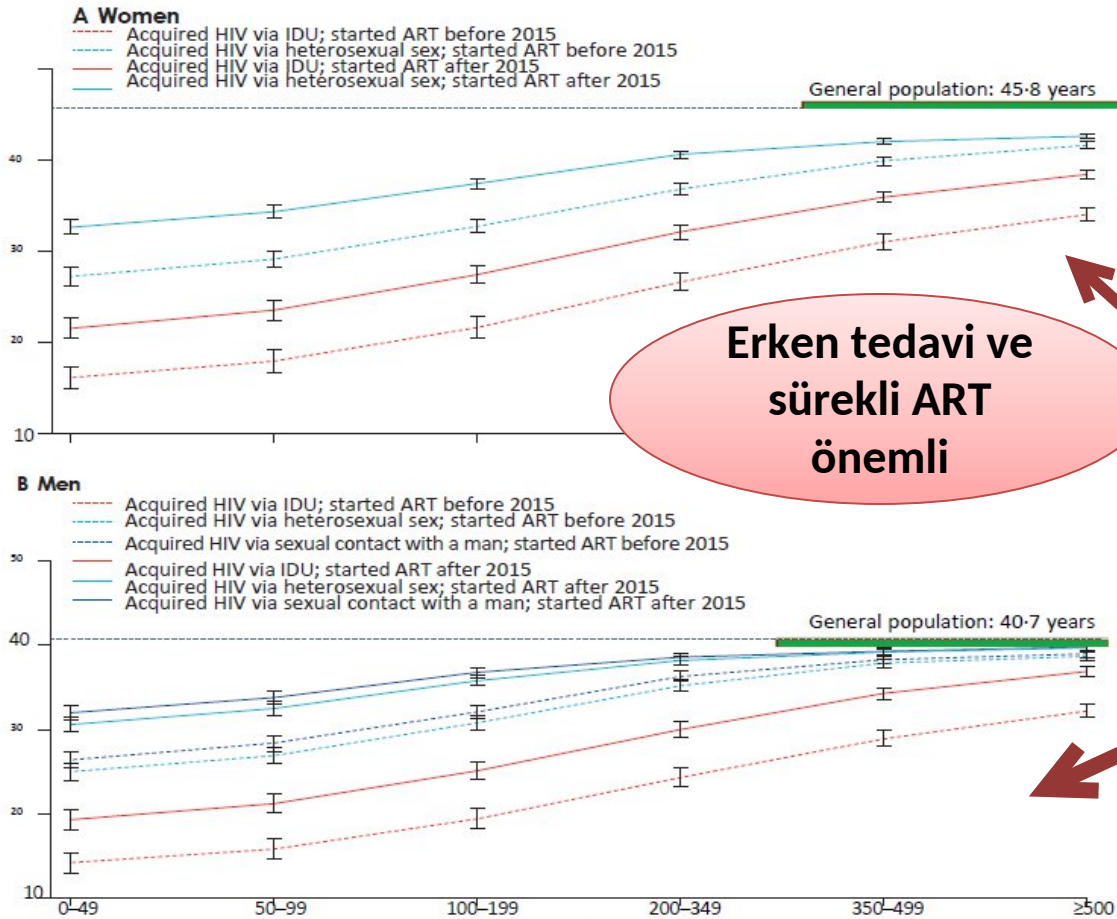
2025 Focused Update
Of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the
management of dyslipidaemias

Ana Mesaj

- * HIV, ASKVH riskini ciddi artıran bir faktördür
- * Geleneksel risk tahmini araçları kullanılarak, HIV'deki KV riski hafife alınmaktadır-Yüksek risk
- * LDL veya tahmini riskten bağımsız olarak **≥40 yaş** tüm sağlıklı bireylerde statin tedavisi başlanmalıdır.
- * Statin seçimi olası ilaç etkileşimlerine göre yapılmalıdır
- * Bu bir paradigma değişimidir, HIV pozitifliği statin kararını yönlendirmektedir



- **Obezite**
- **Metabolik Sendrom**



Erken tedavi ve
sürekli ART
önemli

Yüksek CD4 sayısına sahip,
uzun süreli ART alanlar için
tahmini yaşam beklentisi,
ART'nin ne zaman
başlandığına bakılmaksızın
genel popülasyondakinden
yalnızca birkaç yıl daha
düşük

HİVB de Yaşam Süresi?

Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies

Adam Trickey, Caroline A. Sabin, Geer Burkholder, Heidi Crane, Antonella d'Arminio Monforte, Matthias Egger, M. John Gill, Sophie Grabar, Jodie L. Guest, Inma Jarrin, Fiona C. Lampe, Niels Obel, Juliana M. Reyes, Christoph Stephan, Timothy R. Sterling, Ramon Teira, Giota Touloumi, Jan-Christien Wassuth, Ferdinand Wit, Linda Wittkop, Robert Zangerle, Michael J. Silverberg, Amy Justice, Jonathan A. C. Sterne

Summary

Background The life expectancy of people with HIV taking antiretroviral therapy (ART) has increased substantially over the past 25 years. Most previous studies of life expectancy were based on data from the first few years after starting ART, when mortality is highest. However, many people with HIV have been successfully treated with ART for many years, and up-to-date prognosis data are needed. We aimed to estimate life expectancy in adults with HIV on ART for at least 1 year in Europe and North America from 2015 onwards.



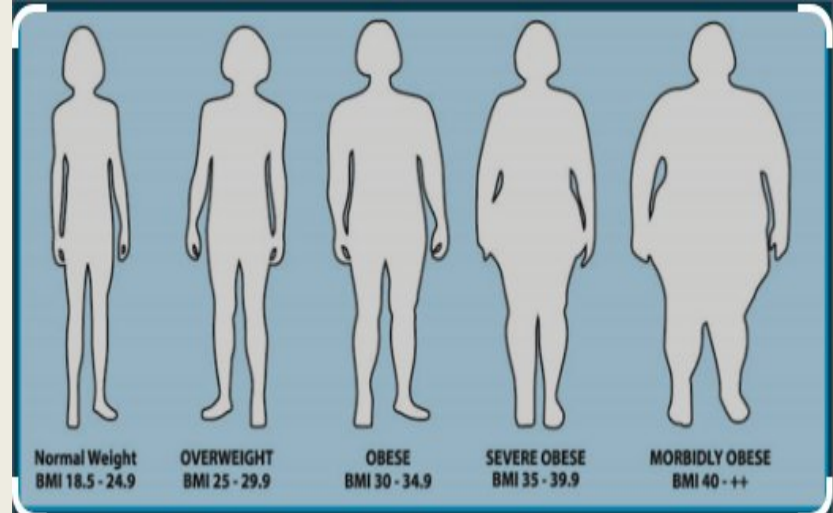
Lancet HIV 2023; 3(1): e295-314
Published Online
March 20, 2023
[https://doi.org/10.1016/S2666-3641\(23\)00028-0](https://doi.org/10.1016/S2666-3641(23)00028-0)
See Comment page e275

Antiretroviral Terapinin (ART) viral yük baskılamasındaki etkinliğine rağmen, HIV-1 enfeksiyonu kronik inflamasyon devam eder

- Latent rezervuar- HIV persistansı ve Kronik inflamasyon
- Kronik inflamasyon artmış komorbidite riski ile ilişkili
- **HIV ile Yaşayan Kişilerde Obezite, Kalıcı İmmün Aktivasyona ve Enflamasyona Katkı Sağlayarak KVH Riskini ve Mortalitesini Artırır**
- BMI ile sirküle inflamasyon biyomarker düzeyleri arasındaki ilişkiyi anlamamanın, HIV ile yaşayan kişilerde KVH mortalite riskini öngörmek açısından önemli sonuçları olabilir

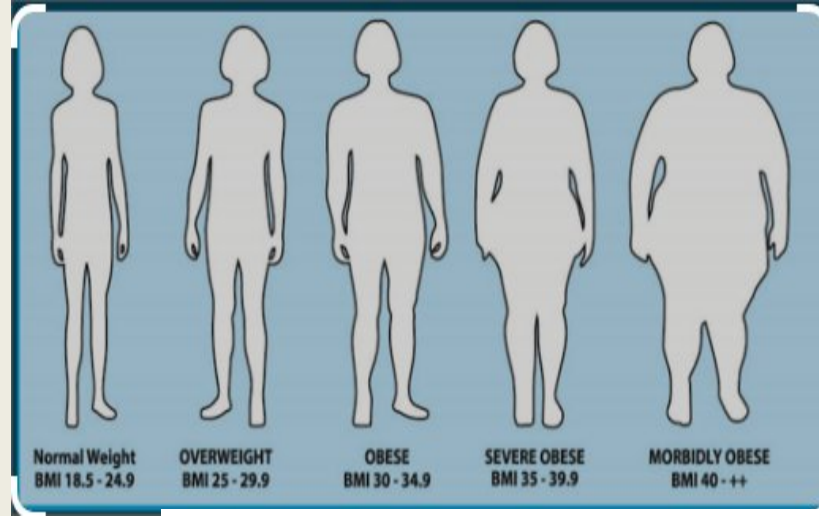
HIV, Kilo Artışı, Obezite

- HIV ile yaşayan hastaların %51'i fazla kilolu veya obez
- **Risk faktörleri: multifaktöriyel & HIV ilişkili- Geleneksel**
- İlaçlar (ART, psikotropik)
- Lipodistrofi
- Sağlıksız beslenme
- Uyku düzensizlikleri
- Fiziksel inaktivite
- **«return to health»**



«Abdominal Obezite»

- Kostaların alt sınırı ile iliak çıkıntısının üst sınırının ortası
- Bel çevresi;
 - Erkeklerde ≥ 94 cm
 - Kadınlarda ≥ 80 cm
- VKİ > 30 kg/m² ise bel ölçümü gerekmemekte



- **Metabolik sendrom**
- Tip 2 Diabetes Mellitus
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Kardiyovasküler hastalık
- **Yağlı karaciğer**
- Gastrointestinal problemler
- Polikistik over sendromu
- İnfertilite/hipogonadizm
- Uyku apne sendromu
- Osteoartrit

Metabolik sendrom nedir?

- **İnsülin direnciyle** başlayan;
 - Abdominal obezite
 - Glukoz intoleransı veya diabetes mellitus
 - Dislipidemi
 - Hipertansiyon
 - Koroner arter hastalığı

Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes mellitus veya
 - Bozulmuş glukoz toleransı veya
 - İnsülin direnci
- ve

Metabolik sendrom nedir?

- **İnsülin direnciyle** başlayan;

- Abdominal obezite
- Glukoz intoleransı veya diabetes mellitus
- Dislipid

- Hiperta
- Korone

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya anti-hipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)*

Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes mellitus veya
 - Bozulmuş glukoz toleransı veya
 - İnsülin direnci
- ve

SYSTEMATIC REVIEW

Open Access



Burden of metabolic syndrome in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis

Deondara Trachunthong¹ , Mathuros Tipayamongkholgul^{2*} , Suchintana Chumseng³, Worrayot Darasawang⁴ and Kanitta Bundhamcharoen⁵

2000 - 2023 MetS ve HIV ile ilgili metaanaliz, 102 çalışma

78.700 HYB **MetS'nin yaygınlığı %25,3,**

ART kullananlarda %25,6 ve tedavisiz olgularda %18,5 idi.

Beş çalışmadan hesaplanan birleştirilmiş **MetS insidansı 100 kişi-yıl başına 9,19 idi.**

2024



HHS Public Access

Author manuscript

HIV Med. Author manuscript; available in PMC 2018 November 01.

Published in final edited form as:

HIV Med. 2017 November ; 18(10): 724–735. doi:10.1111/hiv.12516.

High Burden of Metabolic Comorbidities in a Citywide Cohort of HIV Outpatients: Evolving Health Care Needs of People Aging with HIV in Washington, DC

ME Levy¹, AE Greenberg¹, R Hart², L Powers Happ¹, C Hadigan³, and A Castel¹ for the DC Cohort Executive Committee*

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, Milken Institute School of Public Health at the George Washington University, Washington, DC

2018

HYB prospektif kohort çalışması, HIV maruziyet yılı ort 12 yıl, 7018 hasta, ortalama yaş 50, >%50 siyahi

Metabolik komorbiditelerin yaygınlığını değerlendirilmiş

Hipertansiyon %50, diyabet%13, dislipidemi %48, obezite %35

HYB metabolik komorbiditeler yaygın ve kardiyovasküler risk çok yüksek



The NEW ENG
JOURNAL of Medicine

JOURNAL ARTICLE

ORIGINAL ARTICLE

Dolutegravir plus Tenofovir to Treat

Authors: Willem D.F. Venter, F.C.P. (SA) 
M.B., Ch.B., Dip. HIV Man. (SA) 
Masebole Masenya, M.B., Ch.B. 
[Affiliations](#)

Final 192-Week Efficacy and Safety Results of the ADVANCE Trial, Comparing 3 First-line Antiretroviral Regimens

[Simiso Sokhela](#) , [Willem D F Venter](#)  , [Bronwyn Bosch](#) , [Joana Woods](#) , [Kaitlyn McCann](#) ,
[Godspower Akpomemie](#) , [Nomathemba Chandiwana](#) , [Nkuli Mashabane](#) , [Angela Tembo](#) ,
[Bryony Simmons](#) ... [Show more](#)

- Final Week 192 results from the ADVANCE trial: First-line TAF/FTC+DTG, TDF/FTC+DTG vs TDF/FTC/EFV
- Çalışma, 48, 96 ve 144. haftalarda, virolojik baskılanma açısından, tüm kollarda mükemmel güvenlik
- 192. haftaya uzatılmasının ardından, kilo alımının daha uzun süreli takibi değerlendirilebildi.
- Güney Afrika'daki 1053 tedavi NAİF, TAF / FTC + DTG, TDF / FTC + DTG veya TDF / FTC / EFV'ye randomizyon



ORIGINAL ARTICLE

Dolutegravir plus Two Dose Tenofovir to Treat HIV

Authors: Willem D.F. Venter, F.C.P. (SA), Ph.D. , Mic M.B., Ch.B., Dip. HIV Man. (SA) , Lee Fairlie, M.B., Masebole Masenya, M.B., Ch.B. , Celicia Serenata, I Affiliations

JOURNAL ARTICLE

Final 192-Week Efficacy and Safety Results of the ADVANCE Trial, Comparing 3 First-line Antiretroviral Regimens

Simiso Sokhela , Willem D F Venter , Bronwyn Bosch , Joana Woods , Kaitlyn McCann , Godspower Akpomiemie , Nomathemba Chandiwana , Nkuli Mashabane , Angela Tembo , Bryony Simmons ... [Show more](#)

Treatment Arm	TAF/FTC+DTG N=351	TDF/FTC+DTG N=351	TDF/FTC/EFV N=351
HIV RNA<50, ITT	62%	58%	50%
HIV RNA, on treatment	96%	98%	99%
Weight gain	+8.9kg	+5.8kg	+3.3kg
% Clinical Obesity	29%	21%	15%
% Obesity: Women	43%	27%	20%
Bone fractures	N=5	N=4	N=5
Grade 3-4 Renal	N=1	N=2	N=3
Grade 3-4 Cardiac	N=1	N=0	N=0
Grade 3-4 Diabetes	N=0	N=1	N=0
Grade 3-4 Adverse birth outcomes	N=4	N=1	N=1

EACS 2024- Kilo Alımı ve Obezite Sonuçları

NNRTIs									
EFV	Rash		Hepatitis				Neuropsychiatric events including: depression, sleep disturbance, headache		Dyslipidaemia, Gynaecomastia
ETV	Rash								
NVP	Rash*		Hepatitis*						*Systemic hypersensitivity (CD4 count and gender dependent)
RPV	Rash		Hepatitis			↓ eGFR ^(K)	Depression, Sleep disturbance, Headache		
DOR							Sleep disturbance, Headache		
PIs									
ATV ^(K)			Hyperbilirubinaemia, Jaundice, Cholelithiasis			↓ eGFR, Nephrolithiasis			Dyslipidaemia
DRV ^(K)	Rash	Nausea and Diarrhoea ^(K)		IHD		Nephrolithiasis			Dyslipidaemia
LPV ^(K)				IHD		↓ eGFR			Dyslipidaemia
INSTI									
RAL		Nausea			Myopathy, Rhabdomyolysis		Sleep disturbance, Headache		Weight gain
DTG	Rash	Nausea				↓ eGFR ^(K)	Sleep disturbance, Headache		Weight gain
EVG/c		Nausea, Diarrhoea				↓ eGFR ^(K)	Sleep disturbance, Headache		Weight gain
BIC						↓ eGFR ^(K)	Sleep disturbance, Headache		Weight gain
CAB	Injection site reactions ^(K)						Sleep disturbance, Headache		Pyrexia ^(K)

CAB hariç tüm INSTI için (RAL, DTG, BIC, EVG/c) – gözlenen kilo artışı ve

- Tüm PI'lar (ATV, DRV, LPV) için gözlenen dislipidemi Metabolik advers olay altında belirtilmiştir



- **HEPATOSTEATOZ**

HIV ileyaşlanma: Mortalitenin Değişen Yüzü

ABD'de HYB'in %50'si >50y üzerindedir

Mortality in PWH by Cause of Death in the First Yr After Diagnosis³

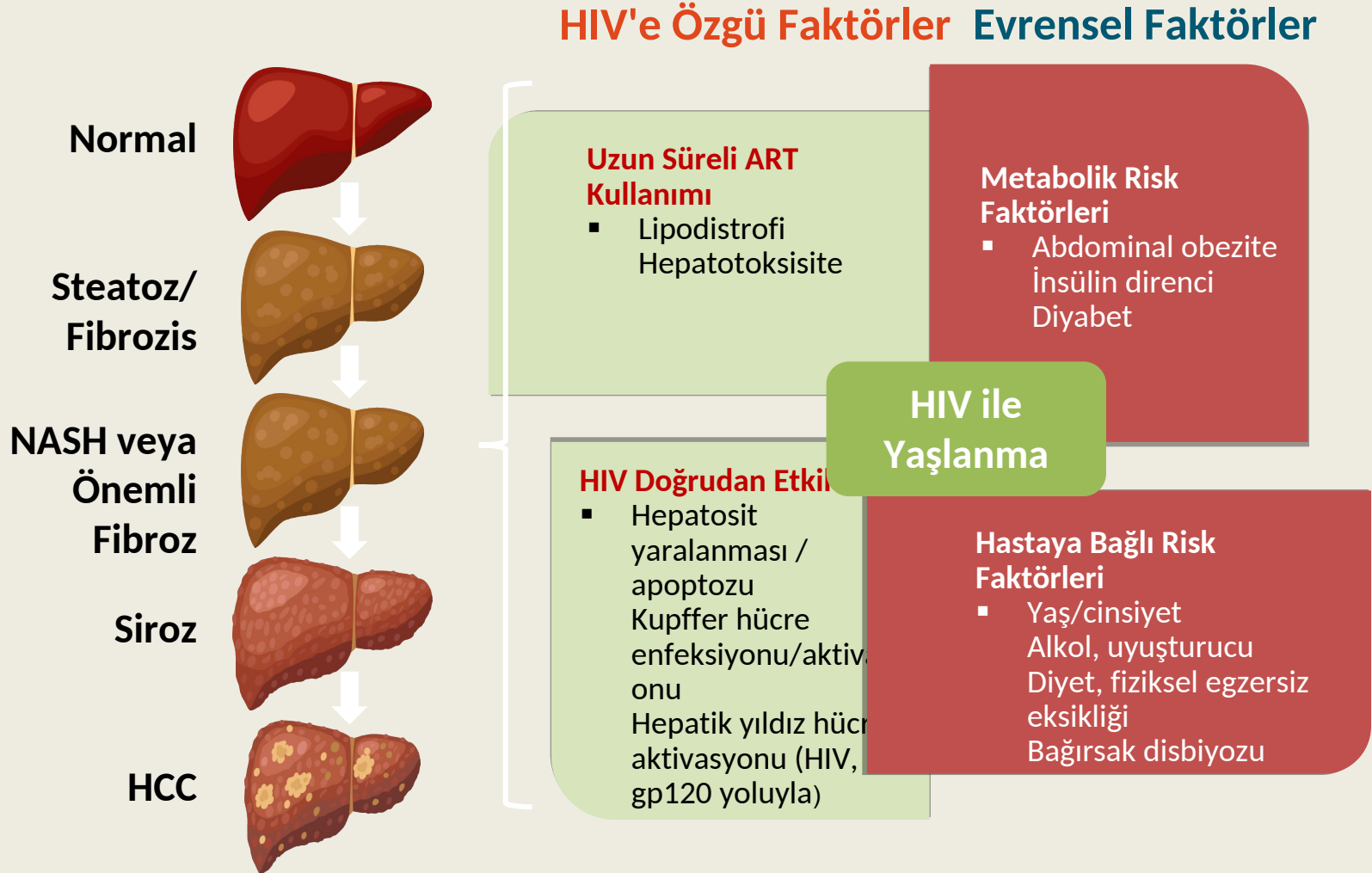
Patients	Mortality Rate per 10,000 Person-Yr (95% CI)	Observed Deaths (n)	Expected Deaths (n)	Standardized Mortality Ratio (95% CI)
People diagnosed with HIV	72 965			
All-cause mortality	413 (399-428)	3014	124	24.3 (23.4-25.2)
Non-AIDS deaths	102 (94.6-109)	742	121	6.1 (5.7-6.6)
Non-AIDS infections	21.9 (18.8-25.6)	160	4	40.0 (34.0-46.7)
Non-AIDS cancers	14.9 (12.4-18.0)	109	36	3.0 (2.5-3.7)
CVD and stroke	20.8 (17.8-24.4)	152	28	5.4 (4.6-6.4)
▪ Liver disease	11.0 (8.8-13.7)	80	8	10.0 (7.9-12.4)
Accident	3.4 (2.3-5.1)	25	12	2.1 (1.3-3.1)
Suicide	5.2 (3.8-7.1)	38	8	4.8 (3.4-6.5)
Substance abuse	3.8 (2.6-5.6)	28	7	4.0 (2.7-5.8)
Other	20.6 (17.5-24.1)	150	18	8.3 (7.1-9.8)

Post ART dönemi sonrası
KC
hastalıklarına bağlı ölümler
10 kat artmıştır

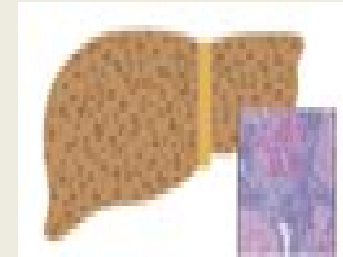
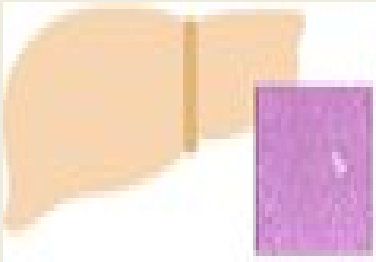
1. cdc.gov/hiv/group/age/olderamericans/index.html. 2. Cai. AIDS. 2019;33:1267.

3. Coxford. Lancet Public Health 2017;2:e35. 4. Weber. Arch Intern Med 2006;166:1632.

HIV ile Yaşlanan Hastalarda KC Hastalığı



PREVELANS



Normal KC

Steatoz

NAFLD/"NASH"

Siroz

Dünya çapında yaygınlık:

%25

%3-5

%1-2

HIV'de yaygınlık:

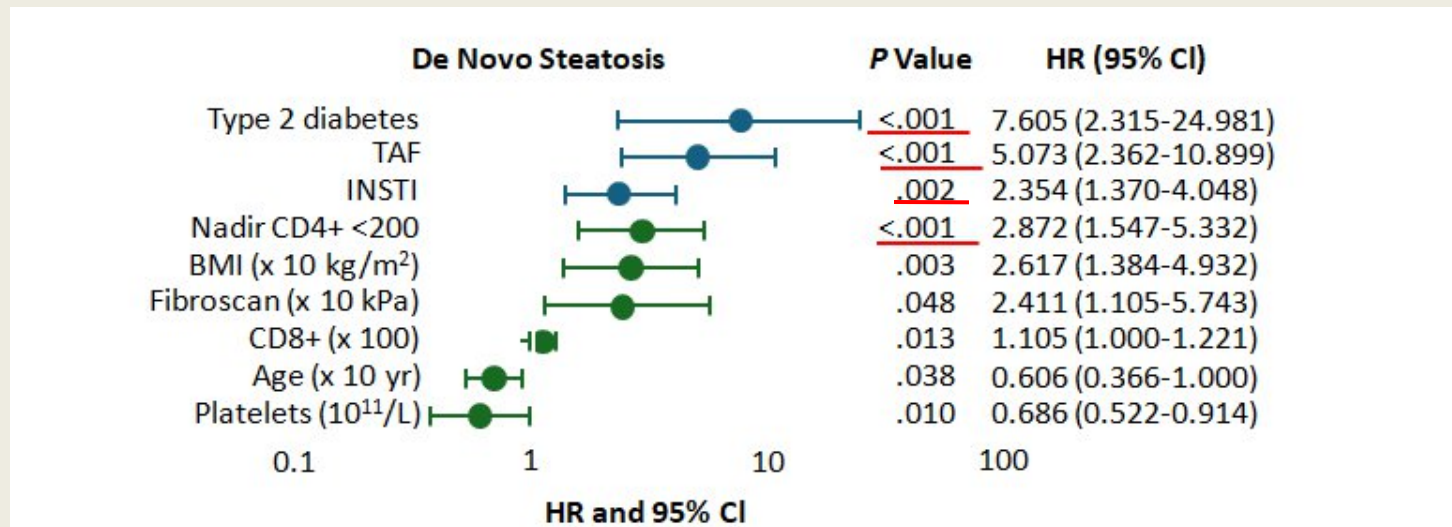
%13-65

%10

%2,3-6

Steatoz için risk faktörü tayini

HIV monoenfeksiyonu olan hastalar (n:301) Fibroscan ile CAP değerleri ölçüldü, Ortalama takip süresi 41,8± 14.8 ay



► Cardiovasc Endocrinol. 2017 Aug 18;6(3):109–112. doi: [10.1097/XCE.0000000000000128](https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000128)

**Metabolic clinic for individuals with HIV/AIDS: a commitment and vision
to the future of HIV services**

[Mohamed H Ahmed](#)^{a,✉}, [Clare Woodward](#)^b, [Dushyant Mital](#)^b

Londra'da HYB için bir kardiyoloji
kliniği kuruldu

Kliniğe giriş için 'dahil olma kriterleri'

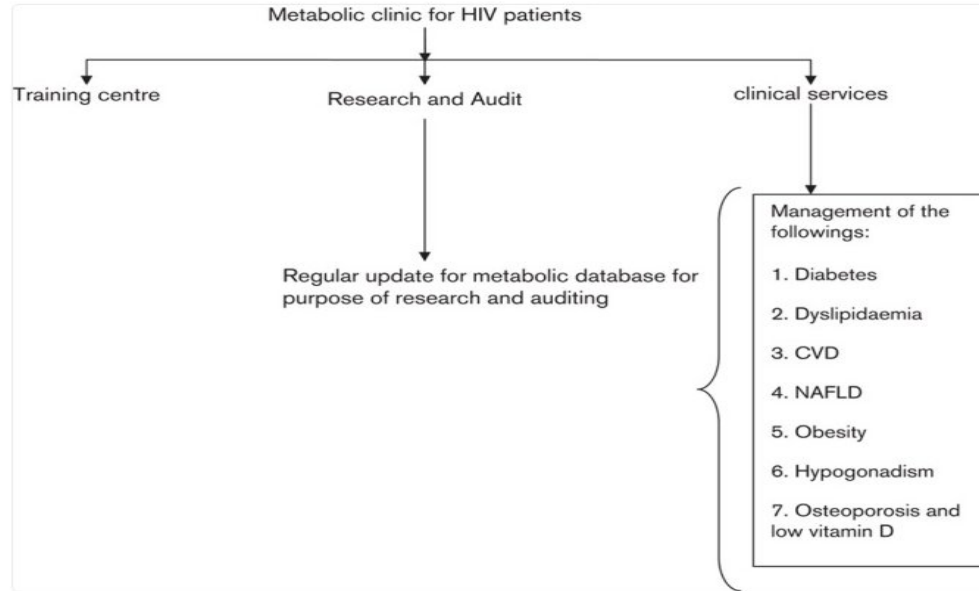
- 1-aşırı kilo ve obezite,
- 2-zayıf,
- 3-hipertansiyon,
- 4-dislipidemi,
- 5-diyabet,
- 6-alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı,
- 7-hipogonadizm ve düşük testosteron,
- 8-yüksek kalsiyum, tiroid disfonksiyonu

diğer endokrin bozukluklar

Metabolik hastalık kliniğinin aynı HIV bölümünde bulunması, hastaların HIV yönetimlerini sorunsuz bir şekilde yürütülmesi kolaylaştırır

Metabolic clinic for individuals with HIV/AIDS: a commitment and vision to the future of HIV services

Mohamed H Ahmed ^{a,✉}, Clare Woodward ^b, Dushyant Mital ^b



insülin direnci, dislipidemi, yağ dağılımında anormallikler ve yüksek kardiyovasküler hastalık yönetimi

Milton Keynes Üniversitesi Hastanesi NHS Vakfı Güveninde HIV ile yaşayan bireyler için bir metabolik hastalık kliniği kuruldu.

Metabolic clinic for individuals with HIV/AIDS: a commitment and vision to the future of HIV services

[Mohamed H Ahmed](#)^{a,✉}, [Clare Woodward](#)^b, [Dushyant Mital](#)^b

HIV enfeksiyonu ve ART maruziyetinin MetS'nin aşırı yüküne katkıda bulunur

HYB arasında MetS ve MetS alt bileşenlerinin erken taranması, özellikle yaşlanan nüfusun arttığı bir çağda, maliyetleri azaltmak için önemli

HIV ile ilişkili olmayan hastalıkların 'önlenmesi ve kontrolünün HIV/AIDS stratejilerine, politikalarına ve programlarına entegre edilmesi için küresel ve ülke düzeylerinde kamuoyunun farkındalığı artmalı

NAFLD? MAFLD?

Tablo 1. NAFLD klinik yelpazesi ve tanımları

NAFLD (alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı)

Karaciğerde alkol kullanımı ile ilişkisiz anormal derecede yağ birikimi ile karakterize olan, yağlı karaciğer, steatohepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere kadar uzanan geniş bir klinik yelpaze içinde karşımıza çıkabilen bir hastalıktır.

NAFL (alkol dışı yağlı karaciğer)

Sadece yağlanma şeklinde olabileceği gibi, yağlanmaya balonlaşma olmaksızın, hafif derecede lobüler inflamasyon da eşlik edebilir. Bazı olgularda fibrozis bulunabilir, özellikle lobüler inflamasyonu olanlarda bu durum daha olasıdır. NAFL'in siroza ilerleme riski çok düşüktür.

NASH (alkol dışı steatohepatit)

Karaciğer yağlanmasına inflamasyon ve balonlaşmanın birlikte eşlik etmesi durumudur. NASH'te fibrozis görülme olasılığı daha yüksektir. NASH, NAFLD'nin ilerleyici formu olarak kabul edilir.

NASH sirozu

Daha önceden bilinen ya da yeni saptanan karaciğer yağlanması/steatohepatit olan hastalarda sirozun bulunmasıdır.

HSK (hepatosellüler kanser)

NAFLD hastalarında gelişen HSK tablosudur. NASH zemininde siroz olmadan da HSK gelişebileceği bildirilmektedir.

NASH tanısı histolojik bir tanıdır, karaciğer biyopsisi ile doğrulanan olgular dışında kullanılmamalıdır.

- **NAFLD ve NASH** hastalık spektrumlarının metabolik bozukluklarla yakın ilişkisinin gösterilmesi ile 2020 yılında, **NAFLD** isminin “Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (Metabolic Associated Fatty Liver Disease, **MAFLD**)” olarak değiştirilmesi önerilmiştir.

- Kronik viral hepatit
- Aşırı alkol alımı
- İlaçla ilişkili steatoz
- Diğer kronik karaciğer hastalıkları
- **HIV**

NAFLD tanısında dışlanırken, MAFLD tanısında dışlanmıyor

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH); MASLD ve steatohepatiti olan hastalar, önceki NASH tanısının karşılığı olarak belirlenmiştir

1-Eslam M, et al. A new definition for metabolic dysfunction associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol 2020;73:202-209.

2-Güncel Gastroenteroloji Dergisi • 2023;25(3): 133-144

Review

Fatty Liver Disease in Persons With HIV Infection

The leading cause of non-HIV-related mortality is liver disease. Fatty liver disease can be characterized as alcoholic or nonalcoholic in nature. Alcohol use is prevalent among individuals with HIV infection and can lead to medication nonadherence, lower CD4+ cell count, inadequate viral suppression, and disease progression. The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in individuals with HIV infection includes metabolic syndrome, hyperuricemia, HIV-related lipodystrophy, genetic polymorphisms, medications, HIV

Alcoholic Fatty Liver Disease

ALD can range from alcoholic steatosis to alcoholic steatohepatitis (ASH) and, ultimately, advanced liver disease in the form of cirrhosis. Alcoholic steatosis is simple steatosis, a direct consequence of alcohol oxidation, and is typi-

2019

- NAFLD ve HIV ile, karaciğer hastalığı olarak tanımlanması nedeniyle yakından izlenmelidir
- HIV ile ilişkili olmayan ölümlerin önde gelen nedeni karaciğer hastalığıdır.
- HIV enfeksiyonu uzun süreli olması, artmış enflamasyon
- Düşük CD4+ hücre sayısı, ART kullanımı
- Etkili ART sayesinde daha uzun yaşaması
- **NAFLD prevalansı, tanı yöntemine bağlı olarak %30 ila %65 arasında değişmektedir. HIV enfeksiyonu ve NAFLD olan bireylerde kardiyovasküler hastalık riski daha yüksektir;**

Prevalence and predicting factors of metabolic-associated fatty liver disease diagnosed by transient elastography with controlled attenuation parameters in HIV-positive people

[Tanawat Jongraksak](#), [Abhasnee Sobhonslidsuk](#)  , [...], and [Somnuek Sungkanuparph](#)   [View all authors and affiliations](#)

[Volume 32, Issue 3](#) | <https://doi.org/10.1177/0956462420960997>

2021

- MAFLD, yaygınlığını-risk fak. tespit etmek amaç
- HYB
- Fibroscan elektrografi ile (CAP) ölçüldü
MAFLD, CAP ≥ 248 dB/m olarak tanımlandı.
Karaciğer sertliği ölçümü $>7,0$ kPa olduğunda anlamlı fibrozis

Prevalence and predicting factors of metabolic-associated fatty liver disease diagnosed by transient elastography with controlled attenuation parameters in HIV-positive people

[Tanawat Jongraksak](#), [Abhasnee Sobhonslidsuk](#)  , [...], and [Somnuek Sungkanuparph](#)   [View all authors and affiliations](#)

[Volume 32, Issue 3](#) | <https://doi.org/10.1177/0956462420960997>

- 150 katılımcıdan 48'inde (%32,0) MAFLD vardı.
- MAFLD grubundaki 5 katılımcıda (%10,4) anlamlı fibrozis
- Kan basıncı, bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ), yağ yüzdesi, serum transaminazları, HbA1c, LDL ve trigliserit düzeyleri MAFLD grubunda anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,05$).
- MAFLD, ART alan hastalarda yaygındı,
- Ancak önemli fibrozis nispeten nadirdir.
- **Yüksek VKİ, trigliserit düzeyi >150 mg/dl, ileri yaş çok değişkenli analizde MAFLD ile ilişkiliydi**

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in people living with HIV

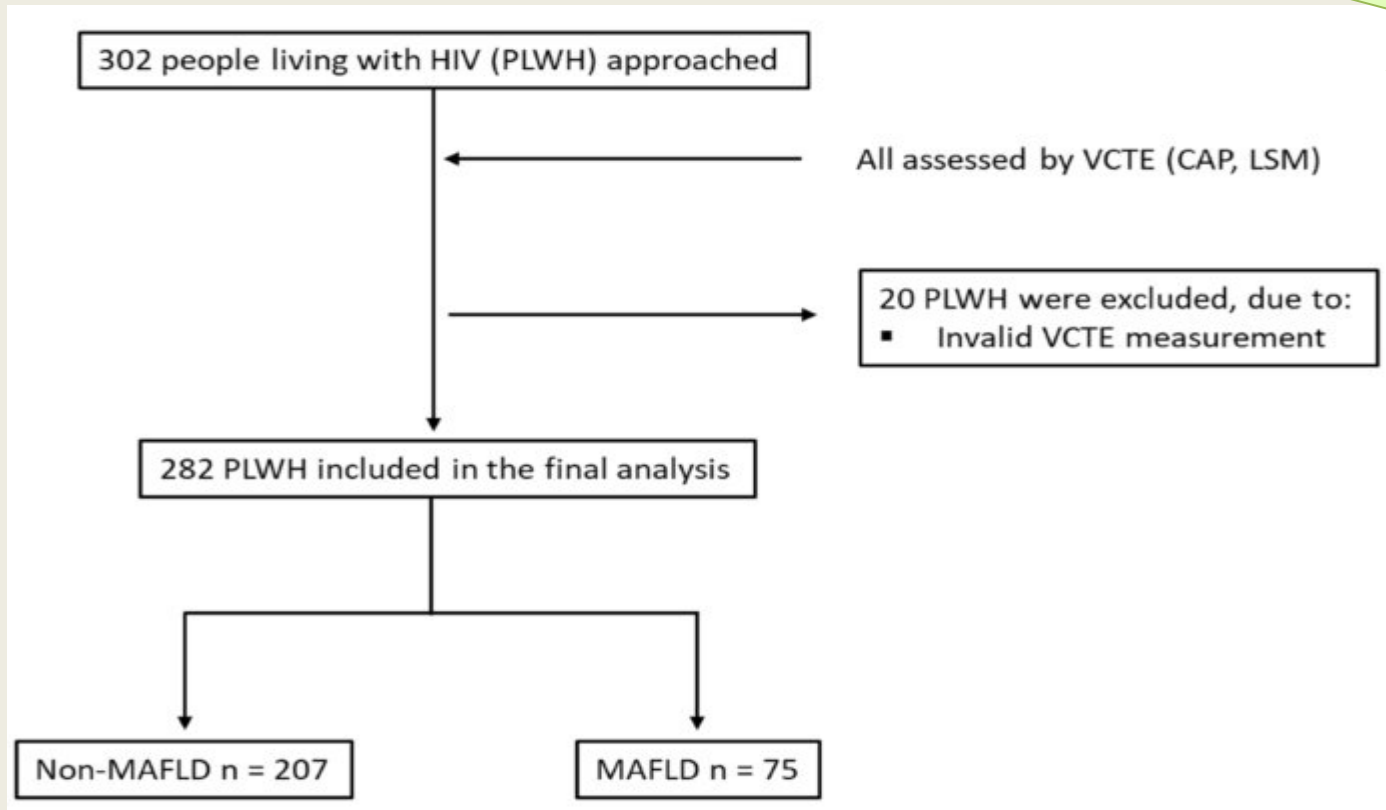
[Maurice Michel](#), [Christian Labenz](#), [Angelo Armandi](#), [Leonard Kaps](#), [Wolfgang Maximilian Kremer](#), [Peter R. Galle](#), [Daniel Grimm](#), [Martin Sprinzl](#) & [Jörn M. Schattenberg](#) 

[Scientific Reports](#) **13**, Article number: 9158 (2023) | [Cite this article](#)

3323 Accesses | **1** Altmetric | [Metrics](#)

FIBROSCAN

2023



Vibration controlled transient elastography (VCTE), controlled attenuation parameter (CAP), liver stiffness measurement (LSM).

Çalışma popülasyonunun temel özellikleri ve HYB ile MAFLD olmayanlar arasındaki karşılaştırma.

	MAFLD olmayan	MAFLD	NAFLD	P
N	207	75	76	
Değişkenler	n (% veya IQR)	n (% veya IQR)	n (% veya IQR)	MAFLD Olmayan vs. MAFLD

Metabolik komorbiditeler				
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²) n = 272	23,4 (21,7; 26,3)	28,7 (26,8; 33,5)	27,7 (25,4; 31,6)	< 0,001
Obezite (> 30 kg/m ²) n = 272	14 (7.1)	30 (40)	26 (35.1)	< 0,001
Bel çevresi (cm) n = 270	92 (84; 100)	106 (98; 115,3)	102 (97; 113)	< 0,001
Erkek > 102 cm	25 (18,8)	35 (62,5)	28 (49,1)	< 0,001
Kadın > 88 cm	31 (49,2)	18 (100)	16 (100)	< 0,001
Tip 2 diyabet n = 261	17 (8.6)	13 (20,3)	11 (16,9)	0,011
Yüksek trigliseritler n = 175	39 (31,7)	32 (61,5)	33 (61,1)	< 0,001
Yüksek kolesterol n = 181	56 (43,4)	35 (67,3)	33 (61,1)	0,004
Arteriyel Hipertansiyon n = 268	53 (26,6)	32 (46,4)	27 (39,1)	0,002

EACS: Şüpheli NAFLD ve metabolik risk faktörleri ile HYB'de değerlendirme ve izleme

Karaciğer Fibrozisi için Fibrosis-4 (FIB-4) İndeksi

HCV ve HBV hastalarında karaciğer skarlaşmasının noninvaziv tahmini, biyopsi ihtiyacının değerlendirilmesi.

Ne Zaman Kullanılır? ▼ İnciler/Tuzak ▼ Neden Kullanılmalı ▼

Yaş
<35 veya >65 yaşlarındaki hastalarda dikkatli kullanın, çünkü bu hastalarda puanın daha az güvenilir olduğu gösterilmiştir

AST
Aspartat aminotransferaz

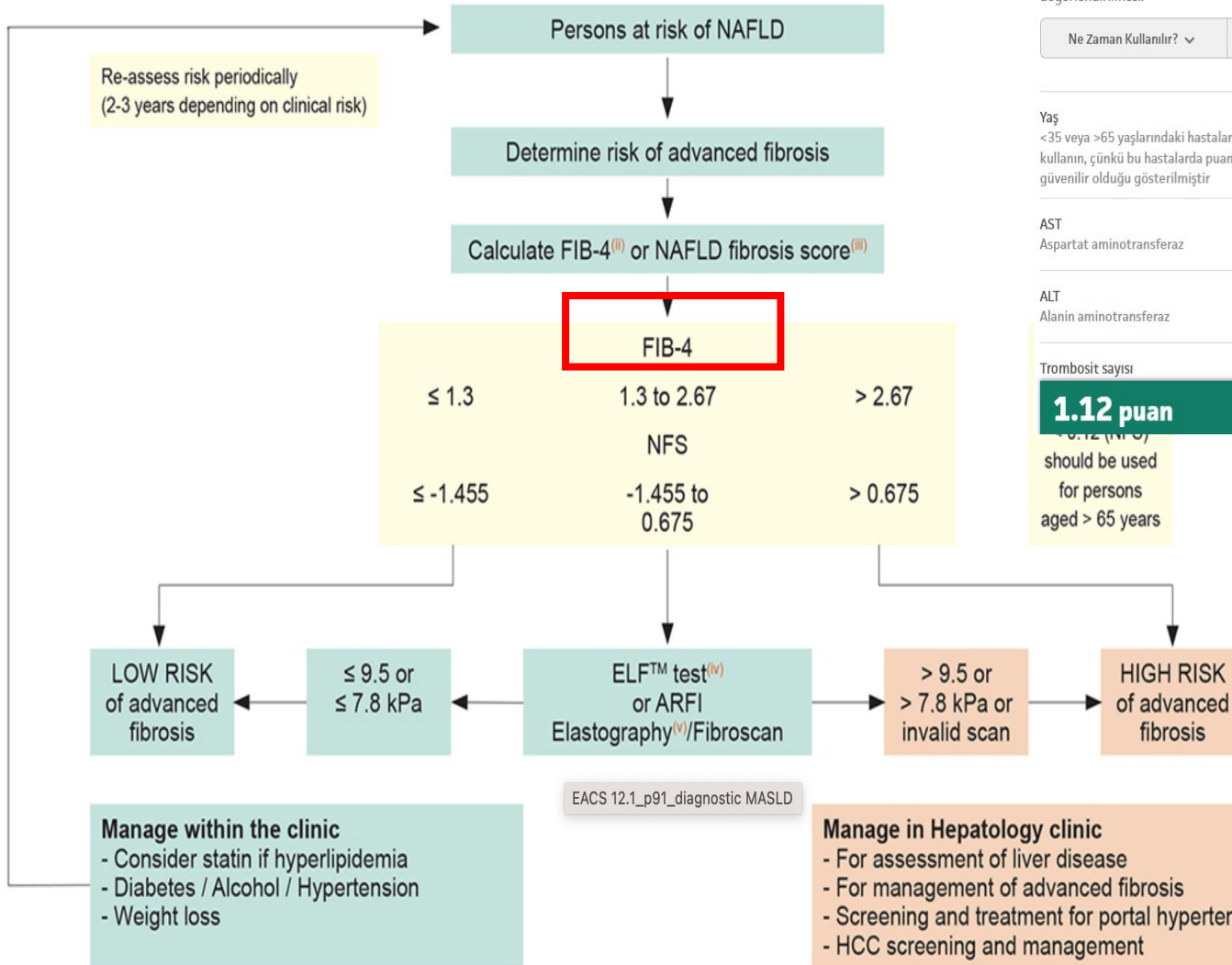
ALT
Alanin aminotransferaz

Trombosit sayısı

1.12 puan

1.12 (NFS)
should be used
for persons
aged > 65 years

Persons with HIV at risk of MASLD⁽ⁱ⁾
(any among MASLD suggested by ultrasound, overweight, metabolic syndrome, persistent elevation of ALT, etc.)



TEDAVİ

Statinler: CV Riskine İlişkin AASLD Kılavuzu

- MASLD'li hastalar kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altındadır. Bu nedenle, MASLD'li tüm hastalarda KVH risk faktörlerinin agresif modifikasyonu düşünülmelidir



- MASH'li hastalar, statinlerden kaynaklanan ciddi karaciğer hasarı açısından daha yüksek risk altında değildir
- Bu nedenle, statinler bu hastalarda dislipidemiği tedavi etmek için kullanılabilir

HIV'de MASH İçin Yeni İlaçlar

Lipit Metabolizması
Resmetirom
Tesamorelin
Elafibranor
Obeticholic acid
Enflamasyon
VİT E

- Metabolik sendromun kontrolü** (diyet, egzersiz, kilo kontrolü)
- ART seçimi:** Metabolik yan etkileri düşük rejimlerin tercih edilmesi
- Statinler ve diğer lipid düşürücü tedaviler** (gerekirse)
- HCV/HBV koinfeksiyonunun tedavisi**
- Karaciğer fibrozisi ilerlemesi için düzenli izlem**

ÖZET



**Take
home message*

- HIV ile yaşayan kişilerin kardiyovasküler hastalık geliştirme olasılıkları anlamlı ölçüde daha yüksektir
- REPRIEVE çalışması, pitavastatin ile majör advers kardiyovasküler olaylarda anlamlı ($p = 0,002$) bir azalma olduğunu gösterdi
- Dünyadaki obezite epidemisi, hem HIV ile yaşayan bireylerde hem de genel popülasyonda büyümekte
- Metabolik Sendrom gözardı edilemeyecek düzeyde yüksek
- Hepatosteatoza bağlı mortalite artmakta
- HIV ile yaşayan kişilerde kilo alımı multifaktöriyel
 - Geleneksel, HIV-ilişkili, ART-ilişkili çeşitli sebeplerle meydana gelir.
 - TDF, EFV ile daha az kilo alımı, INSTI'lerle daha fazla kilo alımı
- Tüm tedavi kararları bireyselleştirilmeli ve hasta ve klinisyenin kararları dikkate alınmalıdır

- **HAREKETE GEÇ**

- *teşekkürler*

Patofizyoloji

Glikoliz ,

Yağ asidi sentezinin artması

Artan metabolik aktivite,

T hücre ve monositlerleri
HIV-1 enfeksiyonuna karşı
daha duyarlı hale getirir

Kalıcı
enflamasyon,
insülin direncini
teşvik eder

ART, sorunu daha da kötüleştir

Mitokondrialtoksisite

Lipodistrofi

**Metabolik işlev bozukluğunu
şiddetlendirir**

**İntegraz inhibitörleri gibi yeni
ajanlar bile bazı kohortlarda kilo
alımıyla ilişkilendirilmiştir**

Dislipidemi, yağ
dokusu
disfonksiyonu
karaciğer
yağlanmasına
katkıda bulunur

HIV-1 enfeksiyonuna
yanıt hiperaktif
mitokondriyal
durum mg

- hem HIV-1
- hem de antiretroviral tedavi (ART)



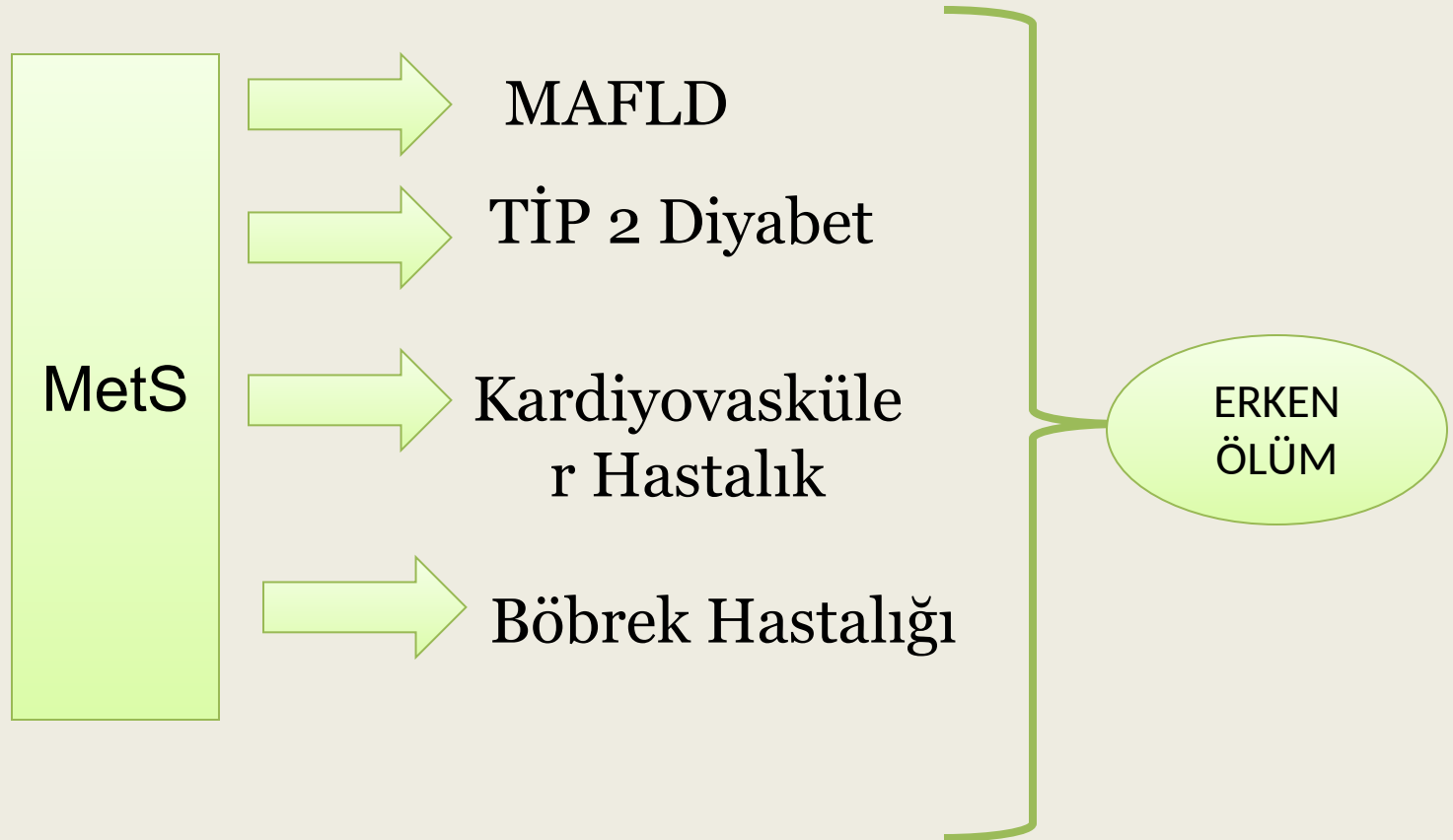
metabolik hastalık risklerini artırır

- ART'nin doğrudan etkileriyle birlikte

+

- Metabolik düzensizlik,
- Artmış inflamatuvar yanıt,
- Gen ifadesi modülasyonu
- Biyokimyasal yolak değişiklikleri

**Metabolik
yaşlanma
hızlanır**



HIV, metabolik komplikasyonlar-organ hasarı riskini artıran bağışıklık hiperaktivasyonu ve kronik inflamasyonu metabolik yaşlanma hızlanıyor