



HIV VE KOMORBİDİTE SEMPOZYUMU

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DR G. GONCA ÖRÜK

Oturum 1:
Antiretroviral İlaçlar İle İlişkili Metabolik Sorunlar

Kilo artışı ve diyabet:

Endokrinoloji açısından uygun yaklaşım nedir ?



- Erken tanı ve daha iyi tedaviler ile HIV pozitif bireyler (HPB) daha uzun süre yaşamakta
- HIV'de mevcut olan sürekli düşük derece inflamasyona bağılı olarak yaş ile ilişkili hastalıklar daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır.
- Etkin antiretroviral tedavilere (ART) daha uzun süre maruz kalmaktalar



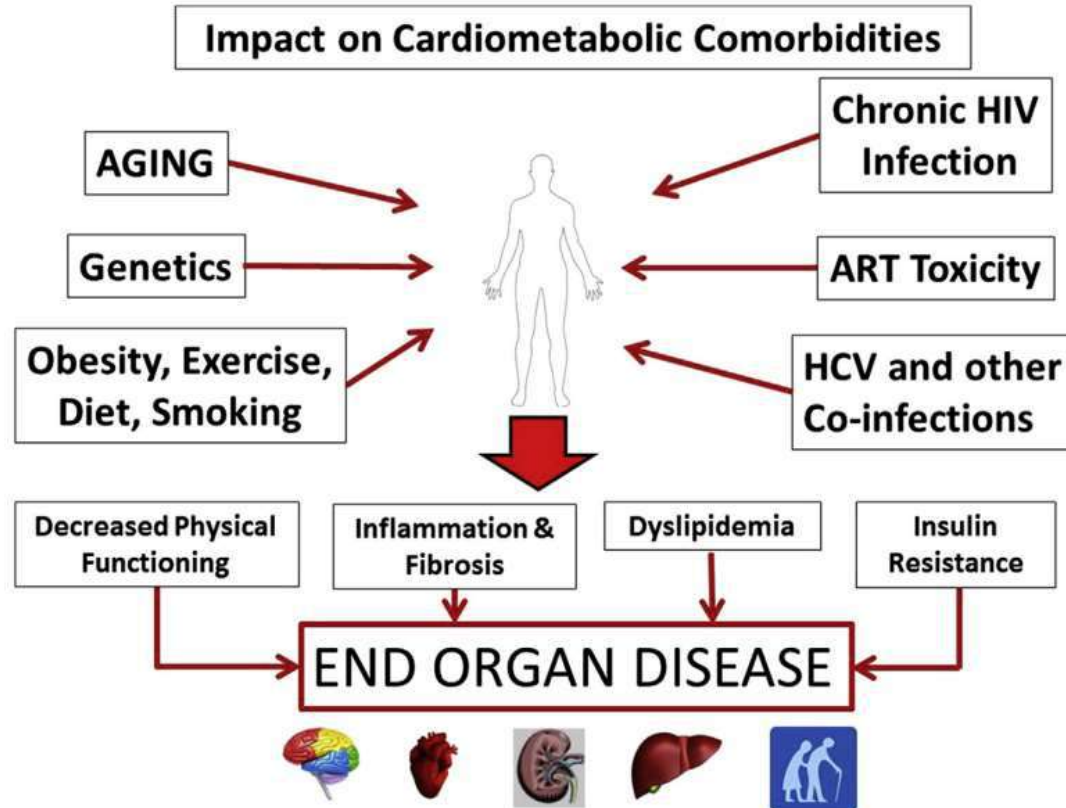


Fig. 1. HIV-related comorbidities.

- ABD'de incelenmiş bir kohort çalışmasında ≥ 6 ay ART tedavisi sonrasında diyabet prevalansı kadınlarda % 19.3, erkeklerde % 12.2% olarak saptanmıştır.



NÜFUS ARTIŞI



**EGZERSİZ
AZLIĞI**



**YAŞAM SÜRESİNİN
UZAMASI**

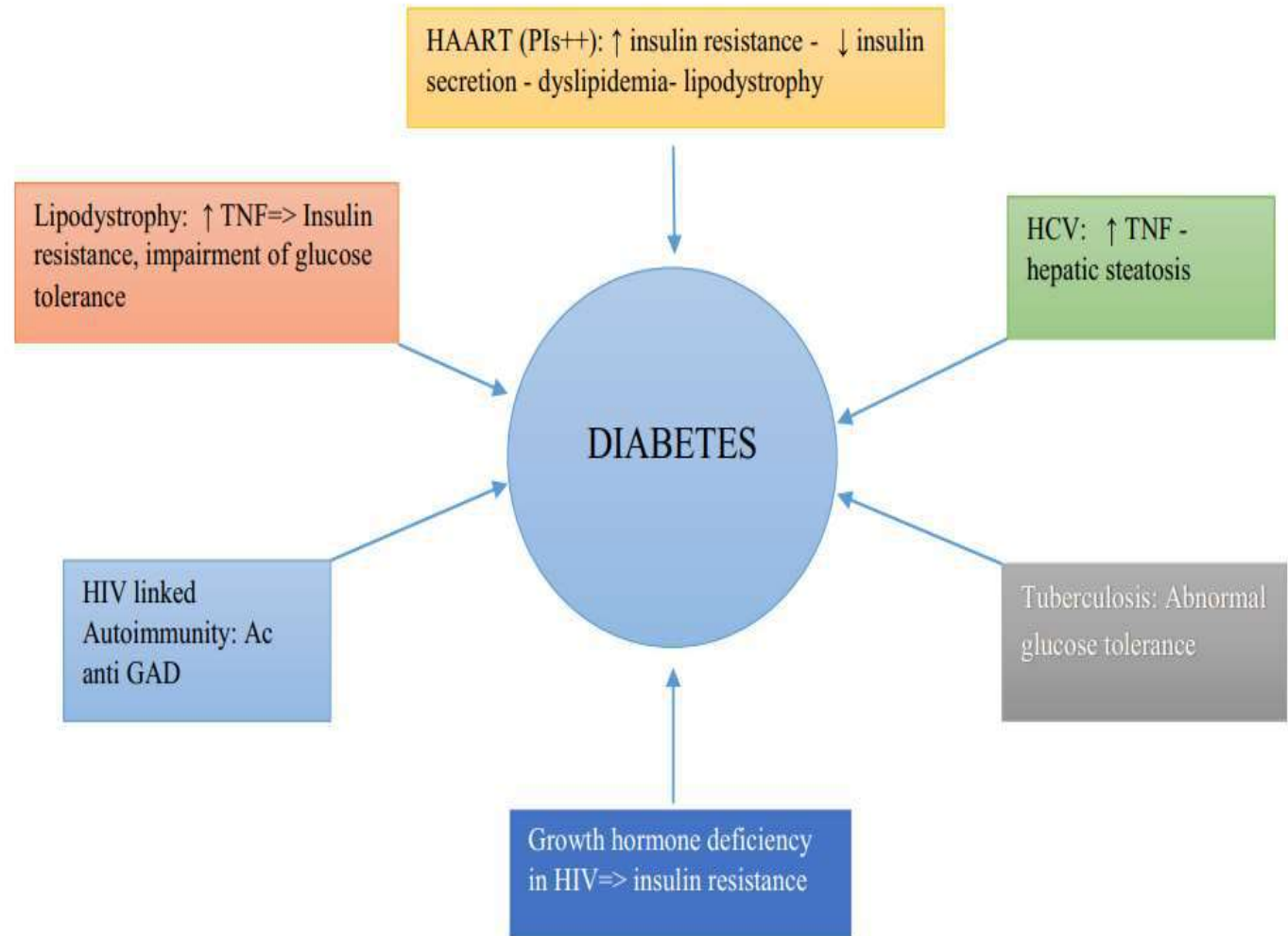


KENTLEŞME



SAĞLIKSIZ BESLENME

Fig. 1 Pathophysiology of diabetes in HIV



Koinfeksiyonlar -HCV

- Eşzamanlı HIV ve HCV enfeksiyonu mevcut HPB'de, artmış intrahepatik TNF ve hepatik steatoza bağlı insülin direnci ve diyabete yatkınlık artmıştır.
- 40 yaş üzeri HCV'li bireylerde diyabet riski olmayanlara göre 3 kat artmıştır.



HIV lipodistrofi

Fasiyal lipotrofi: Yanak, periorbital ve temporal bölgede SC adipoz doku (SAT) kaybı

Ekstremitelerde SAT kaybı, ven, tendon, malleolde belirginleşme

Visseral yağ depolanması, abdominal distansiyon, kalçada lipotrofi

Dorsoservikal bölgede yağ depolanması- "bufalo hump"

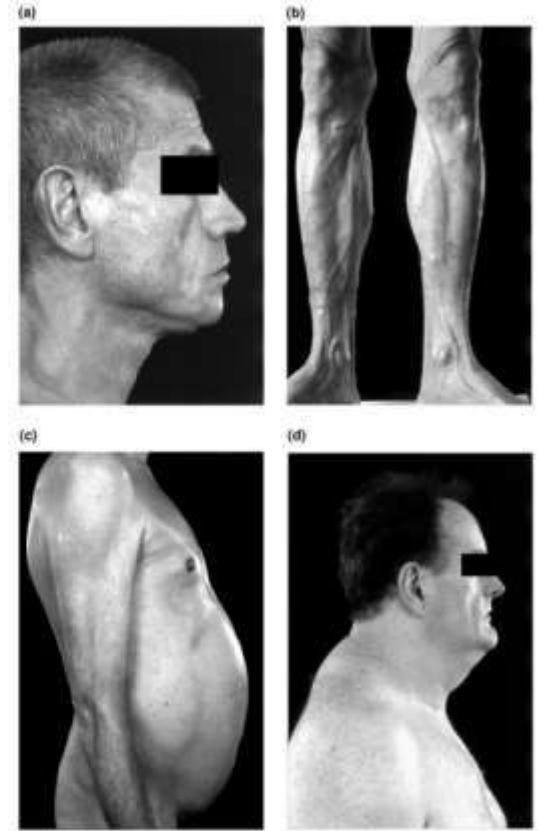


Fig. 1 (a) Characteristic facial lipodystrophy with loss of subcutaneous adipose tissue (SAT) from the buccal, periorbital and temporal regions. (b) Limb lipodystrophy showing loss of SAT from the extremities with prominence of veins, tendons and malleoli. (c) Visceral fat accumulation evident by the distended abdomen with lipodystrophy of the buttock region. (d) Fat accumulation in the dorsocervical region also referred to as 'buffalo hump'. SAT = subcutaneous adipose tissue.

HIV lipodistrofi

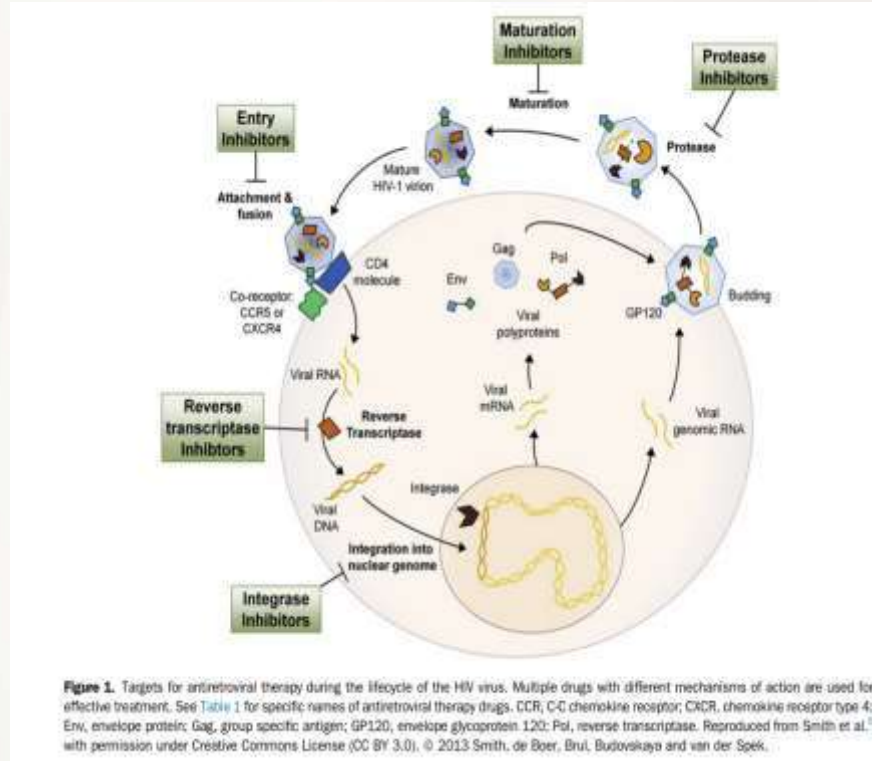
- HIV vücut yağ doku dağılımını değiştirerek kan basıncı, lipid ve glukoz metabolizma bozukluklarına yol açmakta.
- İnsülin direncinin artmasına yol açan tumor necrosis factor (TNF) gibi inflamatuvar sitokinleri artırmakta.
- Yüksek CRP ve leptin düzeyleri ile birlikte azalan adiponektin düzeyleri diyabet gelişimini kolaylaştırmakta.



HIV-induced lipodystrophy. Image courtesy S Bhimji MD

Vigouroux C et al. AIDS Lond Engl. 2003;17(10):1503–11. 29.
Samaras K. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50(5):499–505.

Antiretroviral Tedavi (ART)



HIV tedavisinde virüs replikasyonunu sınırlandırabilmek için farklı mekanizmalar ile etki eden çoklu tedavi modelleri uygulanmaktadır.

HIV/AIDS'de hiperglisemi VE hiperlipidemi temel olarak ART ile ortaya çıkmaktadır.

Table 2. Effects of the most prescribed different ART on lipid and glucose metabolism.

Name Of Art	Abbreviation	TC	LDL	HDL	TG	HOMA-IR	Diabetes	References
stavudine →	D4T	++	++		++	++	++	[22,43,52,67,70,71]
zidovudine →	ZDV, AZT	+	+		++	++	++	[22,43,52,67,70,71]
didanosine	DDI					+	++	[22,70,71]
lamivudine	3TC	0	0	0	0	0		[22,43,52,70]
abacavir	ABC	+	+		+	0		[22,43,52]
tenofovir	TDF	-	-	-	-	0	--	[22,43,48-50,70,71]
emtricitabine	FTC	0	0	0		0	-/0	[48,52,70,71]
tenofovir alafenamide	TAF	0	0	0		0		[49,50]
efavirenz →	EFV	++	++	+	++	+	+	[22,43,52,70,94-96]
nevirapine	NPV	+	+	++		0	-	[22,43,70,97]
rilpivirine	RPV	±	±	±	+			[94]
etravirine	ETR	±	±	±	+			[15,96]
indinavir →	IDV	+	+		+	+++	++	[22,67,70]
ritonavir →	RTV	+	+	-	++	++	+	[22,51,66,70]
lopinavir/ritonavir →	LPV/r	++	++	-	+++	++		[22,43,52]
atazanavir/ritonavir	ATV/r	±	±	±	0	±	+	[22,43,52,58,70,97]
darunavir/ritonavir	DRV/r	+	+	-	+	±		[22,43,52,58,95]
maraviroc	MVC	0	0	0	0	0		[22,43]
raltegravir	RAL	0	0	0	0	±	±	[15,22,41,43,58,65,95]
dolutegravir	DTG	0	0	0	0	±		[95]
elvitegravir/cobicistat	EVG/COBI	0	0	0	0			[97]

0: absence of an effect, empty cases when no information is available.

Table 1. effects of the most prescribed different ART on fat.

Name of ART	Abbreviation	Lipoatrophy	Peripheral fat gain	Central fat gain	References
stavudine →	D4T	+++		++	[1,22]
zidovudine	ZDV, AZT	++		+	[1,22]
didanosine	DDI	±		±	[1,22]
lamivudine	3TC	0		0	[22]
abacavir	ABC	0		0	[22]
tenofovir	TDF	0		0	[22]
emtricitabine	FTC	0		0	[22]
tenofovir alafenamide	TAF	0		0	[22]
efavirenz	EFV	±	±	+	[22,94]
nevirapine	NPV	0		0	[22]
rilpivirine	RPV	0	±	0	[94]
etravirine	ETR				
indinavir	IDV	±		+	[22]
ritonavir	RTV	±		+	[22]
lopinavir/ritonavir →	LPV/r	±		+	[22]
atazanavir/ritonavir →	ATV/r	0	+	++	[6,7,22]
darunavir/ritonavir →	DRV/r	0	+	++	[6,22]
maraviroc	MVC				
raltegravir →	RAL	0	+	++	[6,8,11,14-16]
dolutegravir →	DTG	0	+ (+?)	++ (+?)	[10,11,14,16,64]
elvitegravir/cobicistat	EVG/COBI	0	+	+	[11,16]

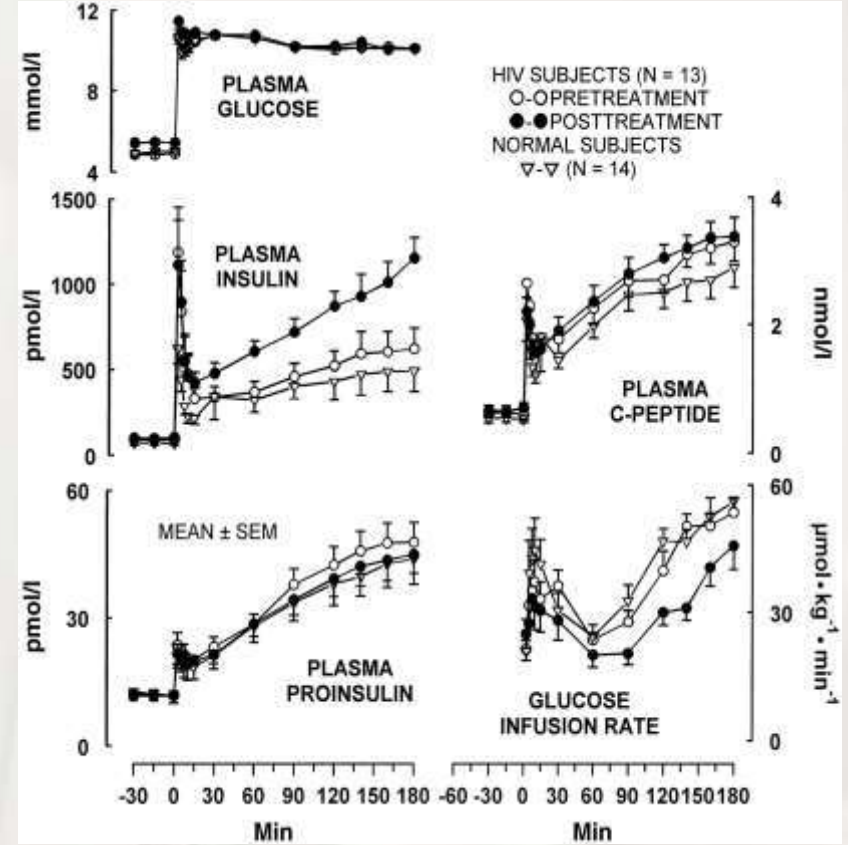
0: absence of an effect, empty cases when no information is available.

Highly active ART (HAART) Proteaz inhibitörleri

- 1) İskelet ve yağ dokusunda periferal insülin direncine yol açar
- 2) Pankreatik β -hücre fonksiyonlarını azaltır
- 3) GLUT-4 inhibisyonu
- 4) Cellular retinoic acid-binding protein type 1 (CRABP 1) interferansı yolu ile peroxisomal proliferator-activated receptor (PPAR) inhibisyonu



İnsulin direnci artar,
Adiposit inflamasyonu,
Serbest yağ asitleri salgılanır



Plasma glucose, insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations and glucose infusion rates in HIV subjects pre- and posttreatment and in normal volunteers.

Woerle HJ, Diabetes. 2003;52(4):918-925.

Samaras K. Curr HIV/ AIDS Rep. 2012;9(3):206-17.

- Proteaz inhibitörünü almakta olan HPB'de $> \% 5$ 'den fazla hastada yeni tanı diyabet, $> \% 15$ 'den fazla prediyabet bildirilmiştir.



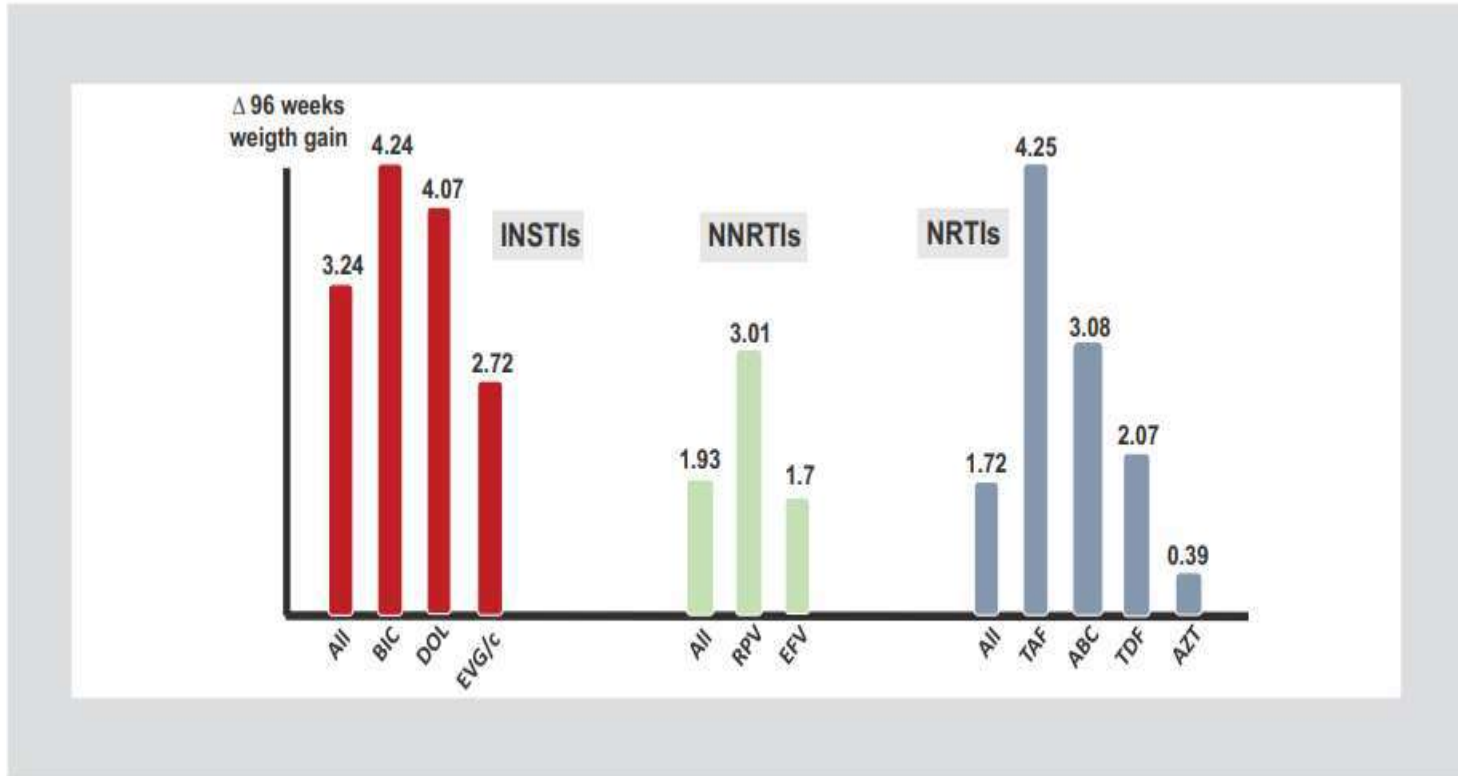


Figure 4. Weight gain using distinct antiretroviral agents in Gilead Phase 3 trials in drug-naïve persons living with human immunodeficiency virus. Adapted from Sax et al., 2020⁸.

Antiretroviral ajanlar (özellikle integras strand transfer inhibitörleri-INSTI Dolutegravir ve Bıctagavir ve tenofovir alfenamid- TAF) ile kilo alımı gerçekleştirilmekte.

18. Ayda ART alan HPB'de:

Dolutegravir ile 6.0 kg,
NNRTIs ile 2.6 kg,
Elvitegravir 0.5 kg artışı mevcut.

Kısa sürede kilo alımı için en yüksek risk dolutegravir, en az risk elvitegravir ile gerçekleşmiş.

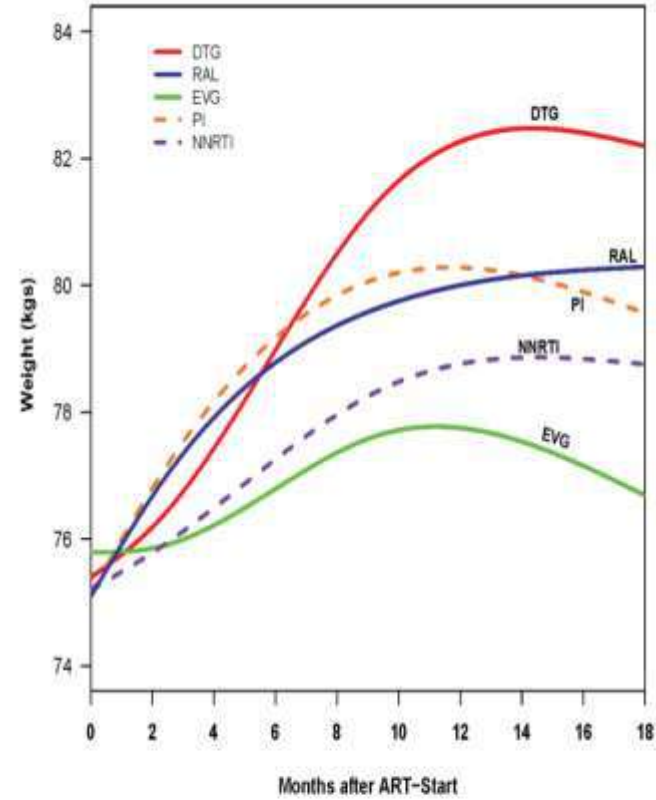


Figure 1. Changes in weight within 18 months of treatment initiation among persons living with human immunodeficiency virus, by antiretroviral regimen. Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; DTG, dolutegravir; EVG, elvitegravir; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; RAL, raltegravir.

1270 • CID 2020;70 (1 April) • Bourgi et al

Dolutegravir başlanan 3417 hastanın 16'da (0.47%) yeni başlayan hiperglisemi.

Dolutegravir ile hiperglisemi gelişen hastalar daha yaşlı, erkek cinsiyet > 5 yıl üzerinde ART kullanan hastalar (p<0.0001)

Dolutegravir içeren tedavi rejimlerinde kan şekeri takibi yapılması önerilmekte.

	No hyperglycaemia (n=6631)	Hyperglycaemia (n=16)	p value
Age ≥50 completed years	1670/6629 (25.2%)	8/16 (50.0%)	0.023
Male sex	2378/6630 (35.9%)	13/16 (81.3%)	<0.0001
Body-mass index at baseline ≥25 kg/m ²	2736/6437 (42.5%)	7/15* (50.47%)	0.948
Weight change from dolutegravir initiation to hyperglycaemia diagnosis			
Weight loss	NA	12/15* (80.0%)	..
Weight gain	NA	2/15* (20.0%)	..
Hypertension†	956/6631 (14.4%)	8/16 (50.0%)	<0.0001
Initial nucleoside reverse transcriptase regimen			
Stavudine	1107/6589 (16.8%)	9/16 (56.3%)	<0.0001‡
Zidovudine	2125/6589 (32.2%)	6/16 (37.5%)	..
Tenofovir disoproxil fumarate	3357/6589 (51.0%)	1/16 (6.2%)	..
ART duration before onset of hyperglycaemia			
<5 years	2398/6578 (36.4%)	2/16 (12.5%)	0.016‡
5-10 years	2478/6578 (37.6%)	5/16 (31.2%)	..
>10 years	1712/6578 (26.0%)	9/16 (56.3%)	..

ART=antiretroviral therapy. NA=not applicable. *Data missing for one patient. †Patient was prescribed antihypertensive drugs before the roll-out of dolutegravir in the clinic, or documentation of self-reported hypertension in the clinic database before the roll-out of dolutegravir. ‡From χ^2 tests used to test for differences between three-level categorical variables of ART type and ART duration, each with the presence or absence of hyperglycaemia.

Table: Characteristics of patients presenting with hyperglycaemia following dolutegravir initiation versus patients on first-line antiretroviral therapy who did not present with hyperglycaemia



Lamorde M et al, Dolutegravir-associated hyperglycaemia in patients with HIV. LANCET HIV 2020 Jul;7(7):e461-e462.

Metabolik komplikasyonlar için risk faktörleri

- İleri yaş,
- Kadın cinsiyet,
- Daha uzun HIV enfeksiyon süresi,
- Düşük CD4 sayısı,
- Yüksek viral yük,
- Yüksek body mass index,
- Daha yüksek bel çevresi veya bel/kalça oranı
- Düşük sosyoekonomik sınıf
- Bazı etnik gruplar (Afrikalı Amerikalılar, Hispaniklerde risk daha yüksek)

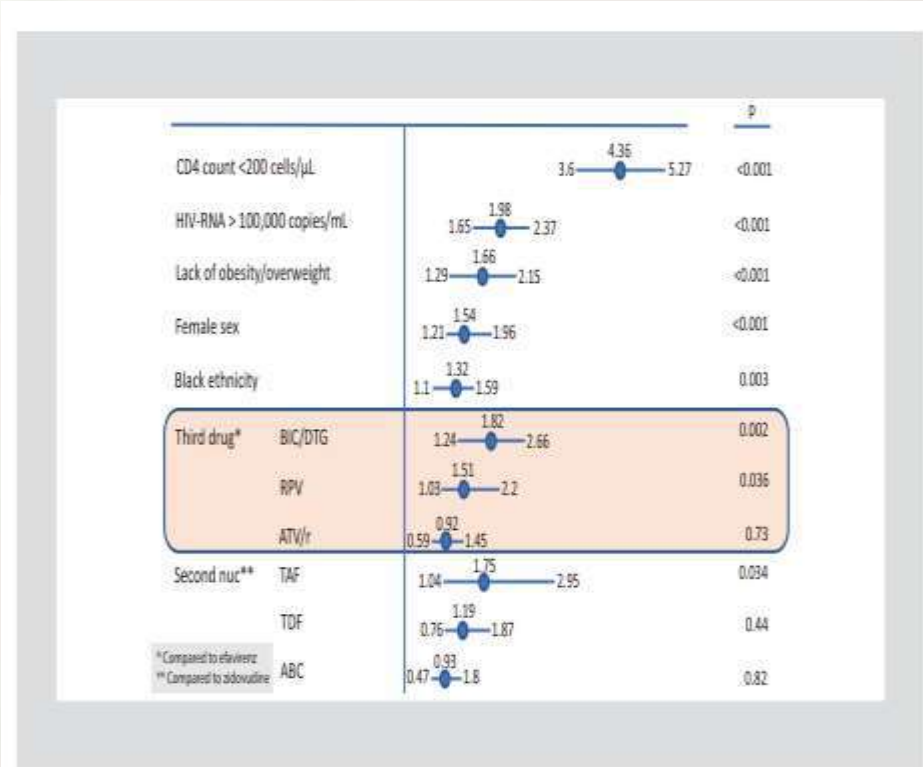


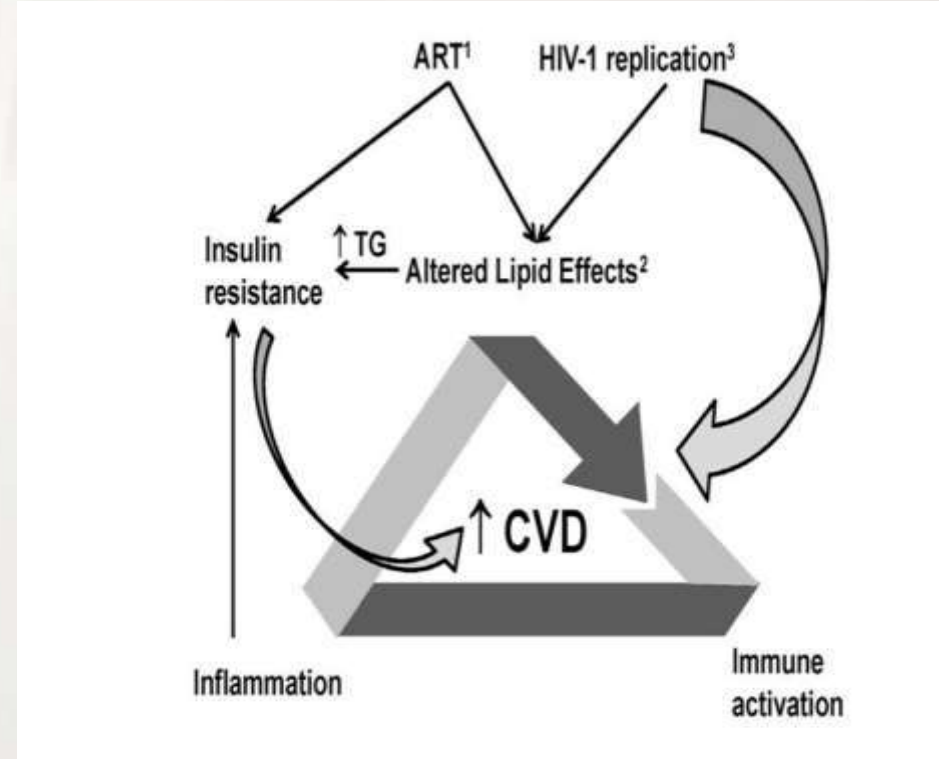
Figure 5. Risk factors for significant (> 10%) weight gain in persons living with human immunodeficiency virus after initiating antiretroviral therapy. Adapted from Sax et al., 2020⁹.

Dislipidemi ve Kardiyovasküler (KV) risk

(1) ART trigliserit (TG) düzeylerini ve bazı ajanlar kolesterol düzeylerini de artırmakta.

(2) HIV replikasyonu immün aktivasyonu artırarak direk KV riski etkilemekte

(3) HIV replikasyonu inflamasyon üzerindeki dolaylı etkileri ile HDL(high-density lipoprotein) fonksiyonlarını değiştirmekte.



HPB'de hiperlipidemi prevalansı %28-80 değişmekte, en sık da hipertrigliseritemi gözlenmektedir.

Dislipidemi ve Kardiyovasküler (KV) risk

Tüm HPB'de açlık lipid düzeyleri yılda bir ölçülmeli,
ART tedavi değişikliklerinden sonra 1-3 ay içinde ölçümler tekrarlanmalı,
Ailede DM ve dislipidemi öyküsü,
Alkol ve ilaç kullanımları sorgulanmalıdır

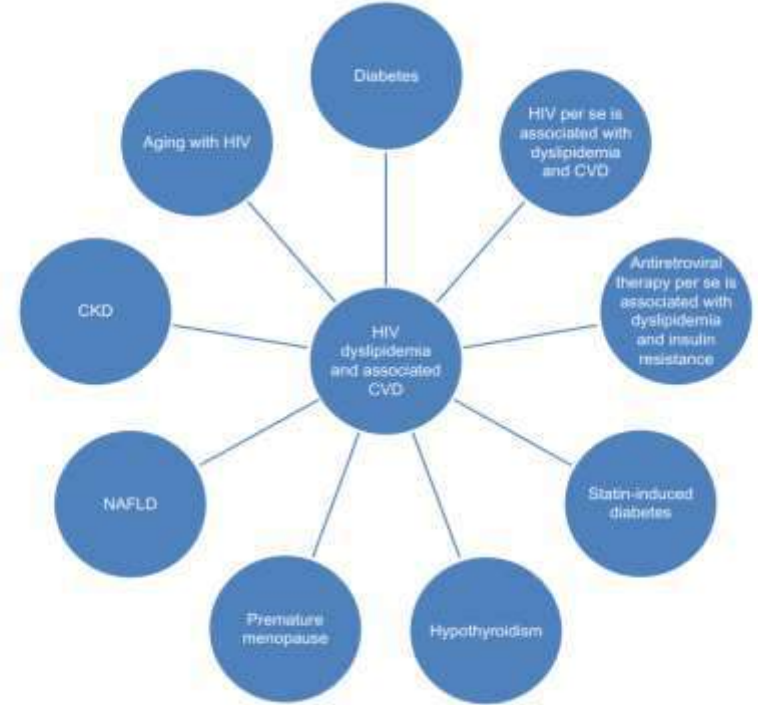
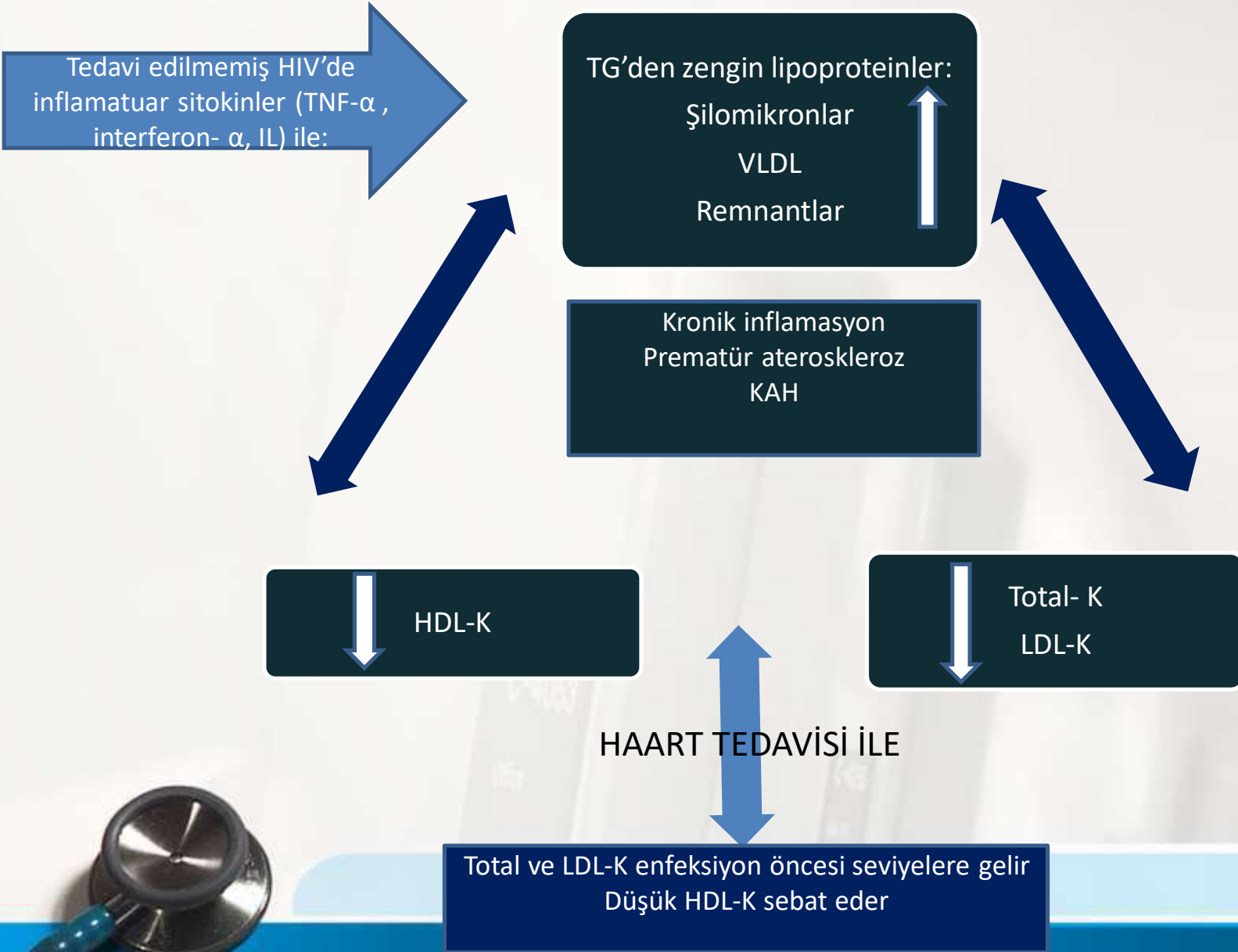
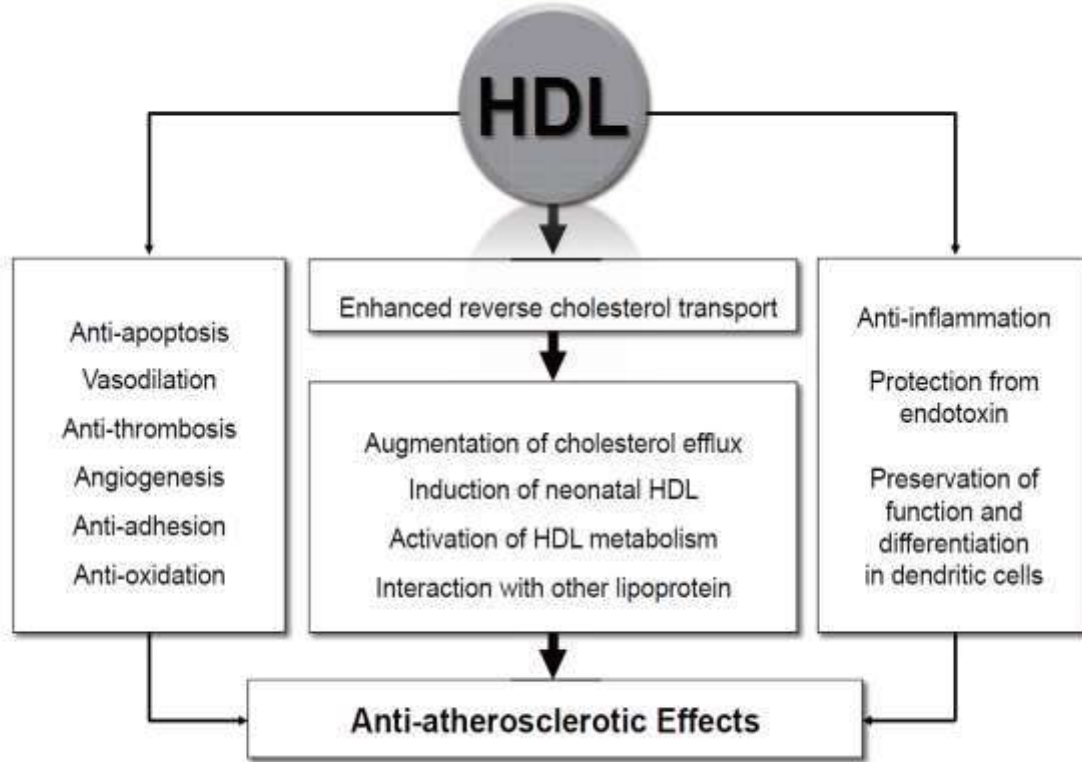


Figure 1 Illustration of different potential factors that lead hyperlipidemia with HIV and associated increase in risk of CVD.
Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; CVD, cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.



Riddler SA, et al.. JAMA 2003;289:2978-82.



Antitrombotik ve profibrinolitik etkiler.
 Hücre hasarı, nekroz ve apopitoz için koruyucu
 Pankreatik beta hücrelerinde insülin sekresyonunu düzeltir, diyabet gelişimini engelleyebilir.
 ApoA1 ile ilişkili antioksidatif etki
 Anti-inflamatuar, sitoprotektif etki

Ikenaga M, J Atheroscl and Thromb 2016, Vol 23, 4, 385-394.

Marz W, HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance, Clin Res Cardiol 2017.

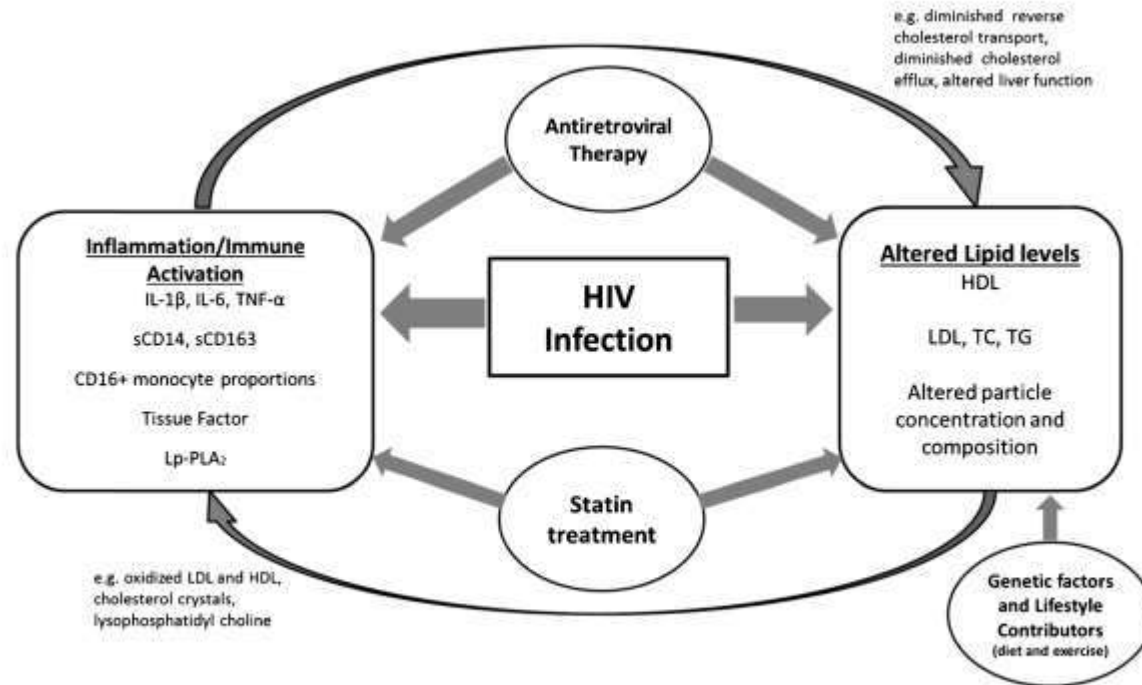
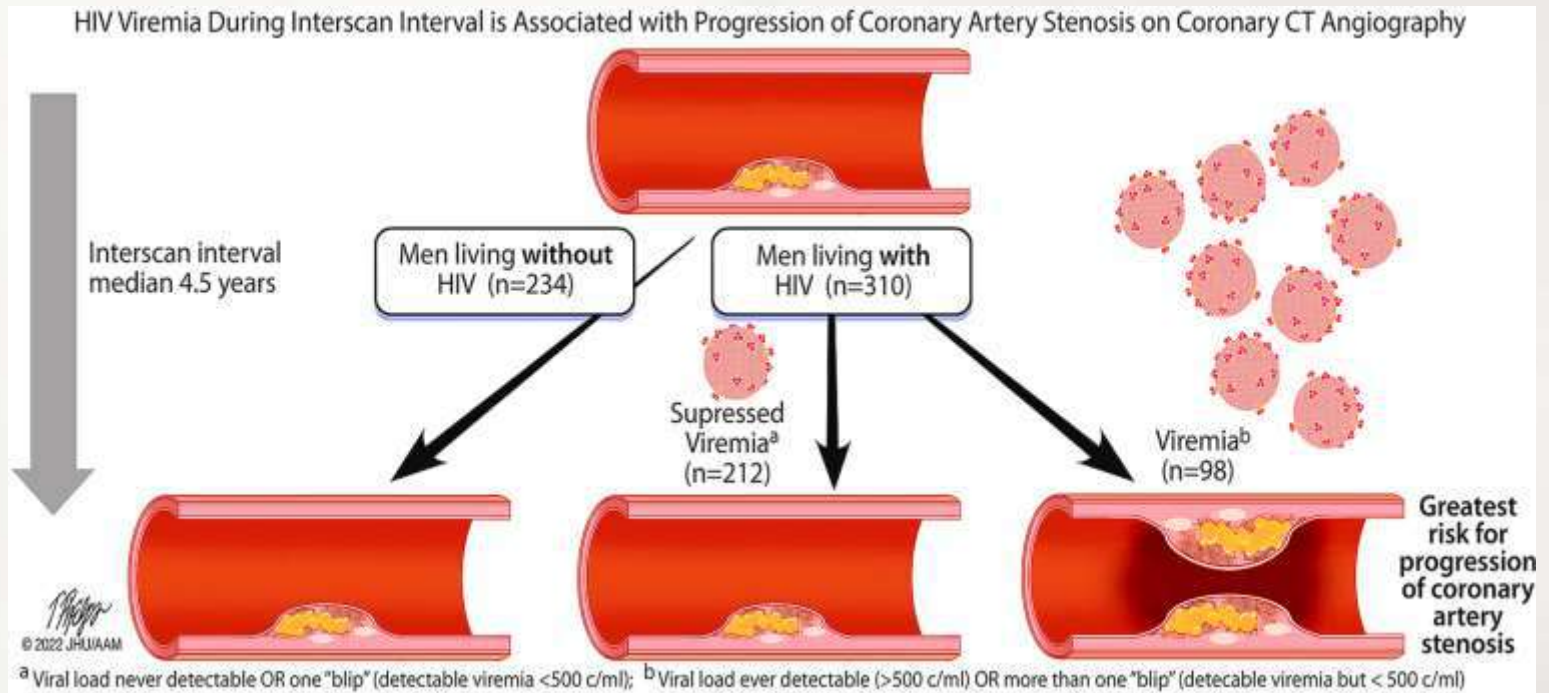


Fig. 1 Infection with HIV, and subsequent treatment with ART, is often associated with perturbations in lipid levels. Alterations in lipid profiles among HIV+ persons are complicated further by the bidirectional relationships among lipid metabolism and transport and persistent

inflammation and immune activation. The effects of lipid-lowering agents, including statins (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors), on lipid profiles and levels of chronic inflammation are currently being explored in persons living with HIV

Lipidlerin inflamatuvar belirteçler ile etkileşimi sonucu daha aterosjenik lipoproteinler oluşmakta, olağan aterosklerozdan farklı olarak HIV'e özel parçalanmaya yatkın koroner plaklar daha yüksek prevalansta ortaya çıkmaktadır.



Etkin HIV virolojik supresyon ve ART'ye uyum ile HPB'de koroner hastalık riski azaltılabilir.

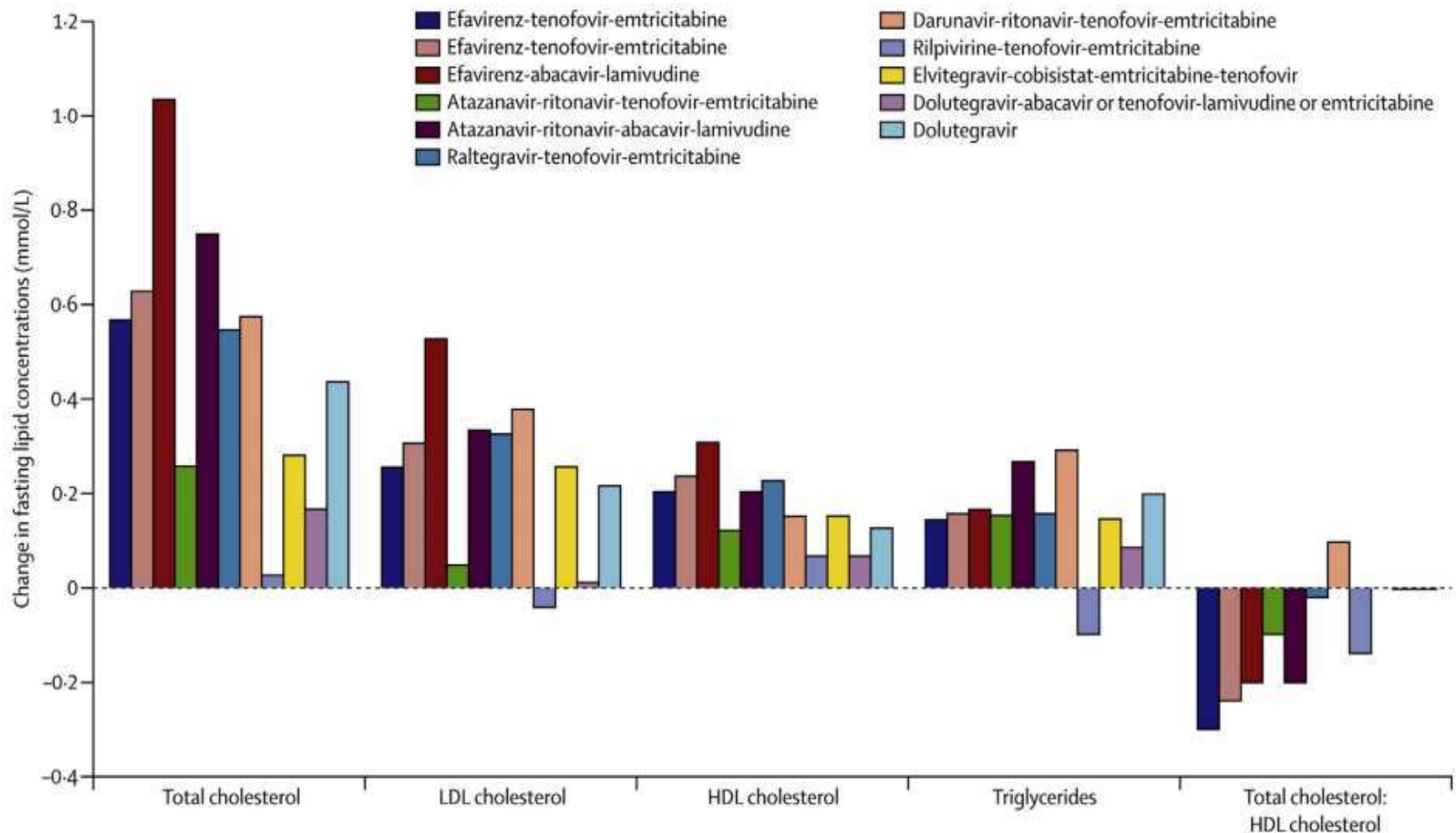


Figure 2. Effects of common combinations of antiretroviral therapy on lipid levels. HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein. Reproduced from Lake and Currier³ from *The Lancet* with permission from Elsevier.

- PI atazanavir hariç (TG, TK, LDL-K artar)
- Ritonavir VE ritonavir-içeren tedaviler TG ve LDL-K düzeylerini daha fazla artırmış
- Atazanavir ve darunavir lipid profili üzerinde daha olumlu etkiler
- NNRTIs LDL-K artırır, ama HDL-K baskılamaz
- Efavirenz (TG, TK, LDL-K artar, ama HDL-K de artar)



Table 3. Effects of selected new ART drugs on lipid and related parameters

	Maraviroc	Raltegravir	Atazanavir
Type of drug	Entry inhibitor	Integrase inhibitor	Protease inhibitor
Effect on lipids	Improved TC and LDL-C	Improved TC, LDL-C, TGs vs most regimens	Improved TC, LDL-C, TGs
Metabolic effects	Increased BMI, more new-onset diabetes	Increased BMI, truncal fat, less lipoatrophy	Increased truncal fat vs some regimens
Flow-mediated dilatation	Improved	No change	No change; decreased cIMT

The findings listed in the table are usually from studies comparing these drugs with other commonly used ART drugs, or with placebo against a background of ART.

ART, antiretroviral therapy; BMI, body mass index; cIMT, carotid intima-media thickness; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TGs, triglycerides.

Data from Worm et al.¹³

2. Jenerasyon PIs atazanavir, integras inhibitorleri, C-C chemokine receptor tip 5 koreseptor antagonisti maraviroc daha eski ART formlarına göre lipidler üzerinde daha olumlu etkileri var.



Ü.B, 52 Y, E

- 1997'de HIV tanısı almış
- Emtrisitabin + tenofovir disoproksile ve ritonavir + lopinavir kullanmış. (NRTI+PI)
- Boy: 165 cm, Kilo: 75 kg, BMI: 27, 5 kg/m²
- Yıllar içerisinde kilo artış problemi olmuş
- 2014'de TİP 2 Diyabet tanısı almış
- Metformin+pioglitazon başlanmış



	19-10-2011	24-12-2015	19-11-2019	29-09-2023
AKŞ (70-105) mg/dl	85	178	267	104
HbA1c % (4-6)		7.7	10.3	6.5
T. Kol (140-200) mg/dl	254	246	241	217
TG (40-150) mg/dl	214	374	500	132
HDL-K (> 30) mg/dl	44	32	34	40
LDL-K(< 130) mg/dl	167	139	Tg>400 hesaplanamadı	151



Fenofibrat



İntensif insülin
tedavisi



- Boy: 165 cm, Kilo: 90 kg, BMI: 33 kg/m²
- En son kullandığı ilaçlar:
- Dolutegravir sodyum + abakavir sülfat + lamivudin (INSTI + NRTI) kullanıyor (2018).
- Metformin+pioglitazon
- Empagliflozin
- Aspart+degludek insülin
- Atorvastatin, fenofibrat ile takipte



TANI:

- HIV pozitif bireyler (HPB)'de Hemoglobin A1c (HbA1c)'nin glisemiye olduğundan daha düşük gösterdiği bildirilmiştir.
- Yüksek MCV, nucleoside reverse transcriptase inhibitör kullanımı (özellikle abacavir), düşük CD4 sayısı olan durumlarda farklı sonuçlar olabilir.
- Tanıda HbA1c kullanılması önerilmez.

HIV ile enfekte tüm bireylerde 6-12 ayda bir, ART başlandıktan 1-3 ay sonra Açlık Kan Şekeri (AKŞ) ölçümü yapılmalıdır

TABLO 1.1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri¹⁾

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C^(**)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

¹⁾Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. ^(**)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ

Prediyabetik hastalarda sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite ile aynen HIV olmayan hastalarda olduğu gibi %5-10 kilo kaybı ile diyabete gidiş engellenebilir.



Aerobik egzersiz haftada en az 150 dk
10000/adım gün

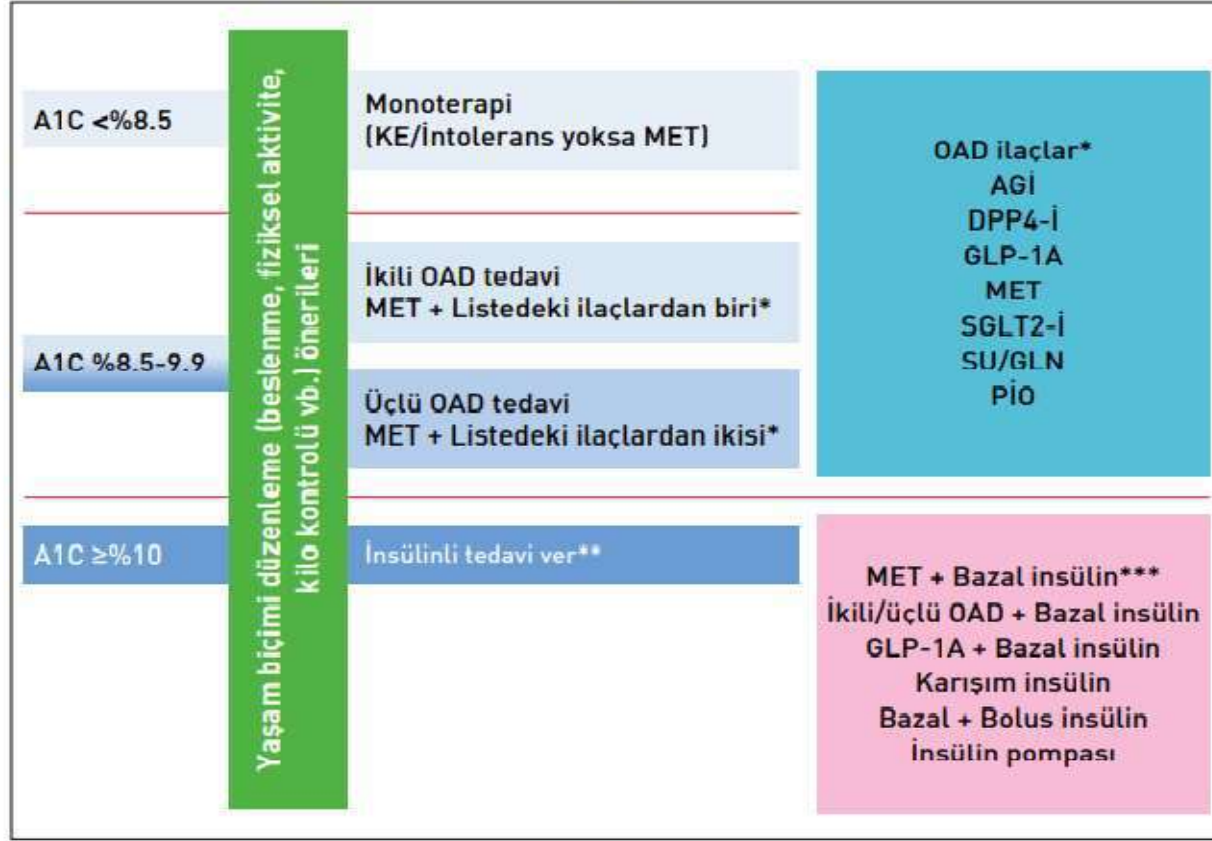


Kişiyeye uygun kalori alımının
kısıtlanması, Akdeniz tipi beslenme

Glukoz kontrol hedefini nasıl koyalım ?



Şekil 9.1: YENİ TANI Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması



Takip:
3 ay sonra A1C kontrol
(Bknz Şekil 9. 2)

	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Etkinlik	İnsülin, SU, MET, GLP-1A, PİO	AGİ, GLN, DPP-4İ, SGLT2-İ
Hipoglisemi riski	AGİ, DPP4 İ, GLP-1A, SGLT2-İ, PİO, MET	İnsülin, SU, GLN
Kilo değişimi	GLP-1A, SGLT2-İ	İnsülin, SU, GLN, PİO
Maliyet	MFT, SU, AGİ	GLP-1A
Yağlı KC hast	PİO	
KKY	SGLT2-İ	PİO, Saksagliptin
Kardiyore-nal koruma	GLP-1A, SGLT2-İ	

*İlaçlar harf sırasına göre dizilmiştir. Avantaj/dezavantajları dikkate alınarak uygun kombinasyon yapılabilir. Kombinasyonu uygun olmayan ilaçlar: SU ile GLN, GLP-1A ile DPP4-İ, SU ile hızlı/kısa etkili insülin içeren protokollerdir. Üç OAD 'den fazlasının kombinasyonu önerilmez. KVH, KKY veya KBH olan hastalarda (renal fonksiyonlar dikkate alınarak) kanıtı olan GLP-1A veya SGLT2-İ grubu ilaçlar öncelikli seçilebilir.

**Hastada insülin endikasyonu varsa (Bknz. Bölüm 8) A1C kaç olursa olsun tedaviye insülin eklenir veya tamamen insülin tedavisi ile başlanır.

***Yüksek A1C nedeni ile insülin başlanan hastalarda genellikle tek başına insülin veya MET + insülin (Bazal, karışım veya bazal bolus) başlanıp zaman içinde tedavi düzenlenir.

KE: Kontrendikasyon, OAD: Oral antidiyabetik, MET: Metformin, SU: Sulfonilüre grubu ilaçlar, GLN: Glinid grubu ilaçlar, PİO: Pioglitazon, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid-1 analogları, SGLT2-İ: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörleri, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, KBH: Kronik böbrek



HIV Drug Interactions

www.hiv-druginteractions.org

Drug Interaction

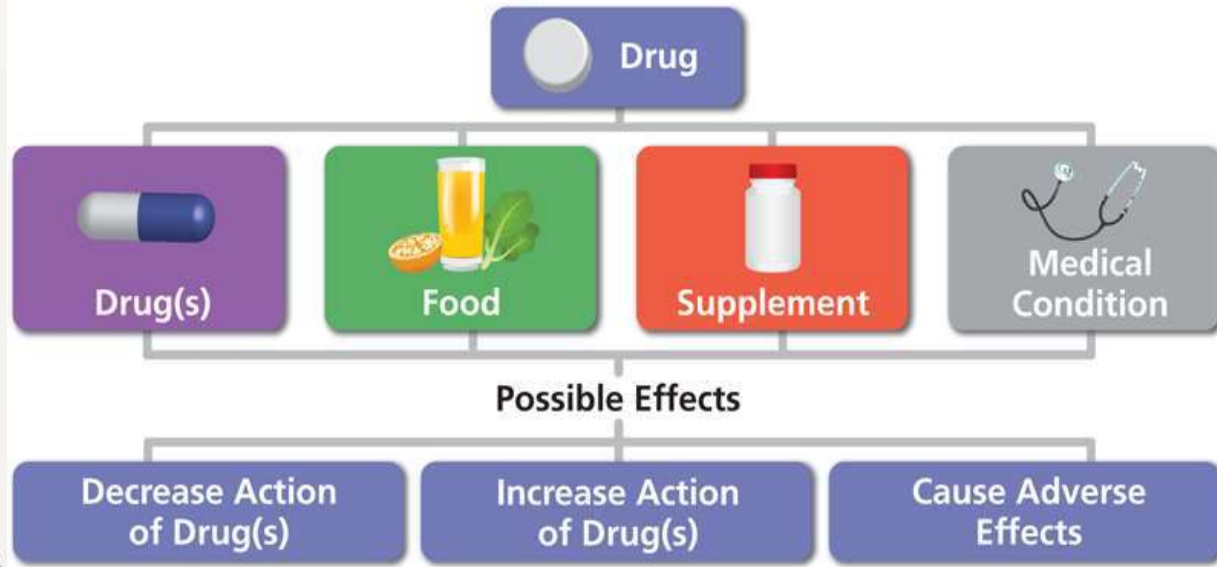


Table 2. Oral Diabetes Medications With Special Considerations in HIV

Class	Mechanism	Generic Name	Brand Name	Special Considerations in HIV
Biguanides	<ul style="list-style-type: none">• Decrease hepatic glucose production• Improve insulin sensitivity	Metformin	Glucophage, Glucophage XR, Fortamet, Glumetza, Riomet	<ul style="list-style-type: none">• Dolutegravir increases metformin concentrations Metformin 1000 mg/g aşmamalı
Sulfonylureas	<ul style="list-style-type: none">• Stimulate insulin release from the pancreatic β cells• Reduce glucose output from the liver• Increase insulin sensitivity	Glimepiride Glyburide Micronized glyburide Glipizide	Amaryl Diabeta, Micronase Glynase Glucotrol, Glucotrol xl	
Thiazolidinediones	<ul style="list-style-type: none">• Lower blood glucose by improving target cell response to insulin• Do not increase pancreatic insulin secretion	Rosiglitazone Pioglitazone	Avandia Actos	<ul style="list-style-type: none">• When used with CYP2C8 inhibitors (many PIs), rosiglitazone/pioglitazone levels may increase. Monitor carefully.

KC'den daha çok periferel dokular üzerinde etki eden antidiyabetik ajanlar (thiazolidinedionlar) avantajlı gözükme

Dolutegravir metformin konsantrasyonunu artırabilir. 1000 mg/gün aşmamalıdır.

Birçok PI kullanımı ile pioglitazon düzeyleri artabilir, yakın takip gereklidir.

Incretins

GLP-1 Analogues	<ul style="list-style-type: none"> • Increase glucose-dependent insulin secretion • Decrease inappropriate glucagon secretion • Increase β-cell growth/replication • Slow gastric emptying 	Liraglutide Exenatide Exenatide LAR	Victoza Byetta Byetta LAR	
DPP-IV inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> • Increase insulin synthesis and release from pancreatic β cells • Decrease glucagon secretion from pancreatic α cells • Decreased glucagon secretion results in decreased hepatic glucose production 	Sitagliptin Saxagliptin Vildagliptin Linagliptin	Januvia Onglyza Galvus Tradjenta	<ul style="list-style-type: none"> • Gliptins have molecular targets on immune cells; however, no evidence that gliptin use changes CD4 or HIV RNA • Saxagliptin interacts with strong CYP3A4/5 inhibitors (eg, ritonavir); reduce saxagliptin dose when used with CYP3A4/5 inhibitors
Gliflozins	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce reabsorption of filtered glucose from the tubular lumen and lower the renal threshold for glucose • Increase urinary excretion of glucose 	Dapagliflozin Canagliflozin	Farxiga Invokana	<ul style="list-style-type: none"> • If UGT enzyme inducers (eg, ritonavir) are coadministered with canagliflozin, consider increasing the dose to 300 mg
Meglitinides	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulate insulin release from pancreatic β-cells 	Repaglinide Nateglinide	Prandin Starlix	<ul style="list-style-type: none"> • When used with CYP3A4/CYP2C8 inhibitors (many PIs), Repaglinide/nateglinide levels may increase. Monitor carefully. • EFV and ETR may increase nateglinide

Abbreviations: CYP, cytochrome P450; DPP-IV, dipeptidyl peptidase 4; EFV, efavirenz; ETR, etravirine; GLP-1, glucagon-like peptide 1; HIV, human immunodeficiency virus; LAR, long-acting release; PI, protease inhibitor; UGT, UDP-glucuronosyltransferase.

Saxagliptin CYP3A4/5 inhibitörleri (ritonavir) ile etkileşime girdiği için dozu azaltılmalıdır. CYP3A4/CYP2C8 inhibitörleri (birçok PI) ile kullanımda repaglinid/nateglinid düzeyleri artabilir, hipoglisemi için yakın takip gereklidir. Efavirenz, etravirin nateglinid düzeylerini artırabilir.

Glisemik hedefler:

	Hedef ¹⁾
A1C	≤%7 (53 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl
Öğün sonrası 1.st PPG	-
Öğün sonrası 2.st PPG	<160 mg/dl

¹⁾Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklentisi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları ve eşlik eden diğer hastalıklarına göre belirlenmeli, gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

Yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbidite var ise A1C %7.5-8 (58-64 mmol/mol)

Yaşam beklentisi <5 yıl ve majör komorbidite var ise A1C %8-8.5 (64-69 mmol/mol) olarak hedeflenebilir.

Kardiyovasküler (KV) riskin azaltılması

- A: Antiplatelet tedavi
- B: Kan basıncı kontrolü
- C: Kolesterol hedeflerine ulaşılması
- D: Diyabet/glukoz kontrolü
- S: Sigara kesilmesi



HIV'de dislipidemi tedavisi

Pharmacological therapies	Treatment options are similar for those living with and without HIV
Statins	Used to lower LDL-C and TG, may raise HDL-C; many statins are metabolized by hepatic cytochrome P450 CYP3A4; many ARTs are also metabolized by CYP3A4 and, thus, may have interactions with statins; simvastatin and lovastatin are contraindicated with PI; atorvastatin has less of a CYP3A4 interaction; pravastatin, fluvastatin, pitavastatin and rosuvastatin are not or minimally metabolized through CYP3A4
Fibrates	Used to lower TG; fenofibrate preferred due to daily dosing and less drug interactions with statins; gemfibrozil with statins may result in muscle and liver toxicity
Ezetimibe	Used to lower LDL-C; well-tolerated, synergistic with statins and has no drug interactions with ART nor does it interact with CYP3A4
Niacin	Used to raise HDL-C and lower TG and LDL-C; known for its side effect of flushing but may also cause hyperglycaemia and exacerbate peptic ulcer disease; no interactions with ART
Omega-3 fatty acids	Used to lower TG; active ingredients are eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid; recommended dose is ~2–4 g/day; advantage is lack of drug interactions with ART but increased pill burden may be an issue
PCSK9 inhibitors	Used to lower LDL-C with high effectiveness; requires subcutaneous administration every 2 or 4 weeks, cost may be an issue; may be ideal for statin-intolerant individuals; no known interactions with ART
Bempedoic acid	Used to lower LDL-C; not yet studied in PWH but may be ideal for statin-intolerant individuals; no known drug interactions with ART

ART, antiretroviral therapy; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; INSTI, integrase strand transfer inhibitor; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; PWH, people with HIV; TG, triglyceride.

ART ve Statin grubu ilaç etkileşimleri

Table 3 Drug–drug interactions between statins and ARTs classes most often used in clinical practice

ART class	PI	NNRTI	NRTI	INSTI
Atorvastatin	Increased concentration	Decreased concentration, efavirenz, etravirine	Decreased concentration, TDF only	No interactions anticipated, raltegravir and dolutegravir ^a
Lovastatin	Contraindicated	Decreased concentration, nevirapine, etravirine	Decreased concentration, TDF only	No interactions anticipated, raltegravir and dolutegravir ^a
Pitavastatin	Increased concentration, atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir only	No data	No interactions anticipated	No interactions anticipated, raltegravir and dolutegravir ^a
Pravastatin	Increased concentration, darunavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir only	Decreased concentration, efavirenz	Decreased concentration, TDF only	No interactions anticipated, raltegravir and dolutegravir ^a
Rosuvastatin	Increased concentration, darunavir/ritonavir lopinavir/ritonavir, and atazanavir/ritonavir	No interactions anticipated	No interactions anticipated	No interactions anticipated, raltegravir and dolutegravir ^a
Simvastatin	Contraindicated	Decreased concentration, efavirenz, nevirapine, etravirine	No interactions anticipated	No interactions anticipated, raltegravir and dolutegravir ^a

^aCobicistat-boosted elvitegravir, metabolized via CYP 3A4, is assumed to have similar interactions to ritonavir-boosted PIs

Metabolik komplikasyonlar ve ilaç etkileşimleri

- Proteaz inhibitörleri (PI), ritonavir (RTV) ve cobicistat (COB) diğer ilaçlar ile etkileşim için en yüksek potansiyele sahip
- Simvastatin, lovastatin ART ile en çok, atorvastatin, pravastatin ve pitavastatin en az etkileşime giren antilipidemikler.
- Hipertrigliseridemi tedavisinde fibratlar ilk basamak, ART ile etkileşim yok.

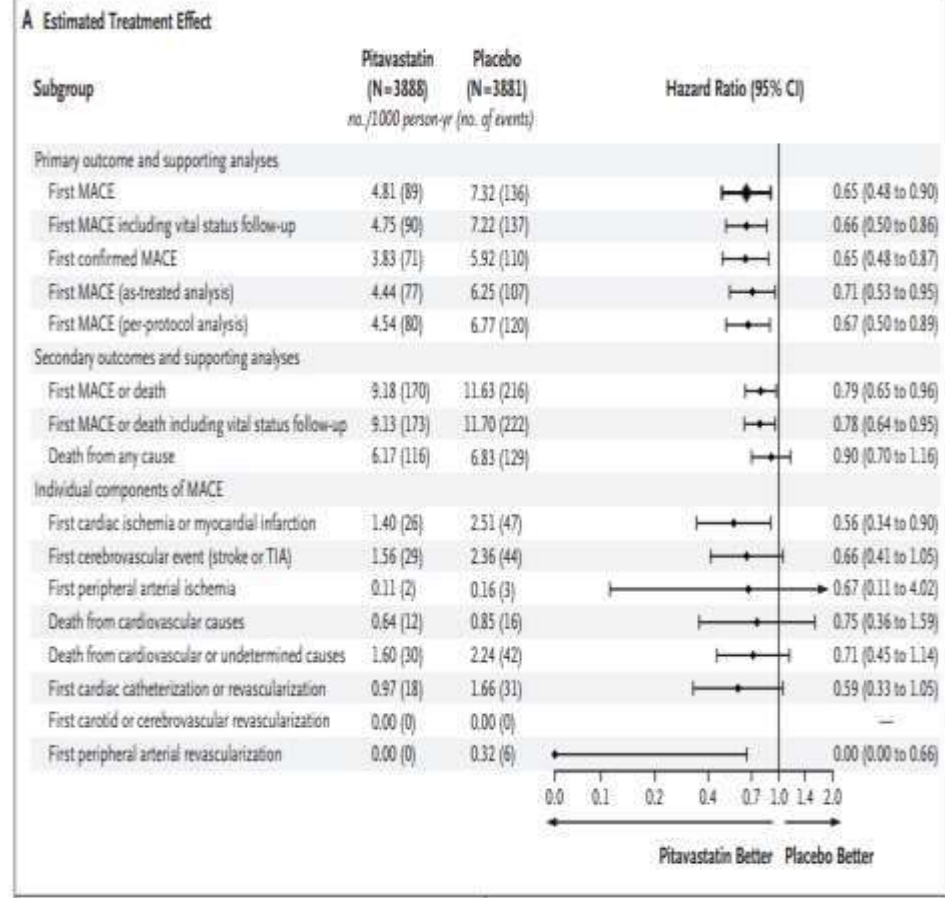


Pitavastatin ve KV risk

Düşük-orta KV riske sahip ART almakta olan 7769 hastanın pitavastatin veya plasebo ile takip edildiği 5.1 yıl süre ile takip edildiği Faz 3 çalışmada;

Pitavastatin alan grupta major adverse cardiovascular event (MACE) anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

4.81/1000 kişi-yıl pitavastatin grup
7.32/1000 kişi-yıl plasebo grup (P=0.002)



ART- ilişkili dislipidemide değiştirme tedavisi

Değiştirme/yerine koyma	DL etiyojoloji ART'ye bağlı ise uyum, tolerabilite, önceki rezistans ve comorbiditeler dikkate alınmalı
Ritonavir veya cobicistat rejimi içermekte ise	Booster olmayan tedavi modeline geçilebilir
PI içeren tedavi	Daha yeni PI (atazanavir veya darunavir) veya lipid neutral tedavi modeline geçilebilir
Non-NRTI içeren tedavi	Lipid nötral non-NRTI (rilpivirin, doravirin, etravirin) ve diğer lipid nötral tedavi modeline geçilebilir.
NRTI içeren tedavi	Lamivudin ve emtricitabinin lipid etkileri gözardı edilebilir; tenofovir disoproksil fumaratın lipid düşürücü özellikleri nedeni ile tercih edilebilir, renal ve kemik toksisiteleri dikkate alınmalıdır.
INSTI içeren tedavi	Lipid nötral INSTI'ye (raltegravir, dolutegravir, bictegravir) veya diğer lipid nötral tedavi modeline geçilebilir, ancak INSTI'de kilo alımı riski vardır.

ARV-ilişkili hiperlipidemi mevcut hastalarda, problemlili ARV ajanlar kesilerek, HIV virolojik kontrol üzerindeki etkinliği ve yan etkileri dikkate alınarak daha olumlu lipid profiline yol açan yeni ART ajanları (integraz inhibitörleri, 2. nesil NNRTIs, yeni PIs) kullanılmaya başlanmıştır.

Lipid kontrolü

TABLO 17.1: Diyabet hastalarında risk gruplarına göre hedef lipid düzeyleri

	Çok yüksek riskli hastalar	Yüksek riskli hastalar	Orta düzeyde riskli hastalar
LDL-kolesterol	<55 mg/dl ve LDL-kolesterol düzeyinde %50'den daha fazla azalma	<70 mg/dl ve LDL-kolesterol düzeyinde %50'den daha fazla azalma	<100 mg/dl
Non-HDL-kolesterol	<85 mg/dl	<100 mg/dl	<130 mg/dl



Mikrovasküler komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Tavsiye
Retinopati	Yıllık göz muayenesi
Nefropati	Kan basıncı ve lipid kontrolünün sağlanması Her 6 ayda bir spot idrarda mikroalbumin taraması HT veya mikroalbuminuri mevcut hastalarda ACE inhibitör/ARB başlanması
Nöropati	Her 6-12 ayda bir ayak nörolojik muayene Ayak bakımı eğitimi



OBEZİTE VE HIV



Sağlıklı beslenme önerileri:

- Enerji yoğunluğu yüksek olan gıda ve içeceklerin azaltılması
- Porsiyonların küçültülmesi, öğünler arasında atıştırmadan kaçınılması
- Kahvaltı öğününün atlanmaması ve gece yemekten kaçınılması
- Sebze ve meyve
- Tam tahıl içeren gıda ve bakliyat grubu
- Yüksek lif içeren gıda tüketiminin arttırılması
- Yeterli protein alımı (çok yağlı süt ve et ürünlerinin yerine az yağlılarının tercih edilmesi, işlenmiş etlerden kaçınılması ve deniz ürünlerinin tüketiminin arttırılması)
- Yeterli ve sağlıklı yağ alımı (katı yağlardan kaçınılması, balık, zeytin, avokado yağları gibi sağlıklı yağların tüketilmesi)
- Su alımının arttırılması



Artificial Sweeteners

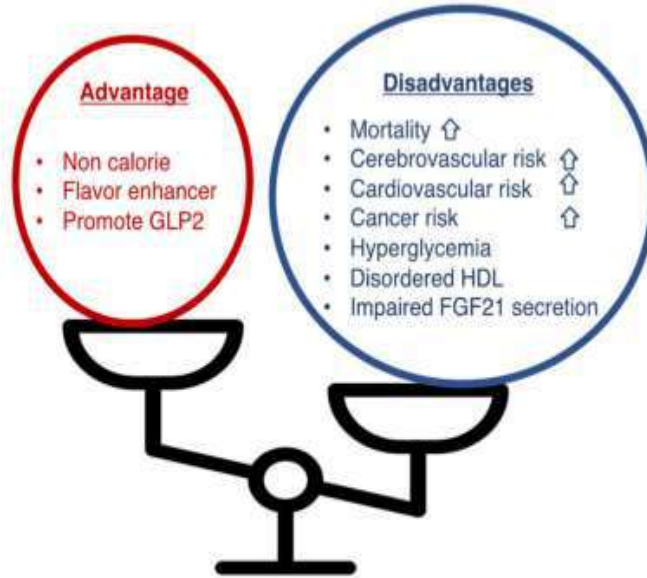


Figure 2. Artificial sweeteners have advantages and disadvantages. Artificial sweeteners (sucralose, saccharin, aspartame, and acesulfam K) present advantages (non-caloric; a flavor enhancer; a GLP-2 stimulant) and disadvantages (increased mortality, cerebrovascular risk, cardiovascular risk, hyperglycemia, increased plasma HDL levels with impaired antioxidant functions, impaired FGF21 secretion).

Diyet şekerlerinin azaltılması (örn: şeker ve şeker tatlandırıcılı içecekler, şekerli gıdalar ve alkollü içeceklerden kaçınılması) ve paketli işlenmiş gıdaların minimuma indirilmesi sağlanmalıdır

Tablo 2. Farklı amaçlar için TEMD fizik aktivite nerileri*

Sağlık hedefi	önerilen haftalık fizik aktivite süresi
Sağlıklı yaşam, sağlığı sürdürme ve iyileştirme	150 dakika
Sağlıklı bireylerin kilo almasını nleme	150-250 dakika
Klinik olarak anlamlı kilo kaybı (%5'den fazla)	225-420 dakika
Zayıfladıktan sonra kilo koruma	200-300 dakika

*Orta yoğunlukta fizik aktivite için önerilen zaman verilmiştir.

Fiziksel aktivite nerileri yapılırken kişinin yaşı, cinsiyeti, kondüsyon seviyesi, tercihleri, yaşam koşulları ve ihtiyaçları göz önüne alınmalıdır. Egzersizin tipi, süresi, sıklığı ve yoğunluğuna bireysel bazda karar verilmelidir.



Obezitede farmakolojik tedavi endikasyonları:

- 1. VKİ ≥ 30 kg/m² olup, diyet, egzersiz ve davranış değişikliği uygulamaları denendiği halde kilo kontrolü sağlanmayan olgular.
- 2. VKİ 27-29,9 kg/m² düzeyinde olup, komorbiditeleri (Tip 2 DM, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi vb.) olan hastalar.



Tablo 2. Obezitenin Medikal Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

İlaç	Onay	Etki Mekanizması	Doz	Uyarı ve Monitorizasyon	Kontrendikasyon	Yan etkiler
Orlistat	FDA ve EMA (Türkiye'de kullanımda)	Pankreatik lipaz inhibitörü	Günde üç defa 120 mg (oral)	Hepatit, karaciğer yetmezliği, multivitamin (vitamin A, D, E, K içeren) desteği, kolelitiazis, nefrolitiazis, diğer ilaçlarla birlikte kullanımında dikkat	Gebelik, emzirme, kronik malabsorbsiyon sendromları, kolestaz, kolelitiazis,	Yağda eriyen vitaminlerin emiliminde azalma, steatore, fekal inkontinans, abdominal ağrı, baş ağrısı, oksalat nefropatisi
Liraglutid	FDA ve EMA (Türkiye'de kullanımda)	GLP1R agonisti	Günde bir kez 3 mg (sc)	Akut pankreatit, kolelitiazis, kolesistit, akut safra kesesi hastalıkları, hipoglisemi, dehidratasyon,	Gebelik, emzirme, medüller tiroid kanser öyküsü, MEN2 öyküsü, pankreatit öyküsü, akut safra kesesi hastalıkları, gastroparezi,	Bulantı, kusma, pankreatit, ishal/kabızlık, baş ağrısı, dispepsi, taşikardi
Lorcaserin	FDA (2012)	Serotonin 5HT2c reseptör agonisti	Günde iki kez 10 mg (oral)	Serotonin sendromu, kognitif bozukluk, depresyon, valvulopati, hipoglisemi, priapizm, lökopeni	Gebelik, emzirme, MAOIs, SSRIs, SNRIs ile birlikte kullanılması	Baş ağrısı, bulantı, ağız kuruluğu, baş dönmesi, halsizlik, kabızlık, nazofarenjit, hiperprolaktinemi
Fentermin	FDA	Norepinefrin salgilatıcı	Günde bir kez 15-37,5 mg veya üç kez 8 mg (oral)	Kalp kapak hastalığı ve pulmoner hipertansiyon açısından dikkatli olunmalı	Koroner arter hastalığı, inme, aritmi, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, MAOIs ile birlikte kullanımı, hipertiroidizm, glokom, ajitasyon, ilaç bağımlılığı, gebelik ve emzirme	Hipertansiyon, iskemi, çarpıntı, taşikardi, baş dönmesi, disfori, öfori, baş ağrısı, uykusuzluk, aşırı uyarılma, psikoz, huzursuzluk, ürtiker, libido değişikliği, kabızlık, ishal, tat değişikliği, kserostomi, tremor
Diclipropion	FDA ve EMA	Norepinefrin ve dopamin salgilatıcı	Günde üç kez 25 mg veya uzatılmış form bir kez 75 mg (oral)	Kalp kapak hastalığı ve pulmoner hipertansiyon açısından dikkatli olunmalı	İleri derece ateroskleroz, şiddetli hipertansiyon, hipertiroidizm, glokom, ajite durumlar, ilaç bağımlılığı, MAOIs ve diğer anorektiklerle birlikte kullanımı	Kardiyak aritmi, serebrovasküler olay, hipertansiyon, anksiyete, depresyon, baş dönmesi, öfori, baş ağrısı, aşırı uyarılma, prekordial ağrı, psikoz, alopesi, deri döküntüleri, libido değişikliği, jinekomasti, kabızlık, diyare, disfaji, bulantı, kusma, kserostomi, kemik iliği depresyonu, diskinezi, miyalji, tremor, bulanık görme, midriyazis

Table 3. Recommendations for Management of Drug-Drug Interactions between Antiretrovirals and Antiobesity Pharmacotherapy

Drug or drug class	NRTIs	NNRTIs	PIs	INSTIs	Entry inhibitors
Liraglutide	No clinically relevant interactions	Consider administering RPV 4 hrs before liraglutide due to potential for inhibition of gastric secretion resulting in decreased concentration of RPV	Consider administering ATV 2–4 hrs before liraglutide due to potential for inhibition of gastric secretion resulting in decreased concentration of ATV	No clinically relevant interactions	No clinically relevant interactions
Lorcaserin	No clinically relevant interactions	No clinically relevant interactions	No clinically relevant interactions	No clinically relevant interactions	No clinically relevant interactions
Naltrexone-bupropion	No clinically relevant interactions	Monitor for efficacy when coadministered with CYP2B6 inducers EFV or NVP due to potential for decreased bupropion concentration	Monitor for efficacy when coadministered with CYP2B6 inducers LPV, TPV, or RTV due to potential for decreased bupropion concentration Monitor for adverse effects if coadministered with ATV/r due to ritonavir CYP2B6 inhibition and potential for increased concentration of bupropion Slowly titrate dose of bupropion and monitor for adverse effects when coadministered with DRV/r due to ritonavir CYP2B6 inhibition and potential for increased concentration of bupropion Carefully titrate dose of bupropion and monitor for adverse effects if coadministered with cobicistat-containing regimens due to potentially increased concentration of bupropion	Carefully titrate dose of bupropion and monitor for adverse effects if coadministered with cobicistat-containing regimens due to potentially increased concentration of bupropion	No clinically relevant interactions
Orlistat	Avoid concomitant use	Avoid concomitant use	Avoid concomitant use	Avoid concomitant use	Avoid concomitant use with maraviroc. No clinically relevant interactions anticipated with injectable <u>treatments</u> .
Phentermine-topiramate	Monitor for increased risk of renal toxicity if coadministered with TDF or TAF	No clinically relevant interactions	Monitor for adverse effects if coadministered with CYP2D6 inhibitors RTV or cobicistat due to potential for increased concentration of phentermine	Monitor for adverse effects if coadministered with CYP2D6 inhibitor cobicistat due to potential for increased concentration of phentermine	No clinically relevant interactions

ATV = atazanavir; ATV/r = atazanavir boosted by ritonavir; CYP = cytochrome P450 enzyme; DRV/r = darunavir boosted by ritonavir; EFV = efavirenz; INSTIs = integrase inhibitors; LPV = lopinavir; NNRTIs = nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors; NRTIs = nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NVP = nevirapine; PIs = protease inhibitors; RPV = rilpivirine; RTV = ritonavir; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; TPV = tipranavir.

Orlistat ve ART

Table 2. Case Reports of Loss of HIV Viremia Control with Orlistat

Patient	Antiretroviral therapy	Orlistat dose	Time to detectable VL	TDM on orlistat	TDM post-orlistat	Therapeutic range, ng/ml
34 yo M ³⁹	EFV 600 mg/TDF 300 mg/FTC 200 mg	60 mg 3 times/day × 1 mo, then 60 mg with evening meal only	~12 wks	NR	NR	—
39 yo F ⁴⁰	EFV 600 mg; TDF/FTC 245 mg/200 mg	60 mg 3 times/day	65 days	EFV <150 ng/ml	EFV 3795 ng/ml	1000–4000
43 yo F ^{40, 41}	ATV/r 300 mg/100 mg; TDF/FTC 245 mg/200 mg	60 mg 3 times/day	42 days	ATV 50 ng/ml	ATV 195 ng/ml	150–800

ATV/r = atazanavir boosted by ritonavir; EFV = efavirenz; F = female; FTC = emtricitabine; M = male; NR = not reported; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; TDM = therapeutic drug monitoring; VL = HIV viral load; yo = years old.

- Barsakta lipaz inhibisyonu ile diyetteki yağların %30 emilimini engeller
- Orlistat ile ART emiliminde problem ve
- Viremi kontrolünde kayıp
- Orlistat dışında tüm antiobezite ilaçlar genel popülasyona benzer şekilde ART ile birlikte kullanılabilir.

- Etkinlik ilk 3 aydan sonra değerlendirilmelidir.
- Kilo kaybı tatmin edici ise (diyabetik olmayanlarda $>5\%$ kilo kaybı ve diyabetli hastalarda $>3\%$ kilo kaybı) tedaviye devam edilmelidir.
- Tedaviye gereken cevabı vermeyen kişilerde, tedavi durdurulmalıdır.
- 6 ayın sonunda $5-15\%$ lik bir kilo kaybı uygun bir hedeftir.
- Medikal tedavi en az 1 yıl sürdürülmeli, hastalar bireysel olarak değerlendirilerek yıllık 10% luk bir kilo kaybı varsa tedaviye devam edilmesi önerilir.



Bariyatrik Cerrahi Endikasyonları:

BKİ ≥ 40 kg/m² olması

BKİ ≥ 35 kg/m² olması durumunda en az bir komorbiditenin (T2DM, HL, uyku apnesi) eşlik etmesi

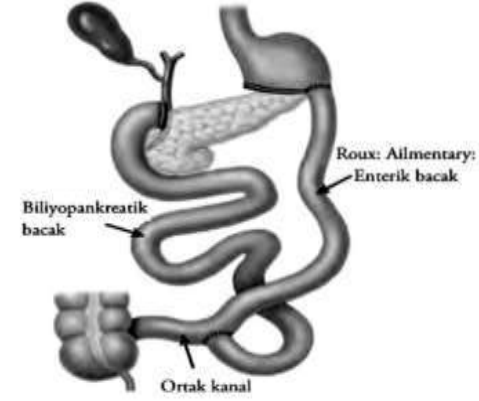
Bariyatrik cerrahi HPB'de etkin ve güvenilirdir, mortalite artışı gözlenmemiştir.

GIS değişiklikleri nedeni ile ART ilaçların emilimi bozulabilir.

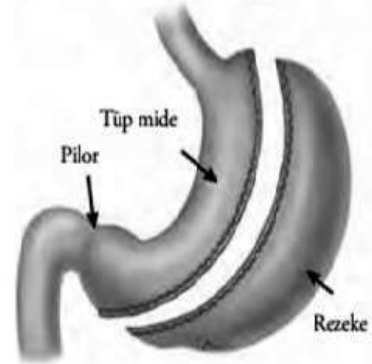
Sleeve gastrektomi olmuş HPB'de, raltegravir ve atazanavir konsantrasyonları düşük, 4 vakada viral yük tespit edilmiştir.



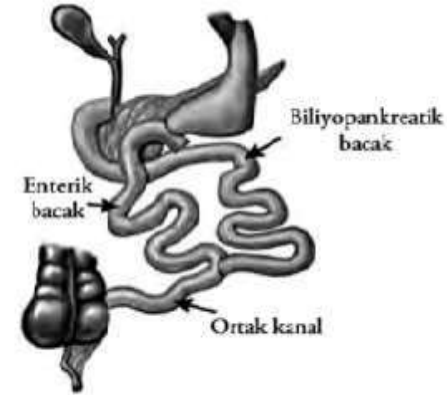
Şekil 3: Roux-en-Y gastrik bypass



Şekil 4: Biliyopankreatik diversion



Şekil 2: Sleeve gastrektomi



Şekil 5: Biliyopankreatik diversion veduodenal switch

Sharma P, et al. AIDS. 2018;32(14):1959–65

Amouyal C, et al. Obes Surg. 2018;28(9):2886–93

ART almakta olan HIV hastaları
multidisipliner bir ekip tarafından takip edilmelidir



TEŞEKKÜRLER