

# Kilo Artışı ve Diyabet: Güncel Çalışmalarda Neler Var?

Dr. Selda Sayın Kutlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

# Kilo artışı / Obesite

## Kilo artışı

- Yaşlanmayla ilişkili fizyolojik bir durumdur.
- **Bir Avrupalı yetişkinin ortalama vücut ağırlığı 0,3 - 0,5 kg /yıl artacağı tahmin edilmektedir.**
- Sıklıkla kiloda **>%5** kullanılır.
- **VKİ artışı >%7**



- **Kardiyovasküler hastalık**
- **Diyabet**
- **Kronik böbrek hastalığı**
- **Steatohepatit**
- **Kanser**



## Toplumda kilo alımı artmaktadır

- Yaşlılık
- Sedanter yaşam tarzı, değişen uyku düzeni
- Aşırı veya düşük kaliteli kalori alımı (örneğin doymuş yağlar, işlenmiş şekerler)
- Aşırı alkol tüketimi
- Bazı ilaçlar (örneğin psikotrop ilaçlar, steroidler, anti-diyabetik ilaçlar)
- Endokrin bozuklukları (örneğin, GH eksikliği, hipotiroidizm, Cushing sendromu, hipogonadizm)
- Genetik faktörler

# ART başlangıcından sonra ırk ve cinsiyete göre kilo alımı

- 2003 ve 2015, tedavi naif HIV infekte bireylerde yapılan 8 randomize, kontrollü klinik çalışmada kilo alımıyla ilişkili faktörlerin analizi (N > 5000)

- **Havuz analizde kilo alımıyla ilişkili demografik faktörleri**

- ✓ **CD4 hücre sayısı <200/mm<sup>3</sup>**
- ✓ **HIV 1 RNA >100.000 kopya/ml**
- ✓ **Semptomatik HIV enfeksiyonu/AIDS**
- ✓ **Kadın cinsiyet**
- ✓ **Siyahi ırk**
- ✓ **Normal ve düşük VKİ**
- ✓ **Damariçi uyuşturucu kullanılmaması**

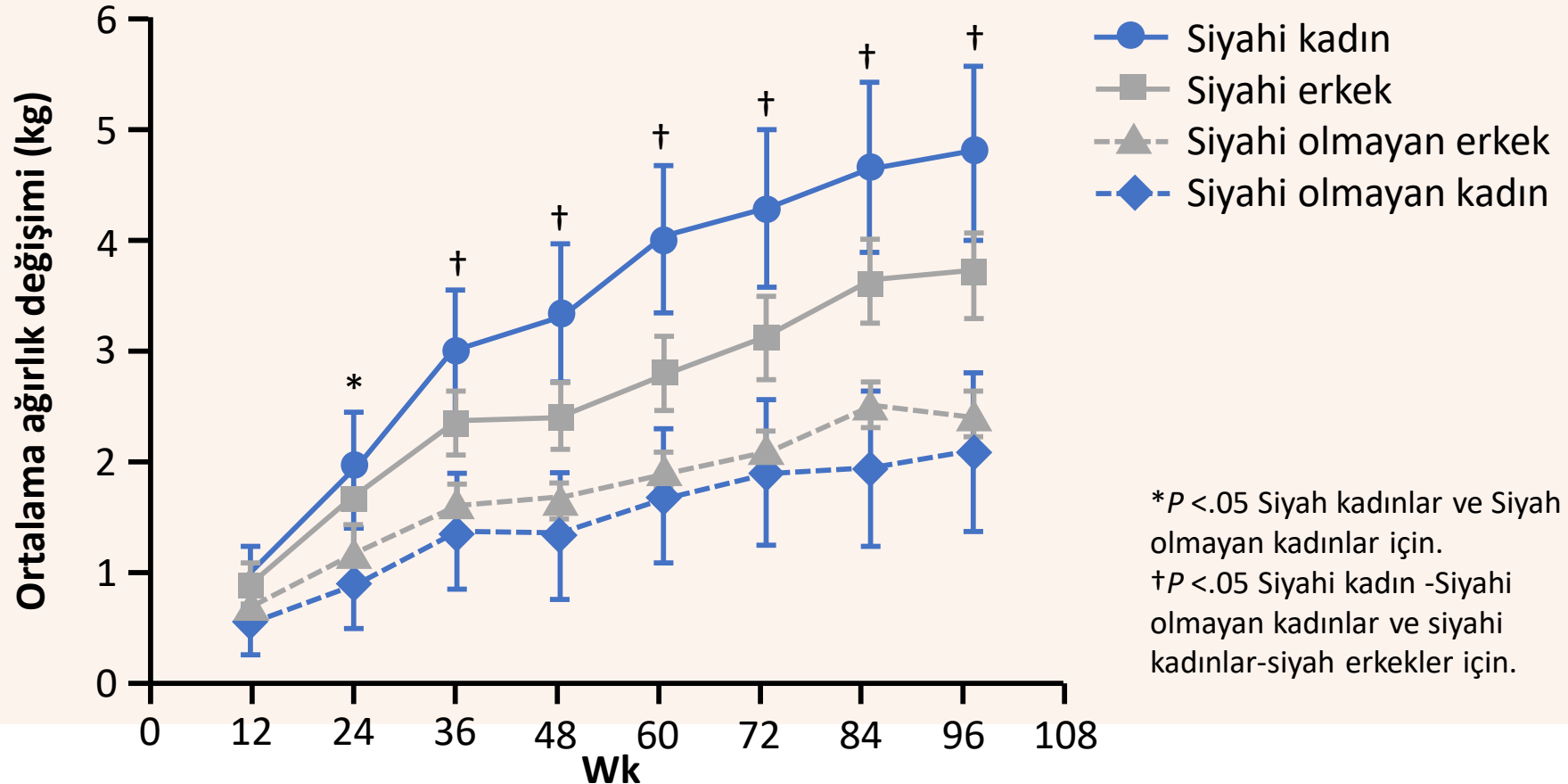


**Sağlığa dönüş  
etkisi**

**Kilo artışı ≥%10**

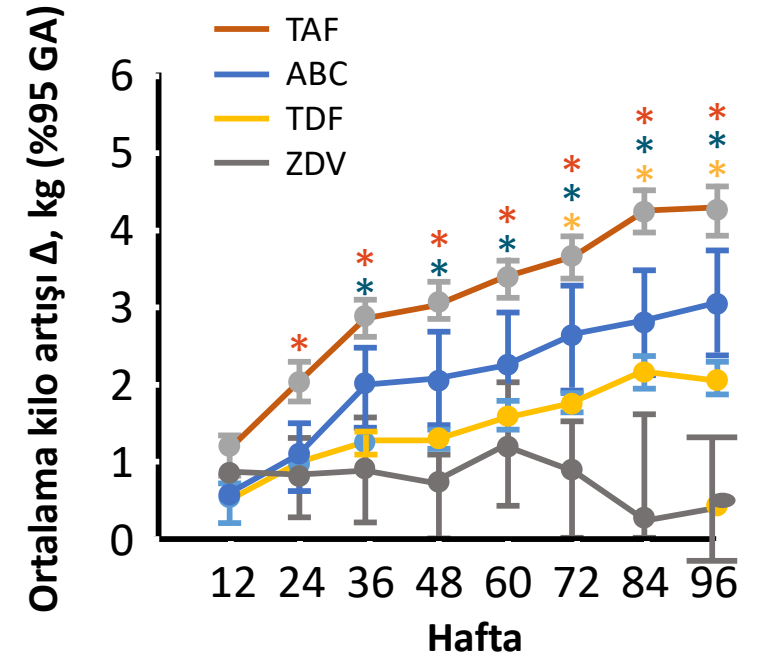
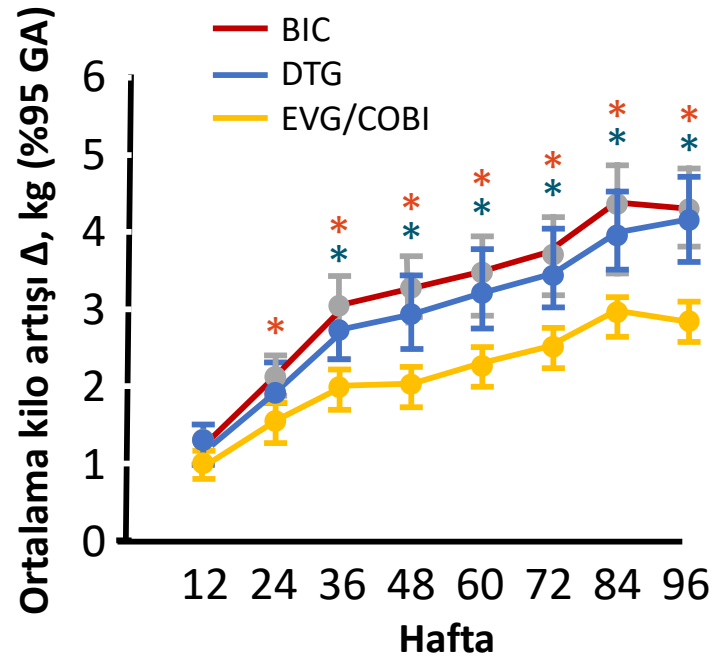
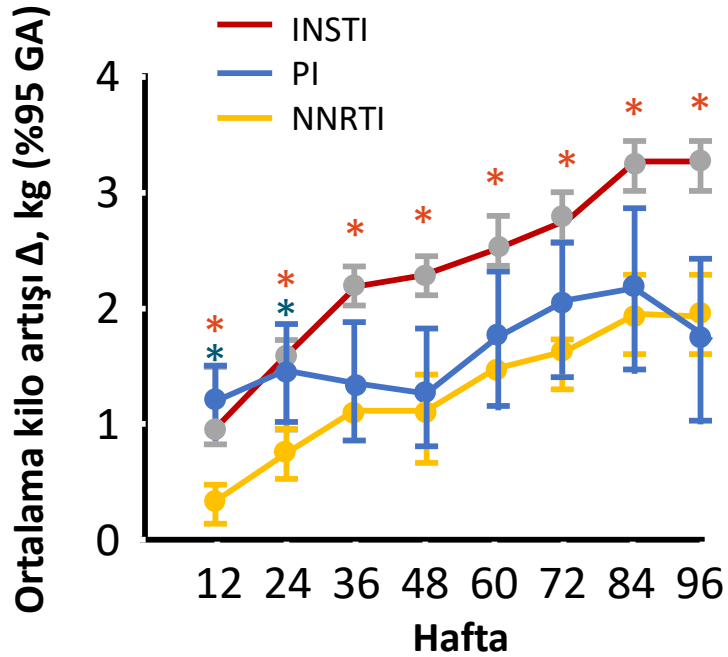
# ART başlangıcından sonra ırk ve cinsiyete göre kilo alımı

2003 ve 2015 yılları arasında ART'ye başlanan, tedavi naif HIV infekte bireylerde yapılan 8 randomize, kontrollü klinik çalışmada kilo alımıyla ilişkili faktörlerin analizi (N > 5000)



# ART başlangıcından sonra ART sınıfı ve ilacına göre kilo alma

ART naif kişilerde yapılan 8 RKÇ analiz edilmiş. >5000 katılımcı ve 10.000 kişi-yıllık takip



\*İlgili karşılaştırmalarla eşleşecek şekilde renk kodludur; P ≤.05'e karşı NNRTI (ilk panel), EVG/COBI (ikinci panel) ve ZDV'yi (son panel) belirtir.

# RESPOND: Ağırlık artışında risk faktörleri

- HIV ile infekte bireylerde ART spesifik kilo alımına ilişkin prospektif, çok merkezli kohort çalışması (N = 14,703)
  - Sensitivite analizleri lamivudine göre yapılmış.
  - Kilo alımı, ART öncesi VKİ'den ART sonrası VKİ'ne >%7 artış olarak tanımlanmış.
- Önemli kilo alımıyla ilişkili risk faktörleri: **INSTI, TAF, düşük VKİ, ve siyah ırk**
  - Genetik, diyet ve egzersiz, menopoz durumu ve ART dışı ilaçlar gibi diğer kilo göstergeleri gibi kiloyu etkilediği bilinen faktörler RESPOND'da rutin olarak değerlendirilmemiştir.

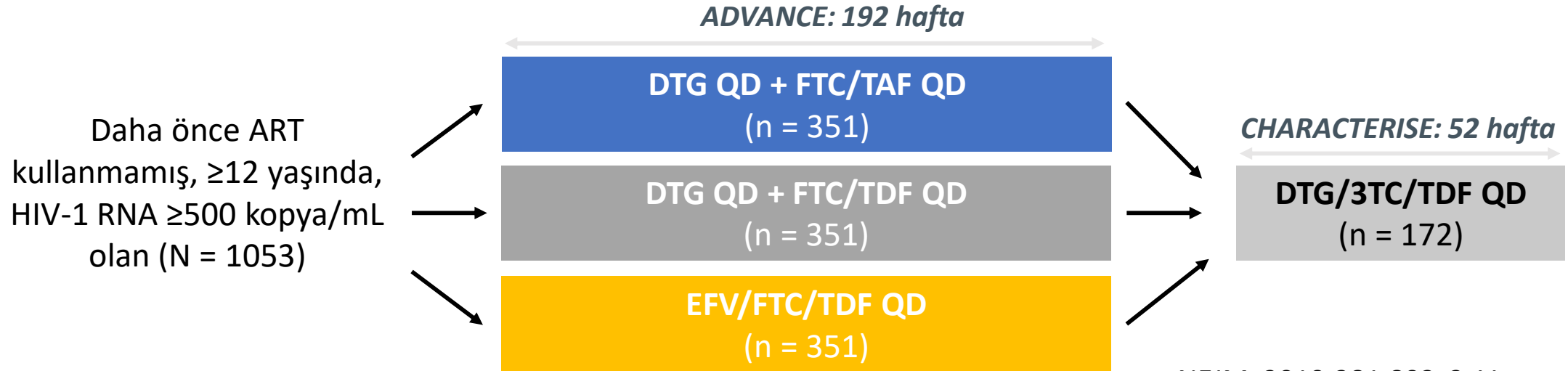
Kilo alımıyla ilişkili faktörler >7% VKİ artışı	OR (95% CI)
DTG	1.27 (1.17-1.38)
RAL	1.37 (1.20-1.56)
TAF	1.38 (1.22-1.35)
DTG (TAF olmadan)	1.21 (1.19-1.32)
TAF (DTG olmadan)	1.33 (1.15-1.53)
<b>DTG + TAF</b>	<b>1.79 (1.52-2.11)</b>
ART öncesi düşük VKİ*	2.10 (1.91-2.31)
Siyahi ırk <sup>†</sup>	1.61 (1.47-1.76)
Başlangıç CD4 sayısı/100 hücre artış	0.97 (0.96–0.98)
Başlangıç viral yük/1 log artış	1.05 (1.03–1.07)
Bazal yaş /her 10 yıl için	0.92 (0.89–0.94)

\*VKİ <18.5 kg/m<sup>2</sup> vs 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>.

<sup>†</sup>beyaz ırka göre

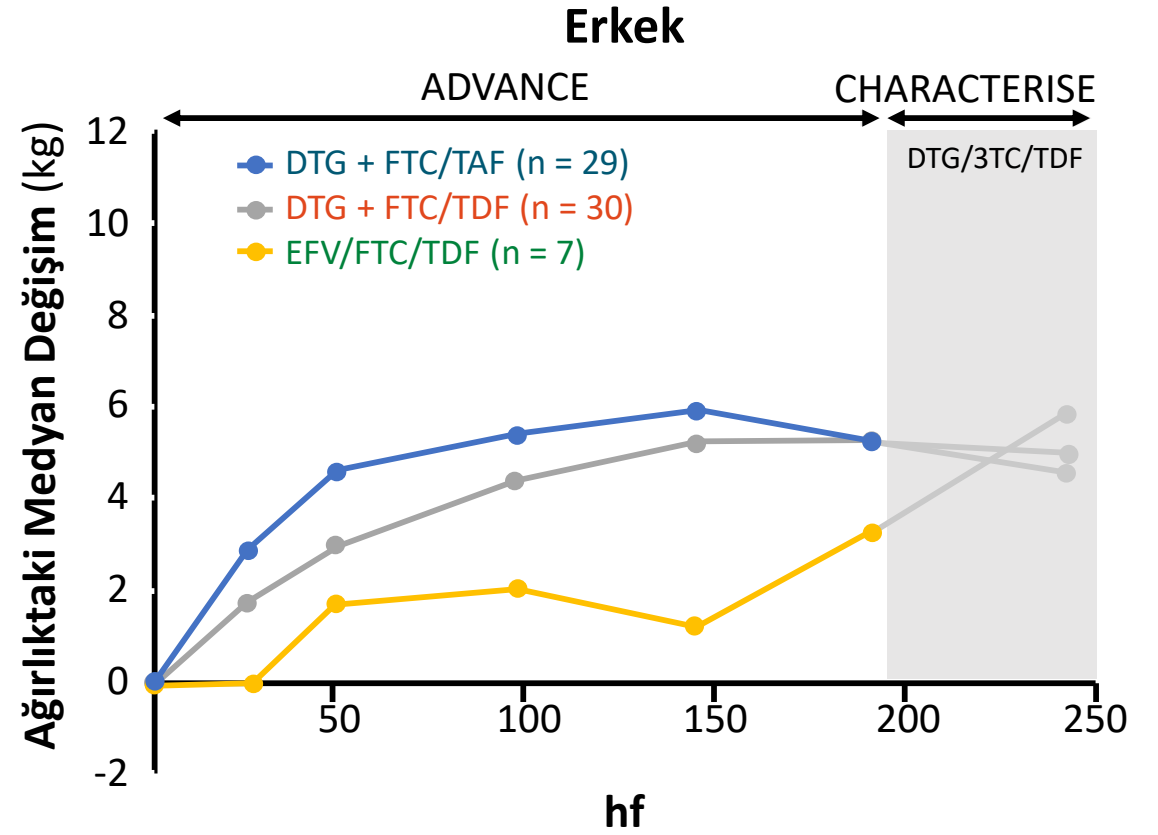
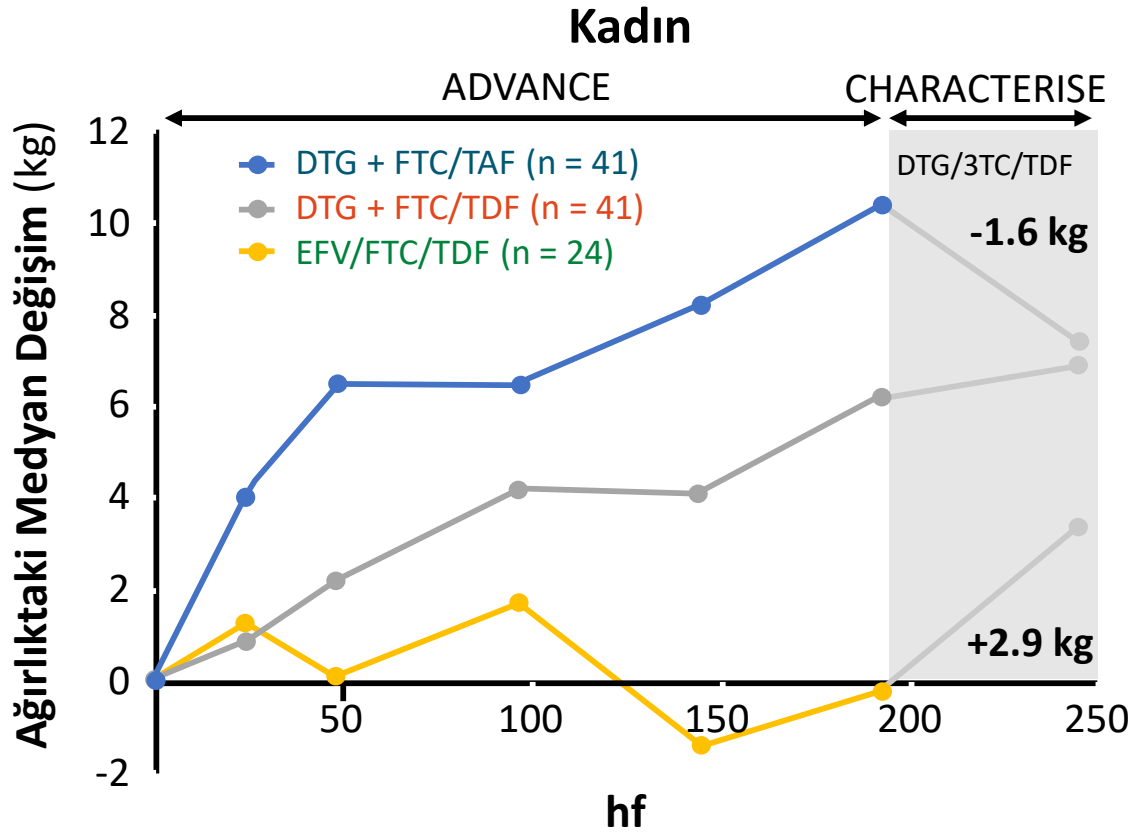
# CHARACTERISE: ADVANCE çalışma katılımından sonra DTG/3TC/TDF'ye geçiş

- **ADVANCE:** Güney Afrika'da randomize, açık etiketli faz III noninferiority çalışması
- HIV-1 RNA <50 kopya/mL 48. haftada primer sonlanım)<sup>1</sup> ve 192. haftada<sup>2</sup> tedavi grupları arasında benzer ancak DTG rejimlerinde kilo artışı fazla: 192. haftada +8.9 kg with DTG + FTC/TAF, +5.8 kg with DTG + FTC/TDF ve +3.3 kg EFV/FTC/TDF
- **CHARACTERISE:** ADVANCE çalışmasından açık etiketli DTG/3TC/TDF'ye geçişten ≥52 hafta sonra ağırlık ve laboratuvar değişikliklerinin değerlendirilmesi<sup>3,4</sup>



1. Venter. NEJM. 2019;381:803. 2. Venter. AIDS 2022. Abstr PELBB01. 3. Bosch. CROI 2023. Abstr 167. 4. Bosch. Clin Infect Dis. 2022;ciac949.

# CHARACTERISE: ADVANCE çalışma katılımından sonra DTG/3TC/TDF'ye geçiş

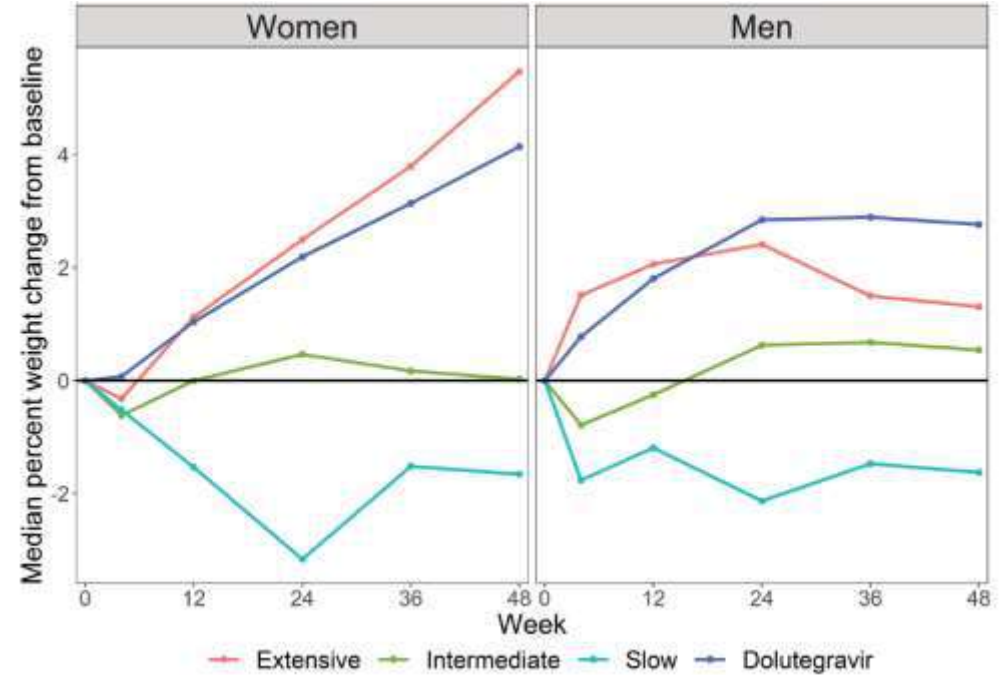
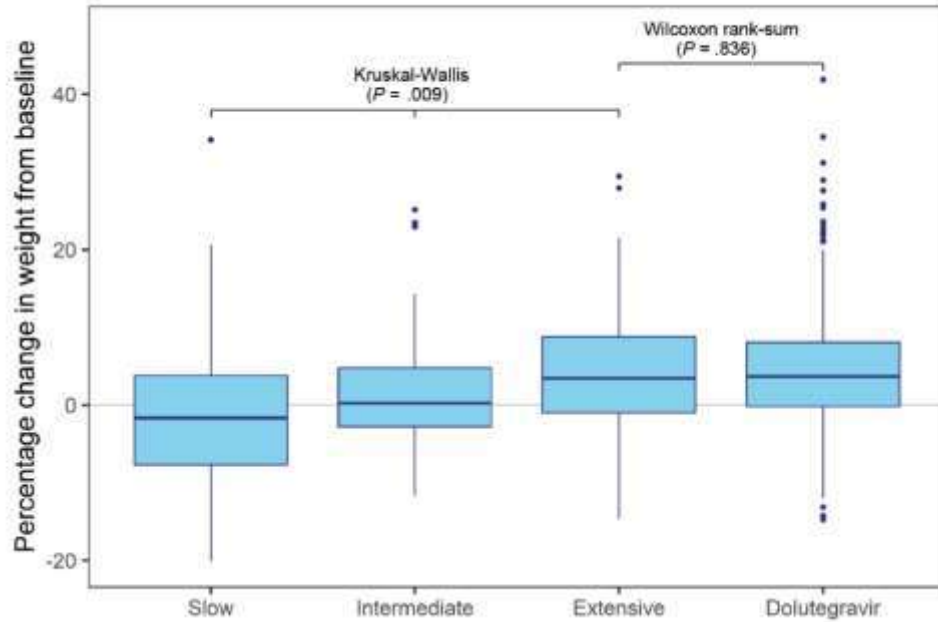




# Dolutegravir ve efavirenz arasındaki CYP2B6 genotipine göre kilo alımındaki farklar

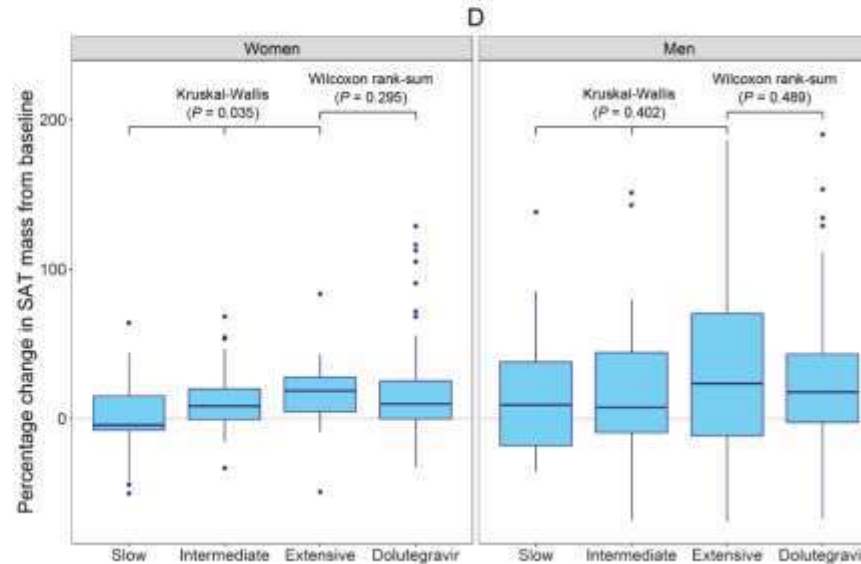
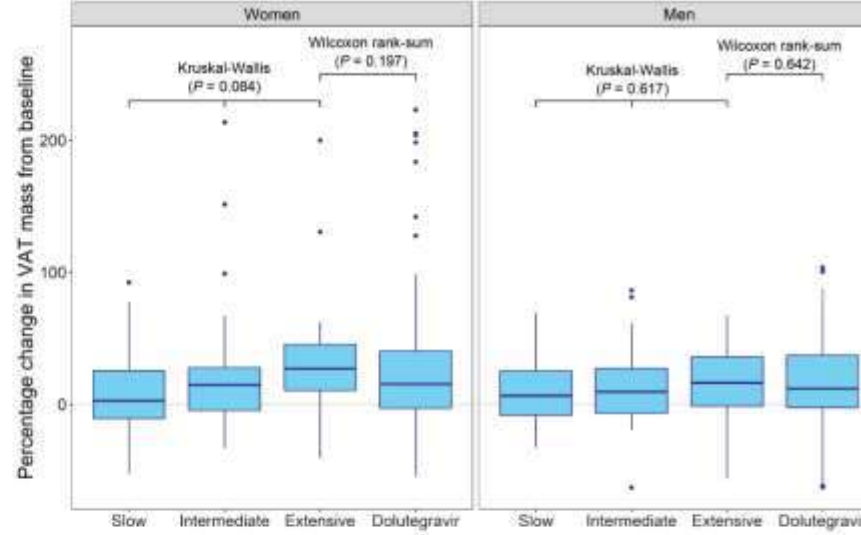
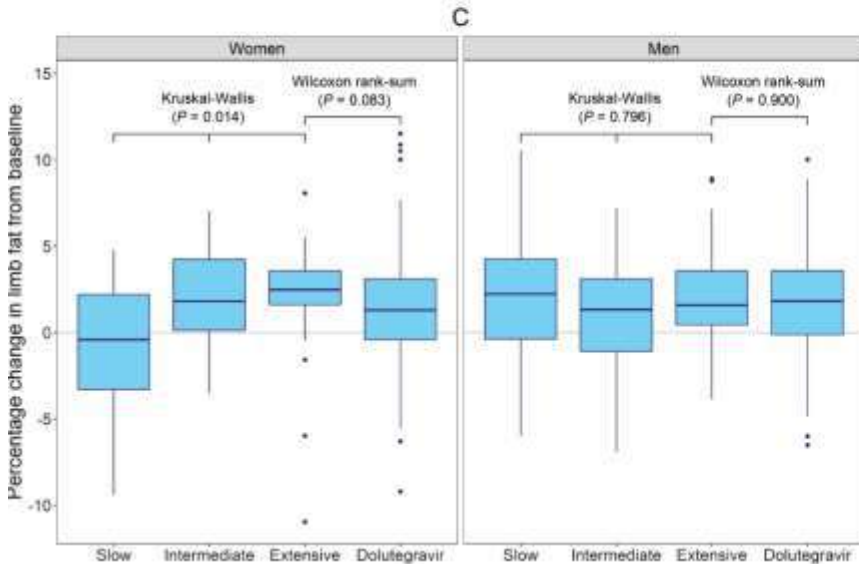
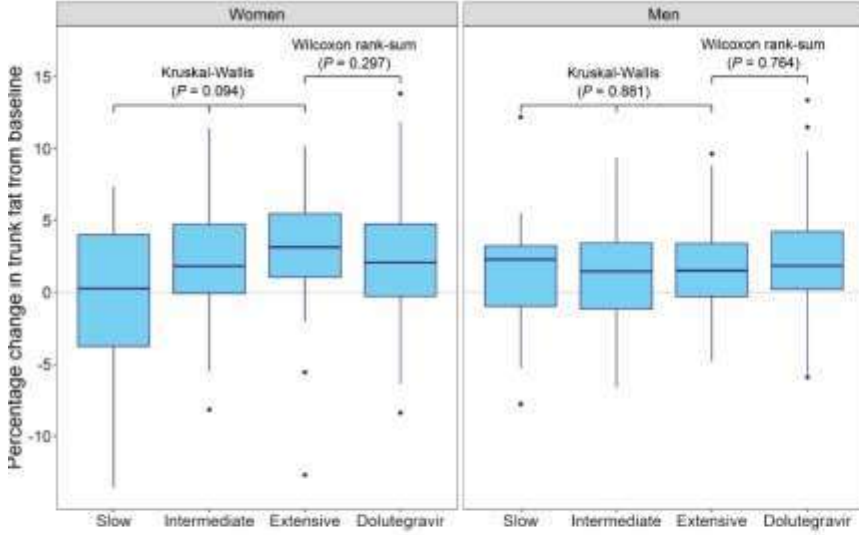
- Efavirenz öncelikle sitokrom P450 2B6 enzimi (CYP2B6) tarafından metabolize edilir.
- CYP2B6'da daha yüksek efavirenz konsantrasyonlarına yol açan üç genetik fonksiyon kaybı polimorfizmi tanımlanmıştır.
- **ADVANCE** çalışmasında efavirenz grubuna randomize edilen bir alt grupta CYP2B6 metabolizör genotipinin kilo alımı üzerindeki etkisi araştırılmış.

# Dolutegravir ve efavirenz arasındaki CYP2B6 genotipine göre kilo alımındaki farklar



- Efavirenz kolunda CYP2B6 metabolizör genotipi kilo alımıyla ilişkilendirilmiş (P = 0.009), hızlı metabolize edenler en fazla kiloyu almışlar.
- Kilo alma cinsiyete göre farklılık gösterdiği, kadınların doğrusal olarak kilo alırken, erkeklerin 24. haftada bir platoya ulaştığı görülmüş.

# Dolutegravir ve efavirenz arasındaki CYP2B6 genotipine göre kilo alımındaki farklar



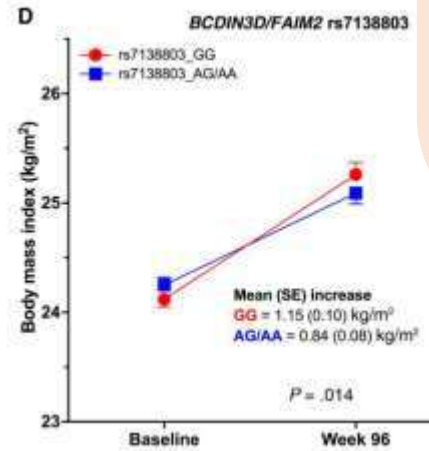
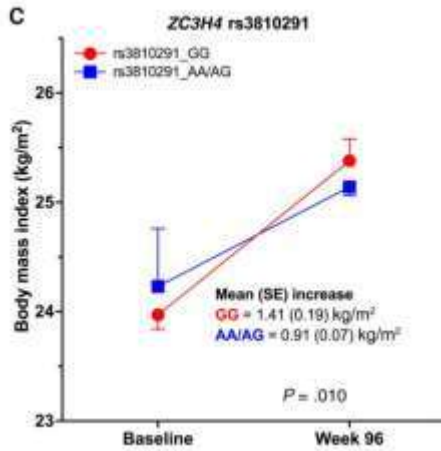
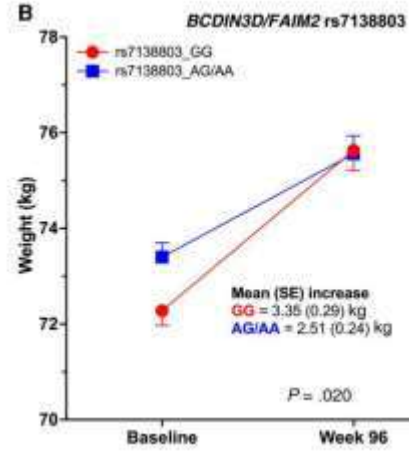
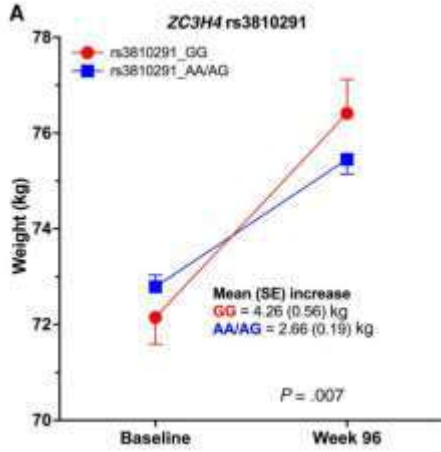
**Kadınlarda CYP2B6 metabolizör genotipi ile yağ dağılımı arasındaki ilişki, santral (abdominal visceral ve gövde yağ dokusu) yağ dokusundan çok periferal (subkütan cilt altı yağ dokusu ve ekstremite yağ dokusu) yağ dokusundaki değişim daha belirgin**

# Obeziteyle ilişkili tek nükleotid polimorfizmleri ve ilk basamak antiretroviral tedavinin ardından kilo alma

- **Tedavi naif  $\geq 13$  yaş 1021 HIV ile infekte birey, İspanya**
- **96 hafta boyunca ortalama kilo alımı 2.90 (%95 GA 2.54-3.26) kg**
- **Çok değişkenli analizde kilo alımıyla ilişkili faktörler:**
  - ✓ Kadın cinsiyeti
  - ✓ Sahra altı Afrika'da doğmak
  - ✓ Önceden AIDS tablosunda olmak
  - ✓ CD4+  $<200$  hücre/ $\mu$ L
  - ✓ HIV RNA  $>100.000$  kopya/mL
  - ✓ Negatif hepatit C virüsü serolojisi
  - ✓ TAF kullanımı (TDF ile karşılaştırılmış,  $p= 0.046$ ).

**2NRTI + 1NNRTI ile karşılaştırıldığında 2NRTI +1bPI ve 2NRTI + 1INSTI kullanımı kilo alımı ile ilişkili bulunmamış.**

# Obeziteyle ilişkili tek nükleotid polimorfizmleri ve birinci basamak antiretroviral tedavinin ardından kilo alma

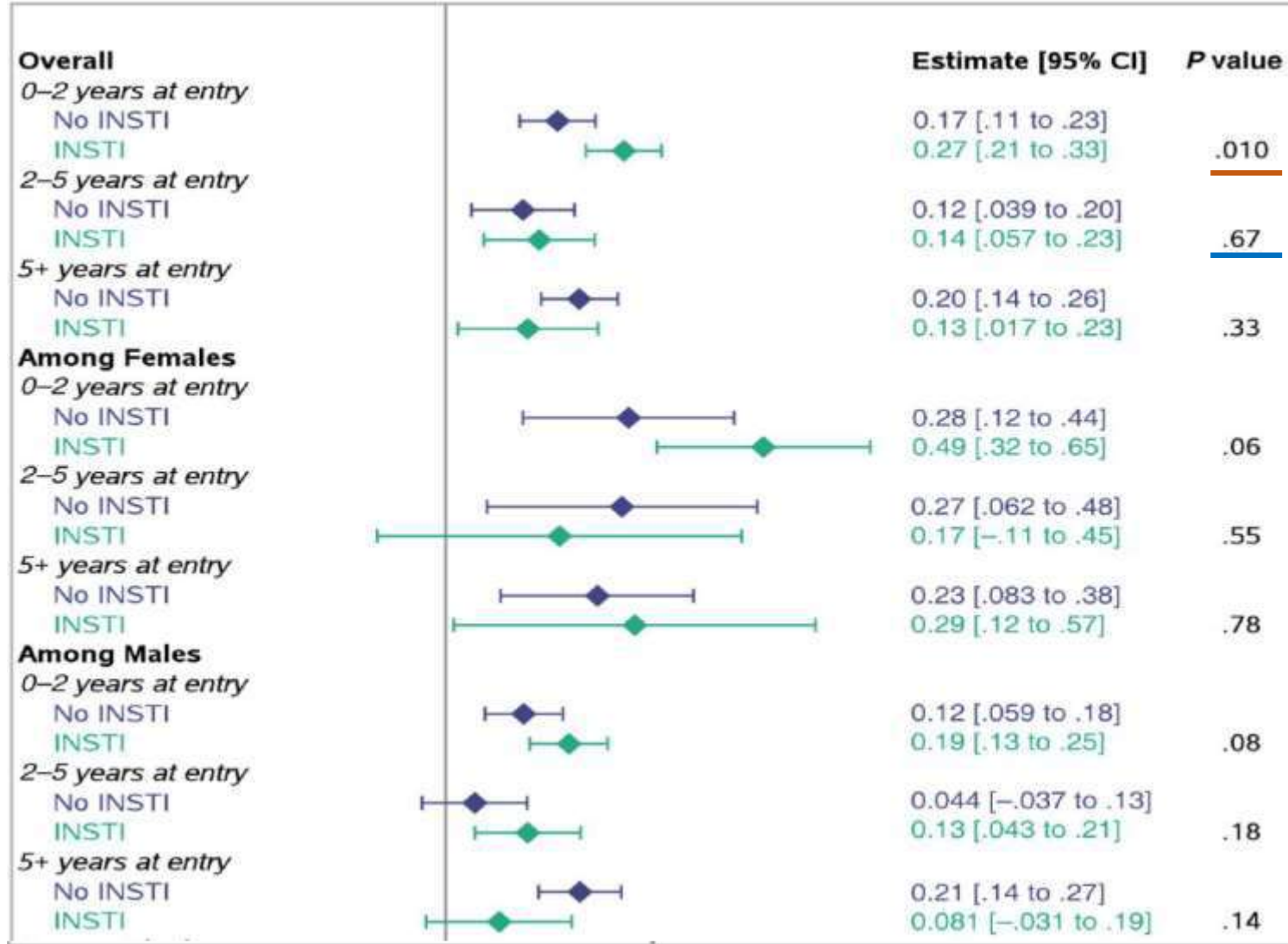


ZC3H4 rs3810291 GG genotipi ve BCDIN3D/FAIM2 rs7138803 GG genotip polimorfizmleri ile kilo ve VKİ artışı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

- Tahmini düzeltilmiş ortalama kilo alımı ZC3H4 rs3810291 GG taşıyıcılarında 4.26 kg ve AA/AG taşıyıcılarında 2.66 kg (P=0.007)
- Tahmini kilo artışı BCDIN3D/FAIM2 rs7138803 GG taşıyıcılarda 3.35 kg ve AG/AA taşıyıcılarda 2.51 kg idi (P=0.020)

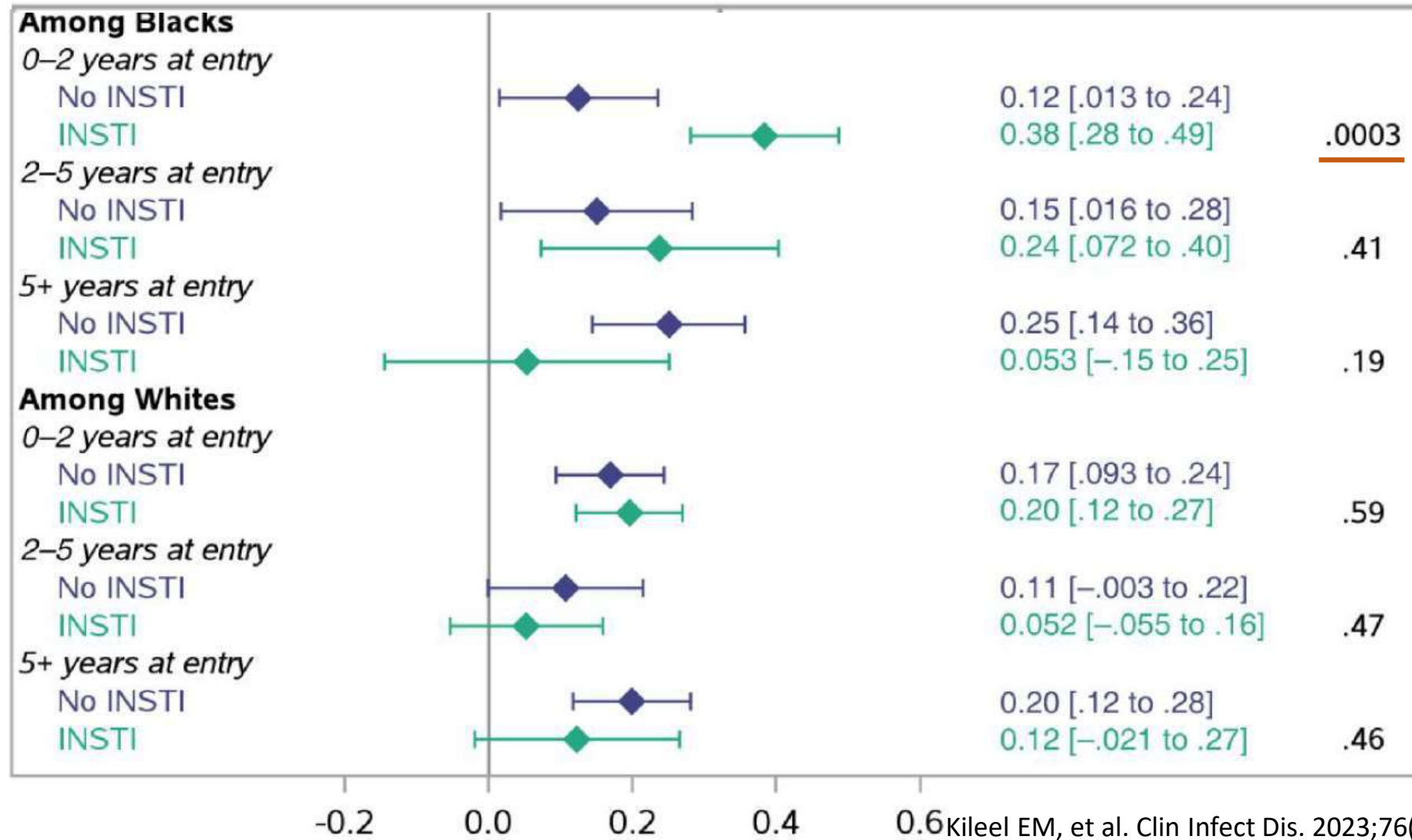
ZC3H4 rs3810291 GG genotipine sahip bireyler, AA/AG genotiplerine sahip bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede >%10 kilo alma daha fazla bulunmuş.

# Uzun süreli INSTI kullanımıyla VKİ'deki değişiklikler: REPRIEVE çalışmasından elde edilen verilerin analizi



**<2 yıl INSTI kullananlarda  
INSTI kullanmayanlara  
göre olanlarda kilo alımı  
görüldü, ancak INSTI >2  
yıl alanlarda bu artış  
görülmedi.**

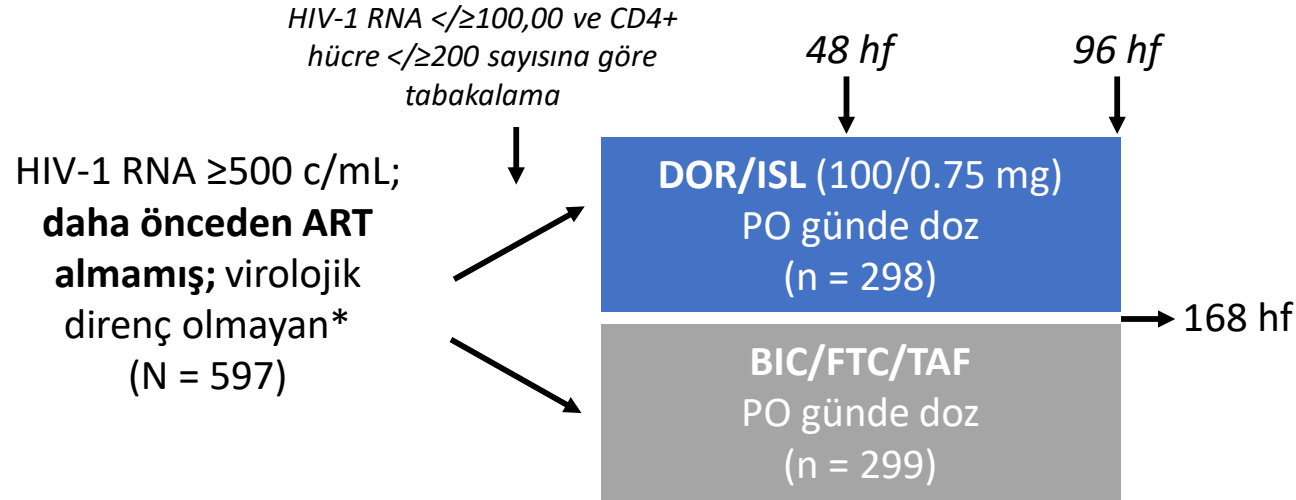
# Uzun süreli INSTI kullanımıyla VKİ'deki değişiklikler: REPRIEVE çalışmasından elde edilen verilerin analizi



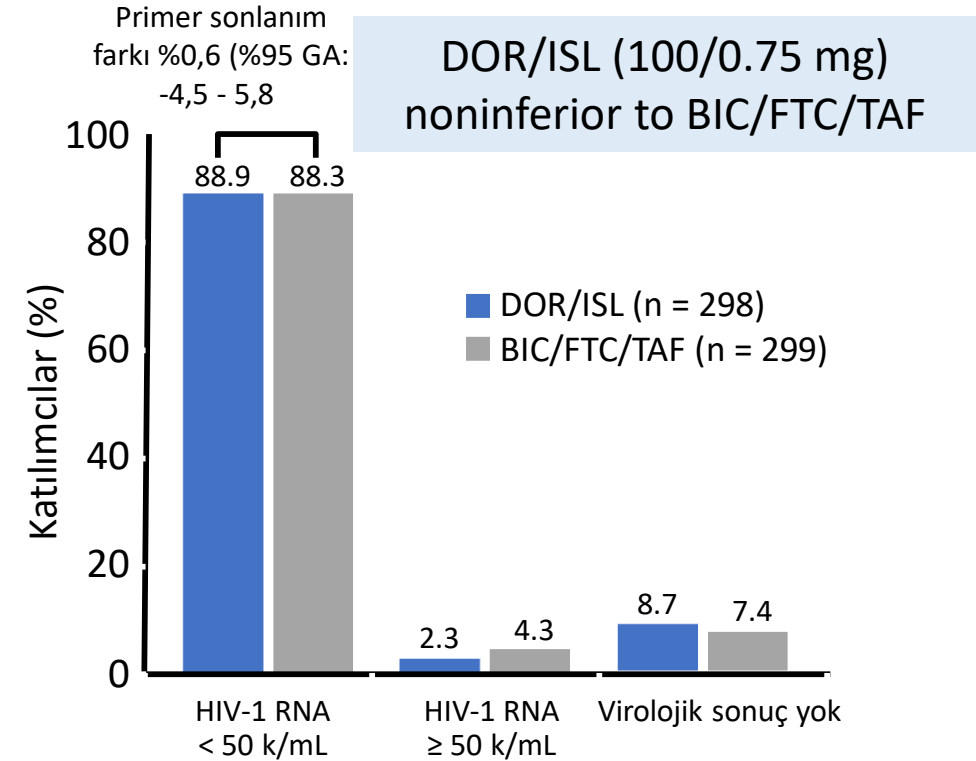
Change in BMI per year in REPRIEVE

# Birinci basamak HIV tedavisinde DOR/ISL (100/0.75 mg) ve BIC/FTC/TAF karşılaştırılması

- Çift kör, randomize faz III çalışması



Virolojik sonuçlar 48. Hafta, FDA anlık yaklaşımı



- Primer sonlanım: 48 haftada HIV-1 RNA  $< 50$  k/mL

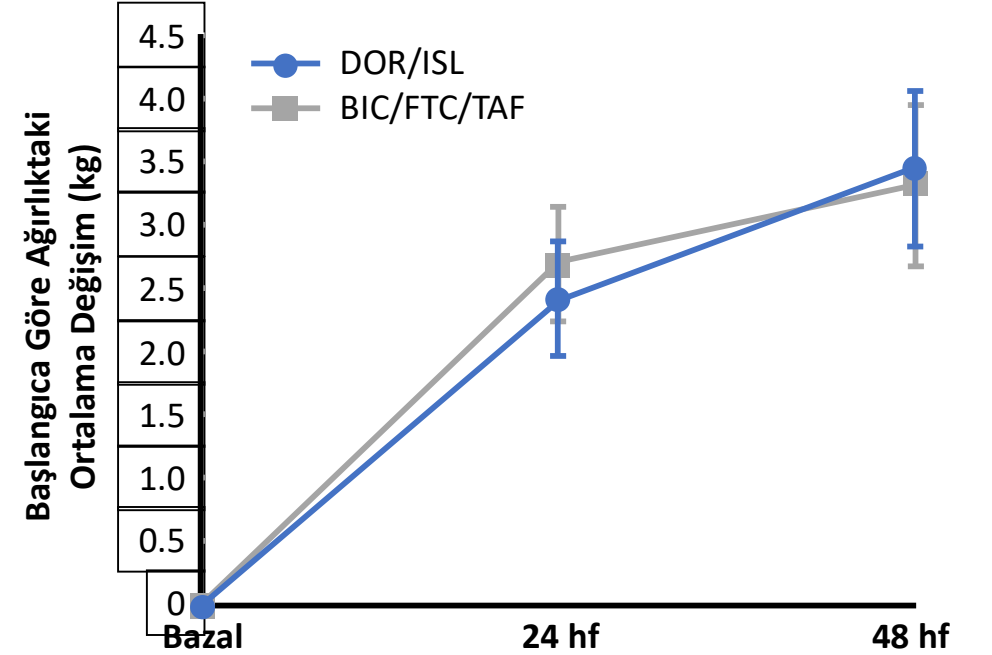
Bazal özellikler: %25 kadın, %20 CD4 sayısı  $< 200$  hücre/mm<sup>3</sup>, %19 HIV-1 RNA  $> 100,000$  k/mL



# DOR/ISL (100/0.75 mg) ve BIC/FTC/TAF birinci basamak tedavisinde kullanımı: Kilo alımı

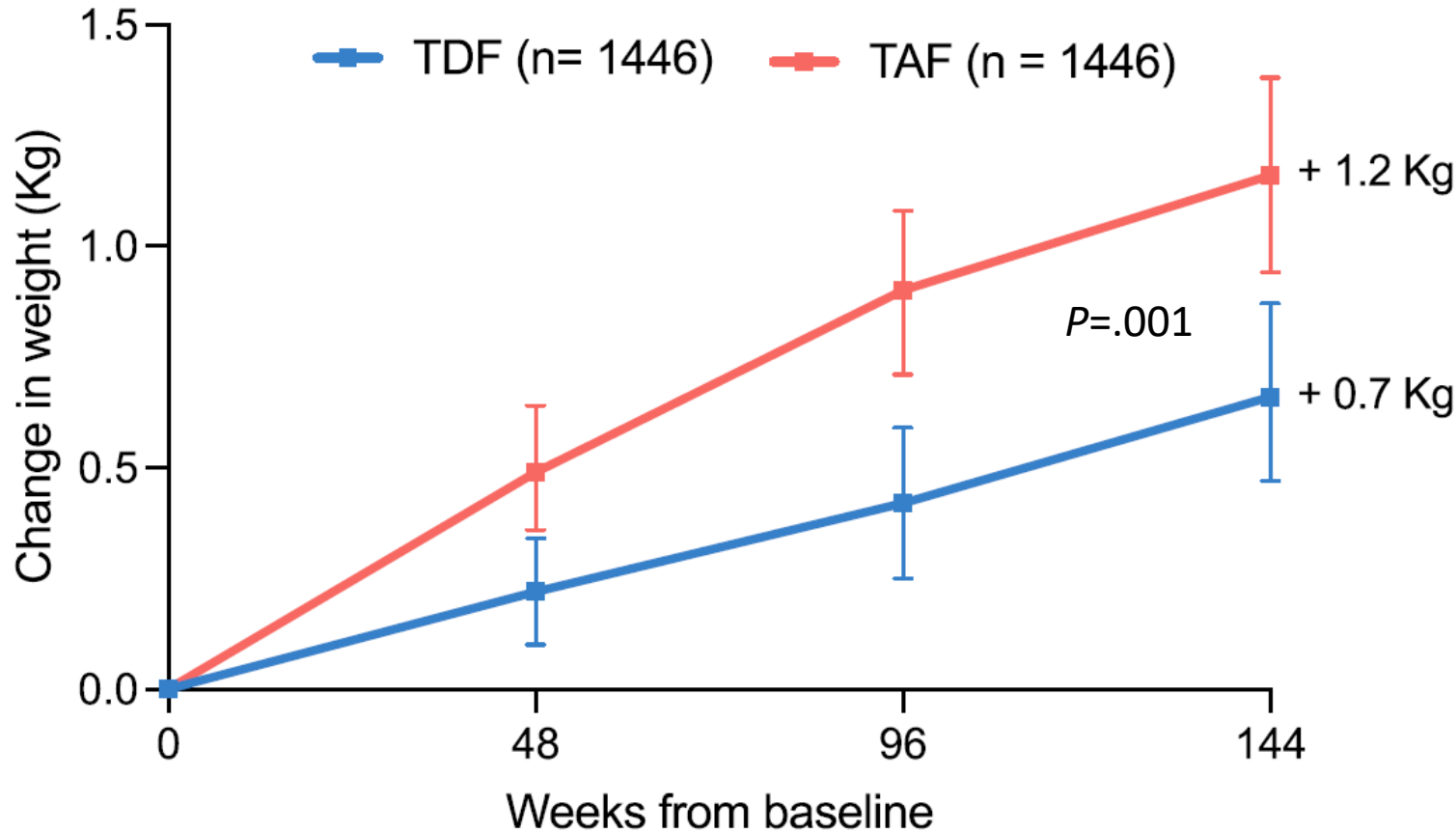
## Ağırlık değişiminde fark yok

- DOR/ISL: +3.45 kg (%95 GA 2.83-4.06)
- BIC/FTC/TAF: +3.32 kg (%95 GA 2.86-3.96)



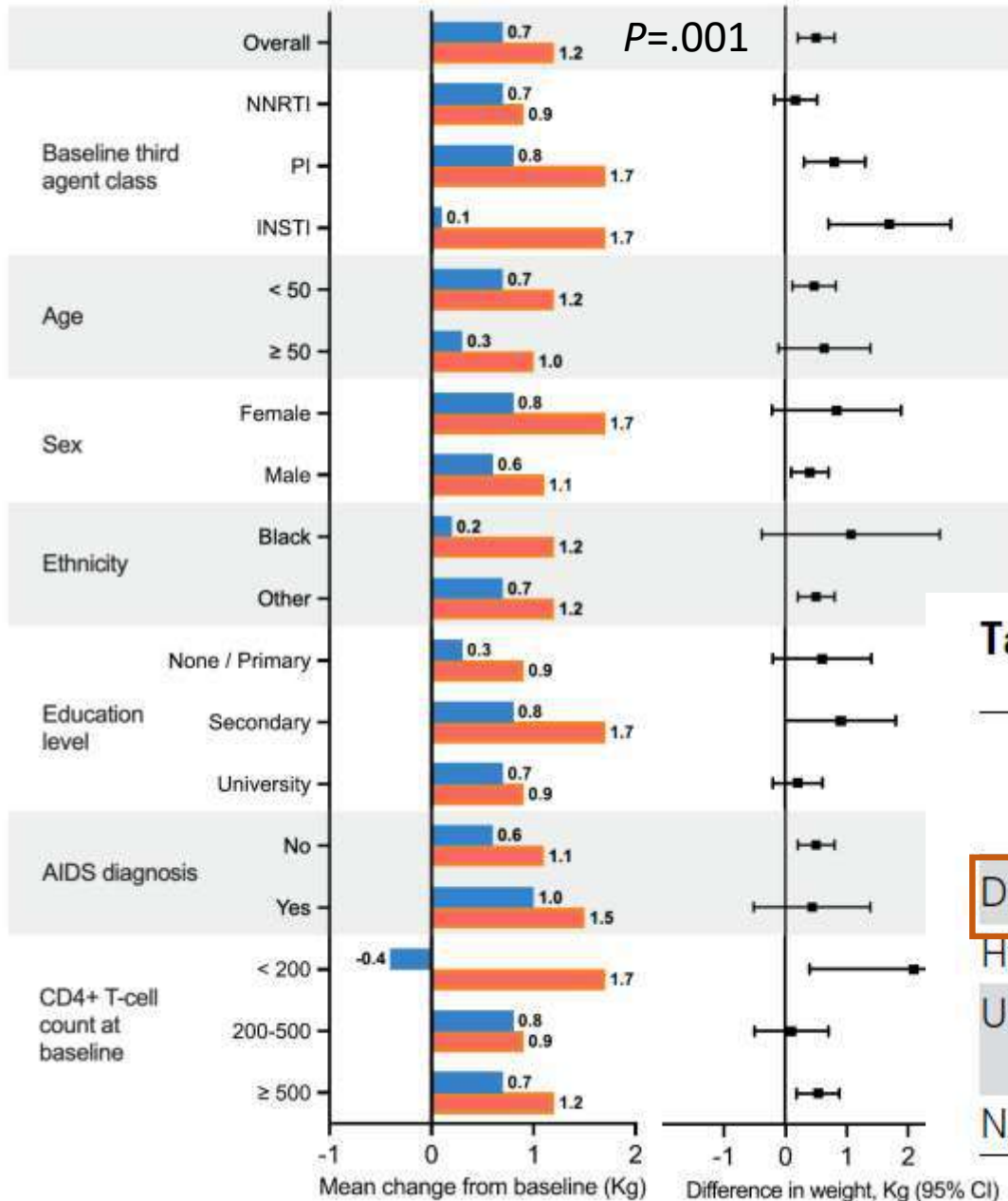
DOR/ISL (n = 298) B/F/TAF (n = 299)

# HIV infekte yetişkinlerde TDF'den TAF'a geçiş sonrası metabolizma ile ilgili sonuçlar: Çok merkezli prospektif bir kohort çalışması



- TDF'den TAF'ye geçişin orta düzeyde kilo alımıyla ilişkili olduğu görülmüş.
- Aşırı kiloluluk prevalansı, TAF grubunda %3.0 artarken TDF grubunda %2.3 oranında (**p=0.217**) ve obezite prevalansında TAF grubunda %1.8, TDF grubunda %1.8 (**p=0.871**) oranında artış görülmüş.

After 144 weeks TDF (n = 1446) TAF (n = 1446)



## HIV infekte yetişkinlerde TDF'den TAF'a geçiş sonrası metabolizma ile ilgili sonuçlar: Çok merkezli prospektif bir kohort çalışması

TDF ile karşılaştırıldığında TAF alanlarda ağırlık artışı INSTI alan, kadın, siyah etnik köken ve CD4+ sayısı <200 hücre/ $\mu$ L olanlarda daha fazla bulunmuş.

**Table 2. Incidence of Metabolic Events During Follow-up**

	TDF (n = 1446)	TAF (n = 1446)	OR (95% CI)	P
Diabetes, n (%)	20 (1.4)	20 (1.4)	1.00 (.53, 1.86)	1.000
Hypertension, n (%)	69 (4.8)	51 (3.5)	0.78 (0.54, 1.13)	.193
Use of lipid-lowering therapy, n (%)	63 (4.4)	61 (4.2)	0.97 (.67, 1.38)	.854
NAFLD, n (%)	84 (5.8)	76 (5.2)	0.90 (.65, 1.24)	.515

# ABD'de yapılan bir kohort çalışmasında TDF'den TAF'a geçişten önce ve sonra kilo alımı

Table 2. Estimated rates of change in weight<sup>a</sup> before and after switch from TDF to TAF

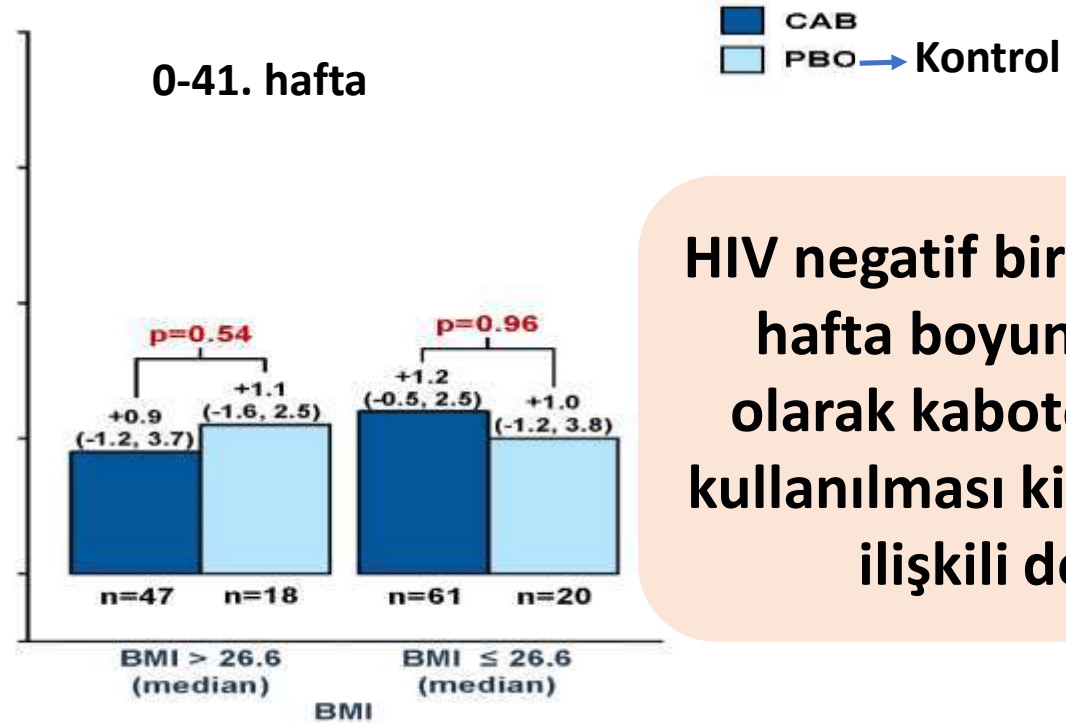
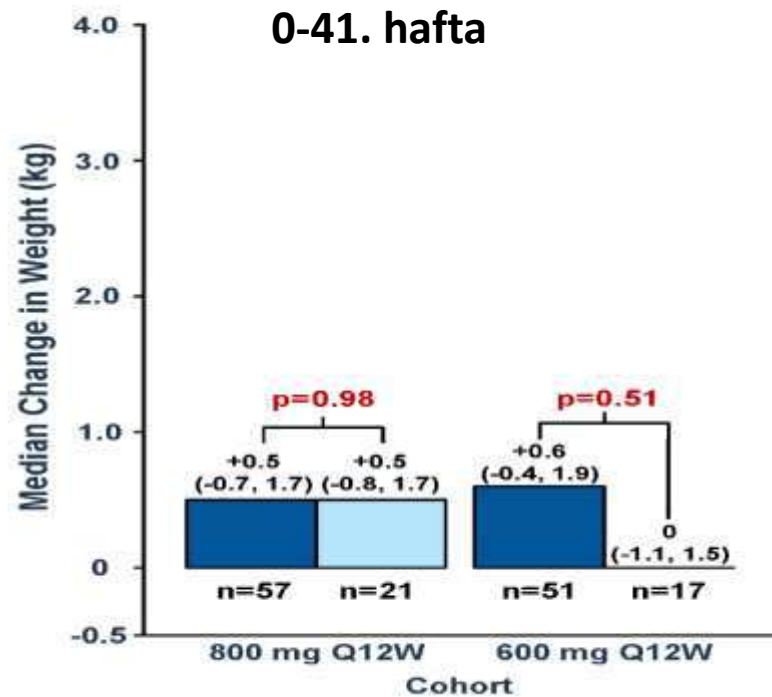
6908 kişi	On TDF 60 to 0 months kg/year (95% CI)	On TAF 0 to 9 months kg/year (95% CI)	On TAF 9+ months kg/year (95% CI)
Maintained all other ARVs			
Overall	0.48 (0.37, 0.59)	2.43 (2.15, 2.71)	0.24 (0.07, 0.41)
NNRTI	0.66 (0.51, 0.81)	2.25 (1.78, 2.71)	0.20 (-0.14, 0.54)
Boosted PI	0.31 (-0.02, 0.64)	1.98 (1.13, 2.83)	-0.11 (-0.57, 0.35)
InSTI	0.42 (0.26, 0.59)	2.64 (2.26, 3.01)	0.29 (0.08, 0.51)
Maintained an InSTI			
Elvitegravir/cobicistat	0.71 (0.53, 0.90)	2.51 (2.05, 2.96)	0.36 (0.12, 0.61)
Dolutegravir	0.73 (0.34, 1.11)	2.38 (1.64, 3.13)	-0.18 (-0.64, 0.28)
Raltegravir	-0.44 (-0.79, -0.08)	1.80 (0.57, 3.03)	0.63 (-0.20, 1.46)
Switched from non-InSTI to InSTI			
Elvitegravir/cobicistat	0.24 (0.04, 0.43)	2.55 (1.86, 3.24)	0.26 (-0.10, 0.61)
Dolutegravir	0.22 (-0.08, 0.52)	3.09 (1.26, 4.93)	-0.23 (-1.62, 1.16)
Bictegravir <sup>b</sup>	0.01 (-0.38, 0.39)	4.47 (0.81, 8.13)	-9.97 (-23.79, 3.85)

**Kilo alımı, TAF'a geçişten sonraki yaklaşık ilk 9 ay içinde olmuş. Sonrasında kilo alımı yavaşlamış.**

# Tenofovir disoproksil fumarat kullanımı kilo kaybıyla ilişkili midir?

- **7 temas öncesi profilaksi (PrEP) çalışması:** PARTNERS, VOICE, TDF-2, Bangkok PrEP, iPrEX, FEM-PrEP ve HPTN 084
- 19359 HIV negatif kişi kilo kaybı analizine dahil edilmiş.
- TDF alan bireylerin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında **kilo kaybı** ( $\geq 5\%$ ) daha yüksek (OR 1.44; %95 GA 1.12–1.85; P=0.005).
- **TDF kullanımı daha yüksek kusma ile ilişkili** (OR 1.81; %95 GA 1.20–2.73; P<0.005).
- Mide bulantısı, ishal veya iştah kaybında herhangi bir artış görülmemiş.

# HPTN 077: Kabotegravir HIV ile infekte olmayan bireylerde kilo alma ile ilişkili değil



HIV negatif bireylerde 41 hafta boyunca PrEP olarak kabotegravirin kullanılması kilo alımıyla ilişkili değil.

# ART naif veya deneyimli HIV infekte bireylerde kilo artışı ile ilgili risk faktörleri

- Başlangıçtaki obezite
- Kadın cinsiyeti
- Düşük VKİ
- Siyah ırk
- İleri yaş, daha genç yaş
- Bazal CD4 sayısının düşük olması
- Yüksek viral yük
- TAF kullanımı
- INSTI veya PI kullanımı >NNRTI
- MSM olmayanlar
- Daha önce AIDS tanısı alanlar
- Aktif tüberküloz tedavisi

**INSTI başlanan tedavi naif kişilerde kilo alımı, INSTI bazlı rejime geçiş yapılan tedavi deneyimli kişilere göre daha fazladır.**

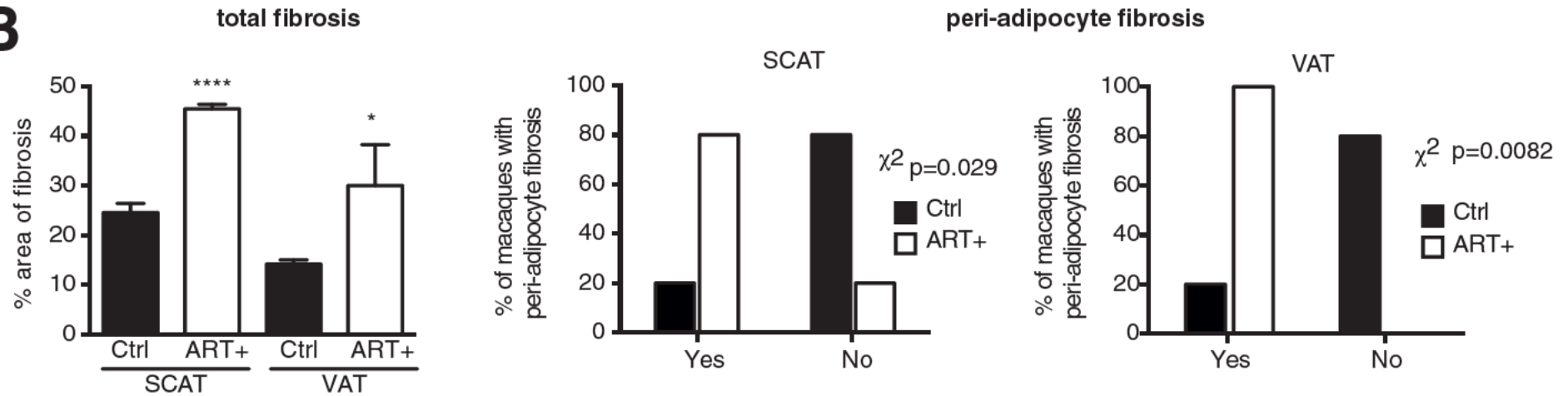
**Sağlığa dönüş etkisi**

- Lake JE, et al. Clin Infect Dis. 2020;71:e471–7  
Sax PE, et al. Clin Infect Dis. 2020;71:1379–89  
Venter WDF, et al. N Engl J Med 2019;381:803-15  
Grabar S, et al. J Antimicrob Chemother 2023; 78: 757–68  
Garcia JM, et al. HIV Med 2023;24:180–190.  
Bourgi KS, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2022;91:490-6

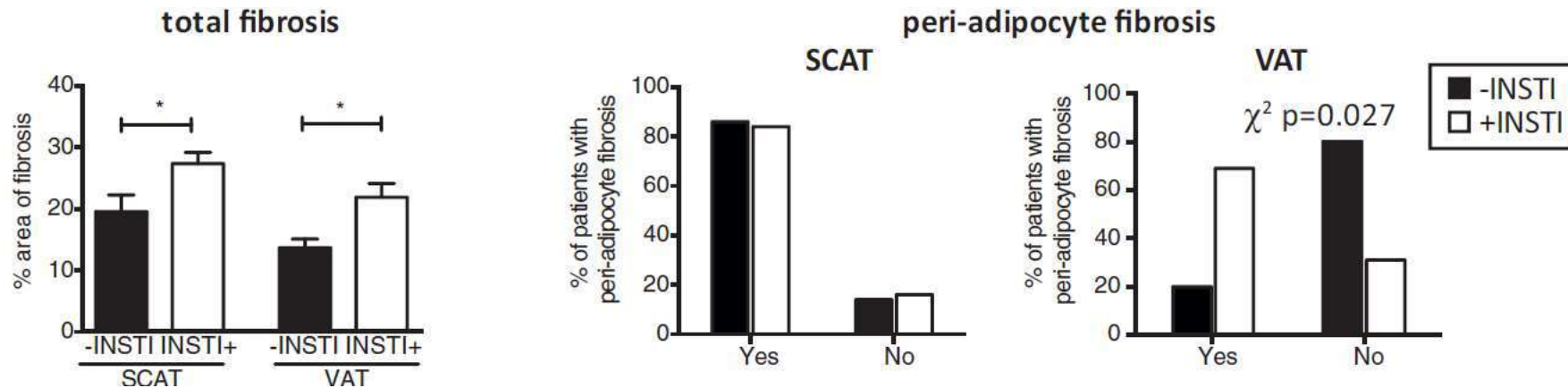
# Dolutegravir ve raltegravir proadipojenik ve profibrotik etkiler gösterir ve insan/simian yağ dokusu ve insan adipositlerinde insülin direncini indükler

## Makaklar

**B**

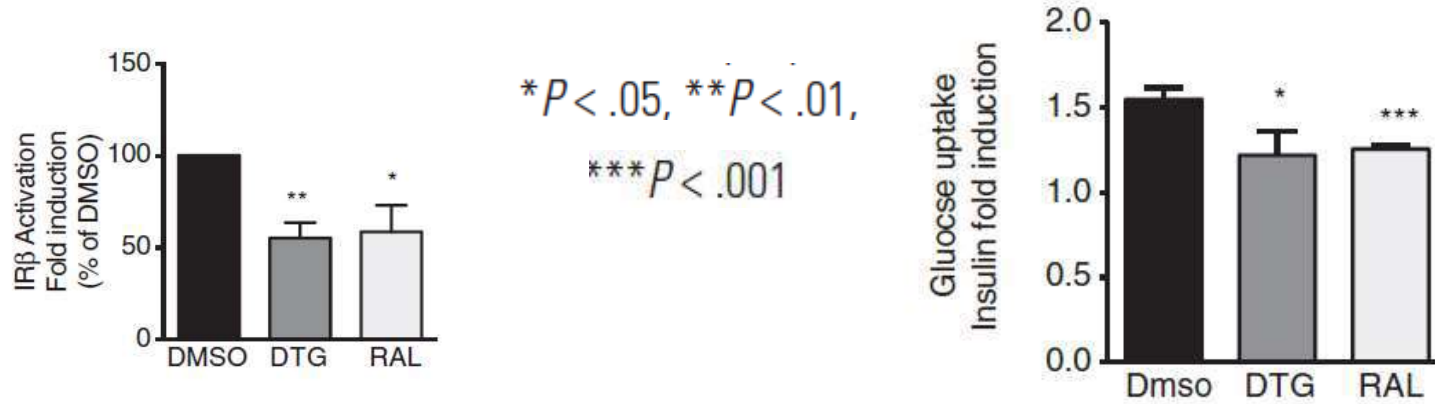


## 19 obez HIV (+) kişi





# Dolutegravir ve raltegravir proadipojenik ve profibrotik etkiler gösterir ve insan/simian yağ dokusu ve insan adipositlerinde insülin direncini indükler



- Dolutegravir ve raltegravirin doğrudan adipositleri ve yağ dokusunu etkileyebileceği
- Adiposit hipertrofisi, adipogenezi, lipogenezi, oksidatif stresi, fibrozisi ve insülin direncini indükleyen adiposit fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir.

Gorwood J, et al. Clinical Infectious Diseases 2020;71(10):e549–60

Gonzalez-Cordon A, et al.. J Antimicrob Chemother. 2021;76 (9):2380-93

# TAF, TDF ve INSTI etkisi altında 3T3-L1 hücrelerinin adiposit farklılaşması: in vitro bir model

- ER-TR7: Fibroblast marker

Table 1. Summary of data obtained with immunohistochemistry for ER-TR7 expression in 3T3L-1 cells after 8 days of induction of adipogenesis.

Drug	TR7 immunohistochemical score
Ctrl	Low (up to 5% of positive cells)
TAF	Low (up to 5% of positive cells)
TDF	Low (up to 5% of positive cells)
ELV	High (more than 10% of positive cells)
RAL	Moderate (up to 10% of positive cells)
DTG	High (more than 10% of positive cells)
BIC	Moderate (up to 10% of positive cells)

**3T3-L1 preadiposit hücrelerin INSTI'lerle in vitro karşılaşması, adipogenezi indükleyebildiği ve adipositlerin pro-fibrotik aktivitesini artırabildiği, ancak bu olayda TAF ve TDF'nin antagonistik bir etkisi gösterilmiş.**

- **INSTI'lerin, ilaca göre farklı derecede etkinlikle adipogenezi tetikleyebileceğini doğrulamaktadır.**

**TAF ve TDF'nin adipogenezi değiştirmedeki mekanizmalarının ve INSTI'lerin adipoz dokuda fibroz üretimini indükleme yeteneklerinin aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.**

# Tenofovir alafenamidden tenofovir disoproksil fumarat'a geçişin kilo alımı üzerine etkisi

- Değişim grubu (n=146): Diğer ART bileşiminde değişiklik olmadan TAF'yi TDF'ye değiştirilenler
- Kontrol grubu (n=146): TAF'lı rejim devam edilenler
- FU-1: Bazalden 1 yıl sonra    FU-2: Bazalden 2 yıl sonra

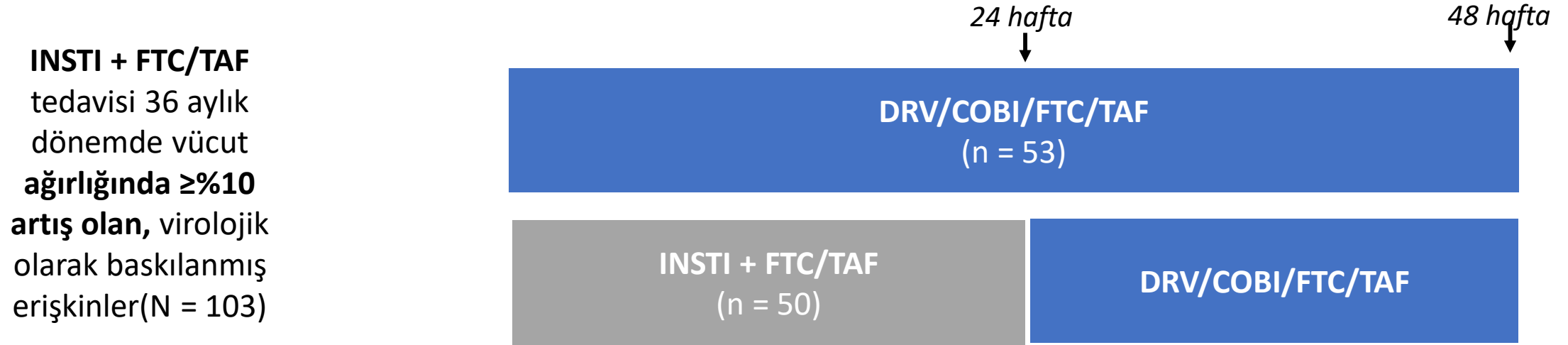
Table 4. Body weight at baseline (BL), follow-up 1 (FU-1), and follow-up 2 (FU-2).

	Weight (kg) at BL	Weight (kg) at FU-1	Weight (kg) at FU-2	P value*
Switch group	80.8 (15.5), n = 65 <sup>a</sup>	80.8 (17.7), n = 65	NA	0.293
Control group	81.9 (17.4), n = 90 <sup>a</sup>	82.8 (17.8), n = 90	NA	<b>0.001</b>
Switch group	83.1 (18.9), n = 95 <sup>b</sup>	NA	83.7 (20.3), n = 95	0.978
Control group	83.4 (17.6), n = 110 <sup>b</sup>	NA	84.9 (18.6), n = 110	<b>0.025</b>

Vücut ağırlığı, kontrol grubunda FU-2'de başlangıçta 83.4 kg'dan 84.9 kg'a yükselmiş (p=0.025) ancak **TDF'a geçiş grubunda (83.1-83.7 kg, p=0.978) değişmemiş.**

# DEFINE: INSTI içeren ART'de kilo alımının ardından PI temelli ART'ye geçiş

- Prospektif, randomize, açık etiketli, aktif-kontrollü faz IV çalışma

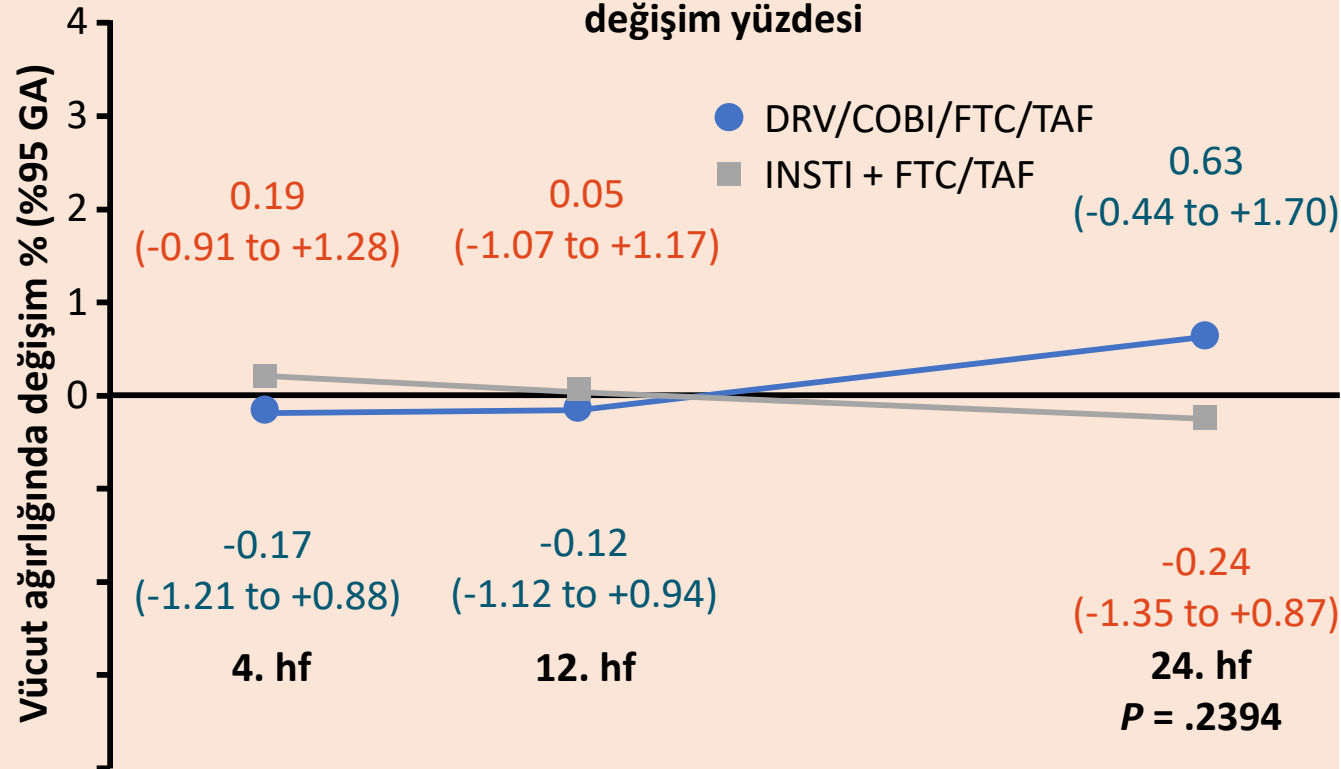


- Bazal demografik özellikler: %70 erkek; %61 siyahi; ortalama yaş 45; medyan VKİ: 32.7 kg/m<sup>2</sup>; ortalama vücut ağırlığı: 100.2 kg; bazal INSTI rejiminde kilo alımı %14.2
- Bazal INSTI rejimleri: BIC/FTC/TAF: % 81; EVG/COBI/FTC/TAF: %12; DTG + FTC/TAF: %8
- Primer sonlanım: ITT popülasyonunda 24. haftada başlangıca göre vücut ağırlığındaki değişiklik

# DEFINE: INSTI tabanlı ART'de kilo alımının ardından PI tabanlı ART'ye geçiş

Başlangıçtan 24. haftaya kadar ağırlık değişiminde kollar arasında anlamlı bir fark yok

Primer sonlanım: ITT popülasyonunda zaman içinde vücut ağırlığında değişim yüzdesi



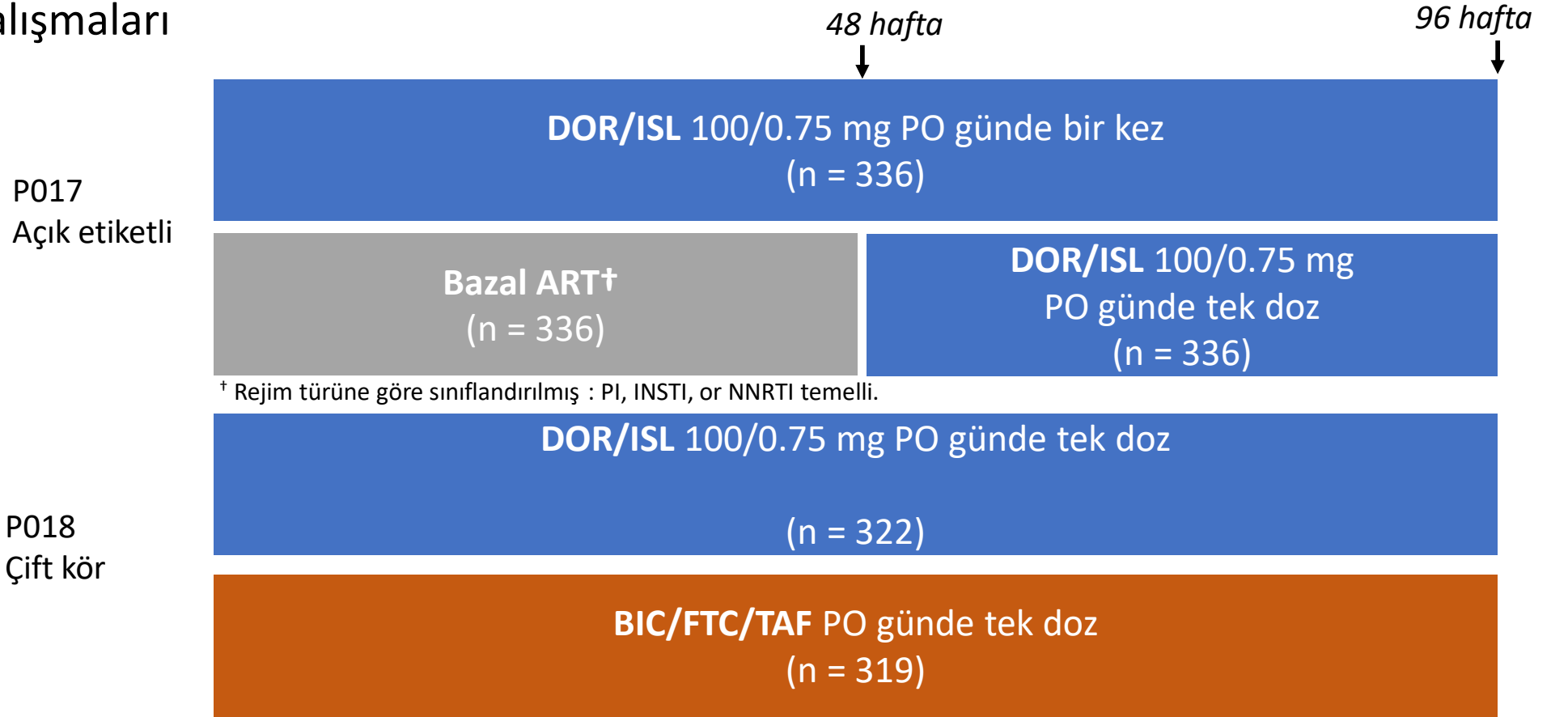
- Her koldaki katılımcıların çoğunda vücut ağırlığı değişiklikleri  $\leq 3\%$
- **Vücut ağırlığındaki değişiklikler ana alt gruplar arasında benzer**
- **DXA'ya göre vücut kompozisyonu her iki çalışma kolunda da sabit**
- ART'nin virolojik etkinliği her iki çalışma kolunda da korunmuş.

# P017, P018: DOR/ISL (100/0.75 mg)'e geçişin ağırlık ve vücut kompozisyonundaki değişimi

## ■ Faz III geçiş çalışmaları

Virolojik olarak baskılanmış (HIV-1 RNA <50 k/mL) **erişkinlerde 2 / 3 ilaç ART for ≥3 ay** (BIC/FTC/TAF P018); tedavi başarısızlığı veya DOR'a bilinen direnç öyküsü yok \*; HBV yok (N = 1313)

\*V106A/M, V108I, Y188I, H221Y, P225H, F227C/L, M230I/L, L234I, P236L, Y318F.

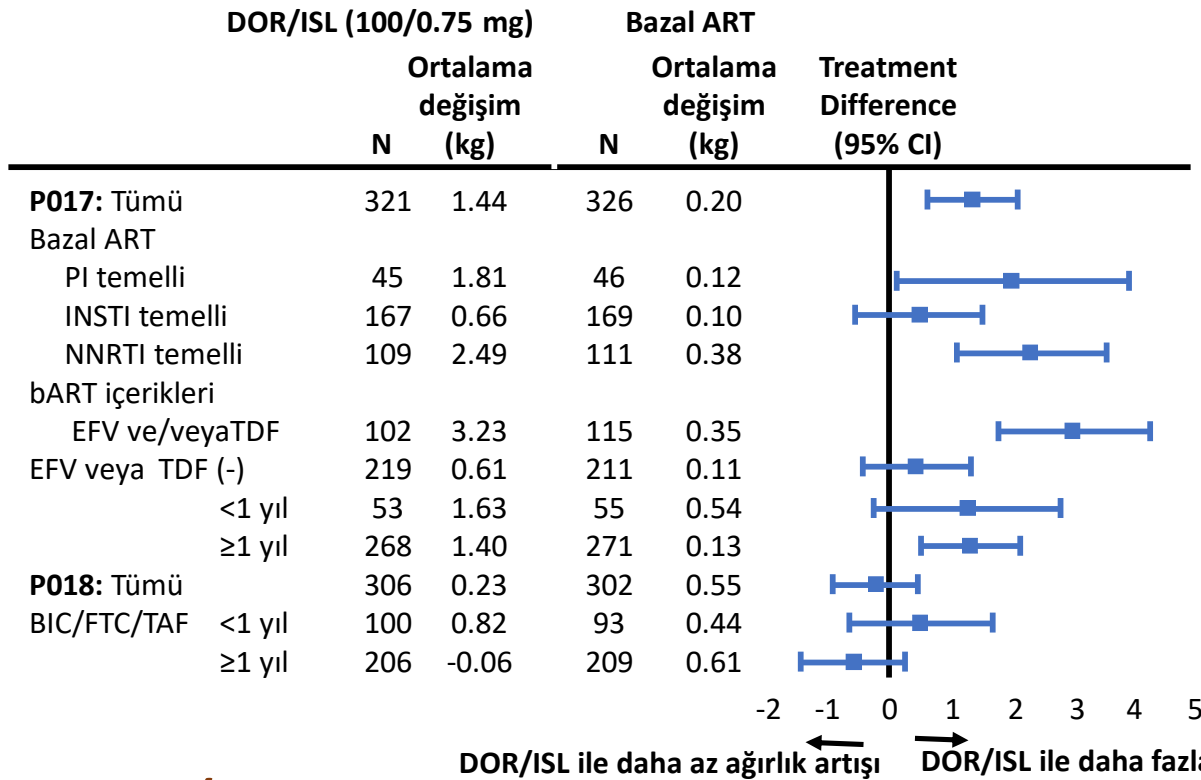


- Sonlanım noktaları: **48. haftada ağırlık, periferik yağ ve gövde yağında bazal duruma göre ortalama değişiklik**
- Bazı: ~33% kadın; ~47 yaş; ART süresi ~33 ay P017, ~15 ay P018; ortalama ağırlık~78 kg

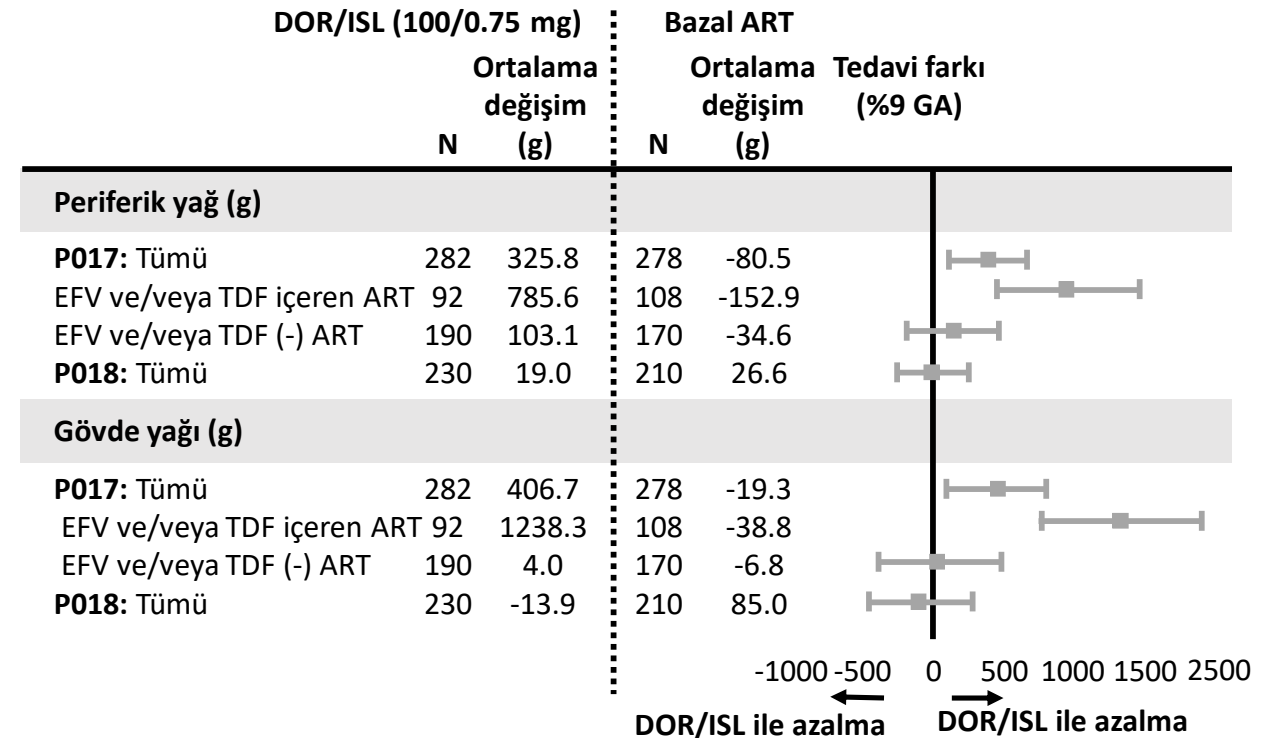
# P017, P018: DOR/ISL (100/0.75 mg)'e geçişin 48. haftasındaki ağırlık ve vücut kompozisyonundaki değişim

- Bazal ART rejimleri: %52 INSTI, %34 NNRTI, %14 PI; %39 TAF, %30 TDF, %28 diğer NRTI omurga tedaviler

## Ağırlıkta ortalama değişim



## Periferik ve gövde yağ dokusunda ortalama değişim



**DOR/ISL'ye geçişten sonra ağırlık ve vücut yağ dağılımındaki değişiklikler, EFV ve/veya TDF'den geçiş yapan katılımcılar hariç, devam eden bazal ART kolu ile benzer. INSTI bazlı rejimlerden DOR/ISL'ye geçiş 48 hafta boyunca kilo azalması sağlamamış.**

# HIV infekte bireylerde DM gelişimi ile ilgili risk faktörleri

- Hem HIV enfeksiyonu hem de ART yağ dokusunu hedef alır.
- Yağ dokusu fonksiyon bozukluğu, lipodistrofi ve fibrozis
- Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu
- Kronik inflamasyon, immün aktivasyon
- Gastrointestinal mukozal bütünlük kaybı, barsak mikrobiyomun değişmesi
- Hepatit C koinfeksiyonu

**HIV infekte bireylerde kilo alımı, HIV negatif bireylere göre daha fazla metabolik hastalık riski taşır.**

Perna A, et al. AIDS 2023;37:561–70

Kajogoo VD, et al. Metabol Open. 2023;17:100235

Ipp H, et al. Crit Rev Clin Lab Sci. 2014 ;51(2):98-111.



# Antiretroviral tedaviye başladıktan sonra kilo alımı ve ardından gelen metabolik hastalık riski

- 2624 kişi, %81 erkek ve %40 beyaz
- 0-48. haftalar arasında ortalama kilo alımı 3.6 kg (SD 7.3)
- Metabolik parametreler 0-48, 48-96. haftalarda takip edilmiş.

	HR (95% CI)	
Degree Weight Change at Week 48	Diabetes Mellitus (N=130)	Metabolic Syndrome (N=360)
<-5%	0.63 (0.27, 1.47)	<b>0.60 (0.37, 0.98)</b>
>5 to 10%	1.46 (0.92, 2.29)	<b>1.56 (1.19, 2.05)</b>
> 10%	<b>2.01 (1.30, 3.08)</b>	<b>2.02 (1.55, 2.62)</b>

Note: reference level = -5% to 5%. In addition to variables included a priori, model for diabetes mellitus included smoking status, and model for metabolic syndrome included BMI.

# HIV infekte bireylerde tip II DM insidansı

- Çok merkezli AIDS kohort çalışmasında, diyabet insidansı 4.7 vaka/100 kişi-yılı; yaş ve VKİ'ye göre ayarlama yapıldıktan sonra **HIV negatif erkeklerle karşılaştırıldığında riskin dört kat arttığı gösterilmiştir.**

Brown TT, et al. Arch Intern Med. 2005;165:1179–84

- APROCO-COPILOTE kohortunda genel insidans 1000 kişi yılı başına 14.1 vaka ve **indinavir, stavudin ve didanozine kümülatif maruz kalma**, bağımsız olarak diyabet riskiyle ilişkilendirilmiştir.
- Timidin analoglarının yoğun olarak kullanıldığı bir dönem olarak 1999-2000'de diyabet vakası çok artmış.

Capeau J, et al. AIDS 2012;26:303–14

# Yüksek HOMO-IR ile ilişkili risk faktörleri

643 vaka

**Table 2** Risk factors associated with high HOMA-IR

Traditional risk factors	OR [95% CI]	P-value	aOR [95% CI]	P-value
Age, per 10 years older	1.45 [1.22–1.69]	< 0.001	1.57 [1.29–1.90]	< 0.001
Male sex	0.86 [0.52–1.43]	0.556	1.04 [0.57–1.90]	0.894
Abdominal obesity	7.34 [4.49–12.00]	< 0.001	4.93 [2.80–8.68]	< 0.001
Waist circumference, per cm	1.10 [1.08–1.13]	< 0.001	1.11 [1.07–1.14]	< 0.001
Hip circumference, per cm	1.08 [1.05–1.10]	< 0.001	1.01 [0.97–1.04]	0.768
BMI				
Normal weight, BMI 18.5–24.99	Ref		Ref	
Overweight, BMI 25–29.99	2.56 [1.67–3.91]	< 0.001	2.69 [1.73–4.18]	< 0.001
Obese, BMI > 30	10.53 [6.06–18.31]	< 0.001	12.43 [6.81–22.67]	< 0.001
Smoking				
Never smoker	Ref		Ref	
Current smoker	0.84 [0.52–1.34]	0.453	1.29 [0.76–2.19]	0.347
Previous smoking	1.19 [0.79–1.78]	0.405	1.10 [0.69–1.74]	0.686
Non-European origin	1.16 [0.67–2.01]	0.598	1.25 [0.65–2.40]	0.497
HIV-specific risk factors				
Exposure to older generation ART*	2.35 [1.62–3.41]	< 0.001	2.14 [1.24–3.71]	0.006
Duration of ART, per 5 years*	1.38 [1.20–1.59]	< 0.001	1.33 [0.99–1.79]	0.054
Time with HIV, per 5 years	1.26 [1.14–1.39]	< 0.001	1.19 [1.04–1.35]	0.009
CD4 <sup>+</sup> count, per 100 cells/ $\mu$ L	1.00 [1.00–1.00]	0.285	1.00 [1.00–1.00]	0.333
CD4 <sup>+</sup> nadir < 200 cells/ $\mu$ L	1.69 [1.17–2.43]	0.005	1.56 [1.02–2.38]	0.038
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> -ratio, per 0.1 change in ratio	0.79 [0.53–1.17]	0.237	0.81 [0.53–1.24]	0.326
Previous AIDS defining condition	1.61 [1.04–2.51]	0.033	1.39 [0.83–2.30]	0.209

Adjusted OR calculated using logistic regression in a model adjusted for age, sex, BMI, smoking status, and origin

\* Calculated using our adjusted model, further adjusting for time with HIV

HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi

Høgh J, et al. BMC Infect Dis 2022; 22:503.

- İleri yaş
- BMI  $\geq$  25
- Abdominal obezite
- Bel çevresi
- Timidin analogları ve/veya didanozin kullanımı
- HIV süresi
- En düşük CD4 < 200 h/ $\mu$ L

# RESPOND kohortunda INSTI ve Diyabet

Çalışma	Yer	Rejimleri	Bulgular
<b>RESPOND</b>	Avrupa, Avustralya (N = 20,865)	INST-bazlı rejimler ile diğer rejimler	<ul style="list-style-type: none"><li>■ N = 785 DM'i olan katılımcılar<ul style="list-style-type: none"><li>✓ DM'li kişilerin ortalama VKİ ve yaşı daha yüksekti</li></ul></li><li>■ INSTI kullanımı, NNRTI ve PI'ye göre DM görülme sıklığının %48 artmasıyla ilişkili bulunmuş.</li><li>■ <b>TAF ve TDF kullanıcıları arasında DM riski açısından fark bulunmamış.</b></li></ul>

**Tek değişkenli analizlerde mevcut INSTI kullanımı artan diyabet riskiyle ilişkilendirilmiş (IRR 1.58, %95 GA 1.37, 1.82; p = 0.001).**

# İsviçre HIV kohortunda tip II DM insidansı

- 3853 HIV infekte bireyin ortalama 4,8 yıllık takip süresi boyunca 62 katılımcıda (%1.6) T2D gelişmiş; 1000 kişi başına 3.18 (%95 GA 2.47–4.08)
- **Tip II DM gelişimi için çok değişkenli analizde risk faktörleri**

Risk faktörleri	OR (%95 GA)
55 yaş üstü	6.44 (2.96–14.0)
Ailede diyabet öyküsü	2.14 (1.23–3.71)
<b>ART süresi (her yıl başına artış)</b>	<b>1.04 (1.00–1.09)</b>
Obezite	2.93 (1.37–6.29)

# INSTI bazlı rejimlere geçiş yapan HIV ile yaşayan kişilerde kilo alımı ile insülin direnci arasındaki ilişki

- 2004-2019, İtalya, 2437 HIV ile infekte birey, ortalama takip yılı 6.7 yıl
- ART rejiminden bağımsız olarak tüm HIV ile infekte bireylerde kilo ve VKİ artışı eğilimi görülmüş.
- **INSTI'ye geçenlerde, geçişten sonraki ilk iki yılda daha fazla kilo alımı görülmekle birlikte iki yıl sonra INSTI almayanlarla benzer bir ağırlık artışı olmuş.**

Table 3. Hazard ratios from a multiple Cox regression model for diabetes and IR.

Diabetes mellitus in subset of PWH without diabetes at T1 (panel A; N=1823)				Insulin resistance in subset of PWH without IR at T1 (panel B; N=634)			
Predictors	HR	CI <sub>95%</sub>	P	Predictors	HR	CI <sub>95%</sub>	P
Use of INSTI	1.24	0.94–1.63	0.124	Use of INSTI	0.70	0.51–0.98	<b>0.028</b>
Male sex	1.06	0.81–1.38	0.675	Male sex	1.45	1.14–1.85	<b>0.004</b>
Age	1.07	1.05–1.08	<b>&lt;0.001</b>	Age	1.01	1.00–1.03	0.102
Weight change	1.02	1.00–1.04	<b>0.045</b>	Weight change	1.07	1.05–1.09	<b>&lt;0.001</b>
Time since HIV diagnosis (years)	0.98	0.97–1.00	0.089	Time since HIV diagnosis (years)	1.00	0.98–1.01	0.623
CD4 nadir	0.98	0.90–1.07	0.696	CD4 nadir	0.92	0.84–1.01	<b>0.038</b>
HOMA-IR at T1	1.17	1.14–1.19	<b>&lt;0.001</b>	HOMA-IR at T1	3.78	2.90–4.92	<b>&lt;0.001</b>

HIV infekte Ugandalı erişkinlerden oluşan bir kohortta 48 hafta boyunca dolutegravir kullanımı, insülin direnci ve pankreas beta hücre fonksiyonunda kötüleşme ile ilişkili değildir.

Mulindwa F, et al. AIDS Res Ther. 2023;20(1):65

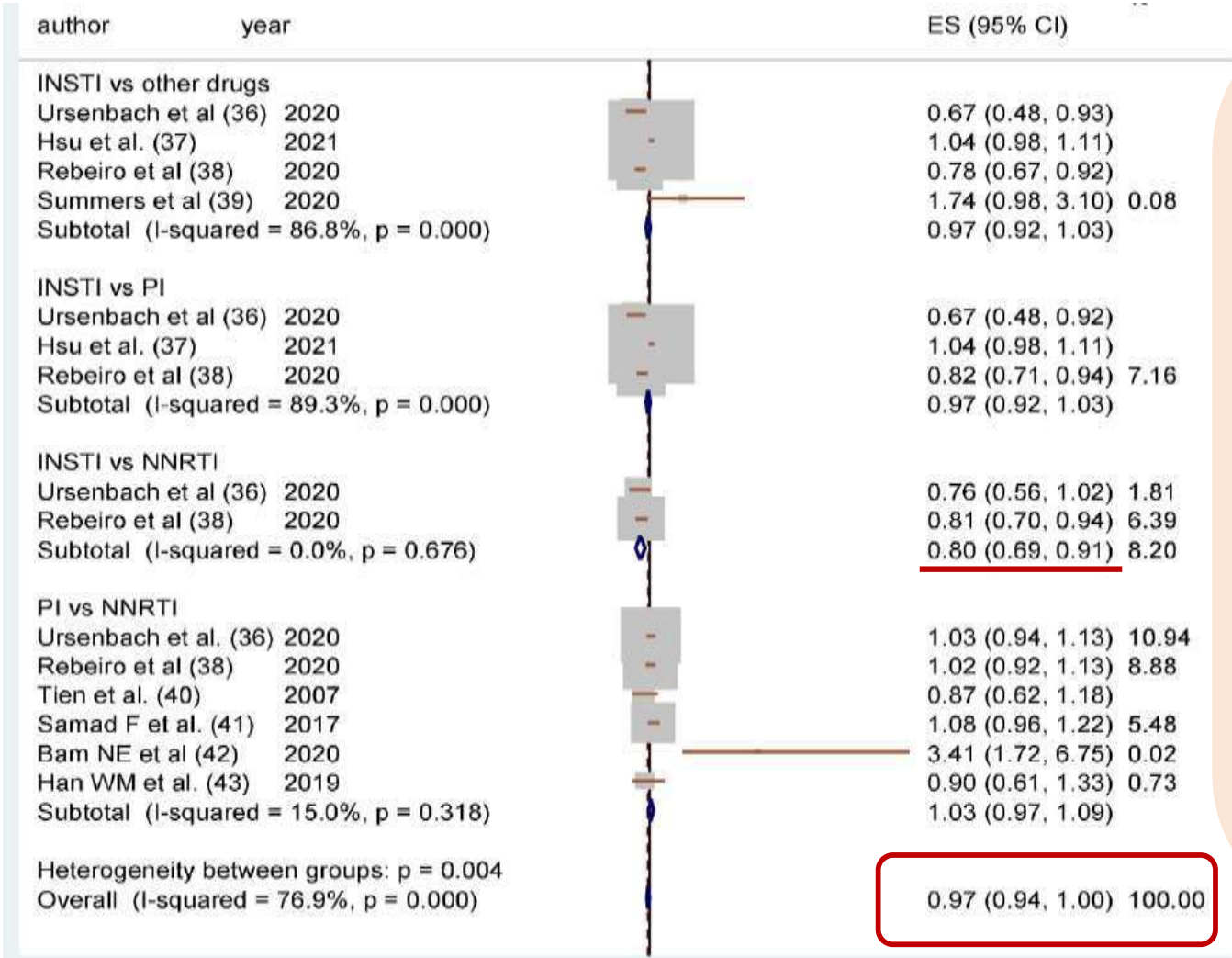
HIV ve ART'nin gestasyonel DM ile ilişkisi: Güney Afrika'daki prospektif bir kohorttan elde edilen bulgular

- İlişki gösterilmemiş.
- EFZ ve DTG arasında fark yok

Bengtson AM, AIDS. 2023 (baskıda)

# INSTI bazlı rejimlerle yeni başlangıçlı tip 2 diyabet riski: Sistemik bir derleme ve meta-analiz

- Ocak 2007 –Ocak 2021, 10 çalışma ve 62.400 katılımcı dahil edilmiş.



- INSTI bazlı rejim alanlarla diğer ART alanlar arasında DM insidansı açısından anlamlı bir fark yok (RR 0.97, %95 GA: 0.92–1.03)

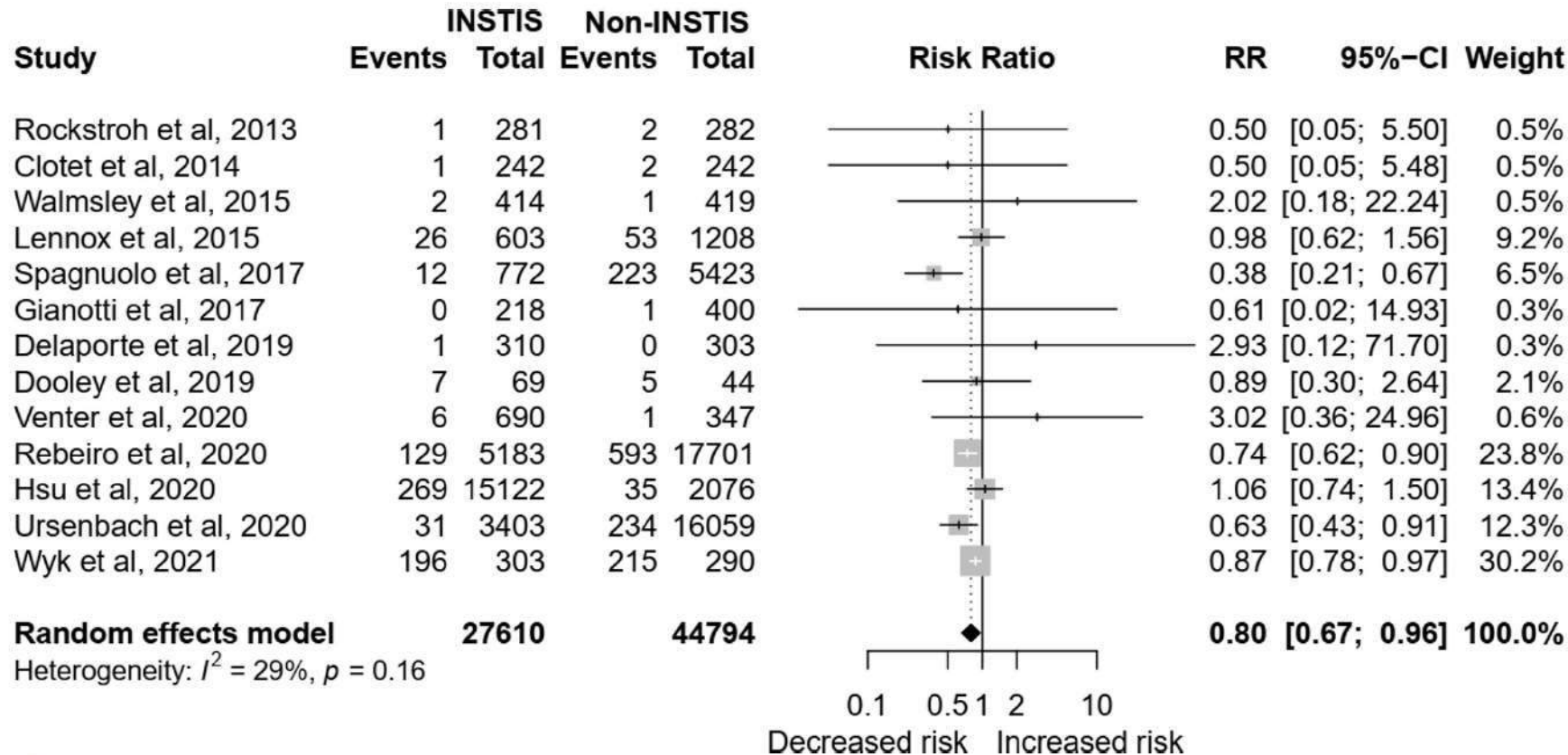
✓ INSTI bazlı rejimle tedavi edilenler ile bPi bazlı rejimle tedavi edilenler arasında DM açısından anlamlı bir fark yok (RR 0.97, %95 GA 0.92–1.03)

✓ INSTI bazlı rejim kullananlarda DM insidansı, NNRTI bazlı rejim kullananlara göre daha düşük (RR 0.80, %95 GA 0.69-0.91)



# HIV ile yaşayan bireylerde INSTI kullanımı ile insülin direnci ve diyabet arasındaki ilişki: sistematik derleme ve meta-analiz

- 19 çalışma (n=74 827):1 Ocak 2000 ile 15 Haziran 2022, 13 RKÇ ve 6 kohort çalışma dahil edilmiş.



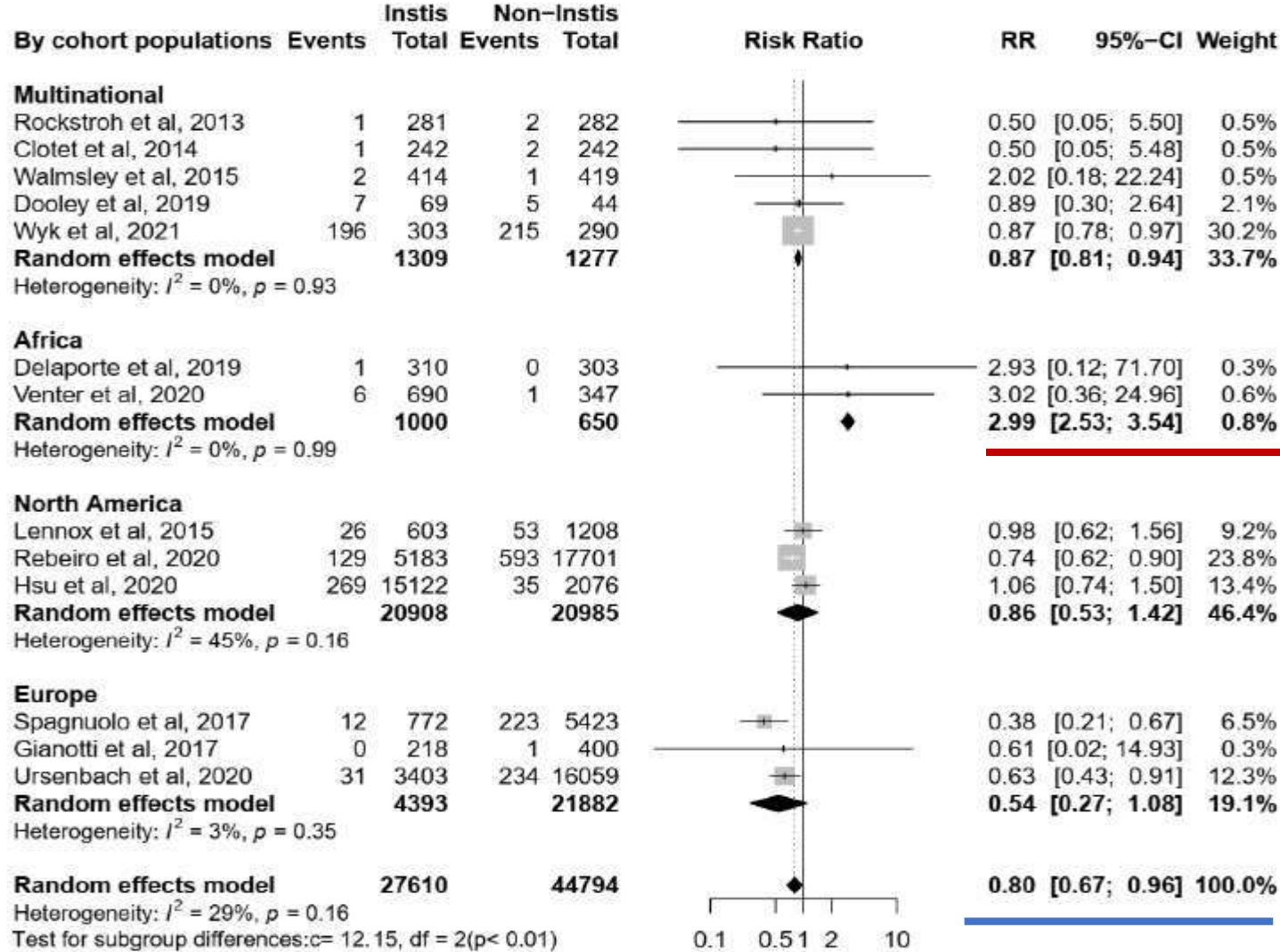
• **INSTI tedavisiyle, diyabet gelişme riski daha düşük bulunmuş.**

• **13 çalışma (RR 0.80, %95 GA 0.67 – 0.96,  $I^2 = 29\%$ )**

**Figure 2** Forest plot of the association of INSTI exposure to incident hyperglycemia and diabetes mellitus compared with other art regimens. The crude numbers of events are based on the longest follow-up reported in the studies. INSTI, integrase strand transfer inhibitor; RR, relative risk.

# HIV ile yaşayan bireylerde INSTI kullanımı ile insülin direnci ve diyabet arasındaki ilişki: sistematik derleme ve meta-analiz

Figure S3: Sub-analysis geographical origin of the study population



hyperglycemia and diabetes mellitus

HIV ile infekte bireylerde INSTI kullanımının, **Afrika dışında** PI ve NNRTI ile karşılaştırıldığında artan DM riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir.

- INSTI'ler, NNRTI ile karşılaştırıldığında daha düşük risk (RR 0.75, %95 GA 0.63- 0.89,  $I^2 = 0\%$ ), PI bazlı tedaviyle benzer (RR 0.78, %95 GA 0.61 -1.01,  $I^2 = 27\%$ )
- Daha uzun takip süresi olan çalışmalarda (RR 0.70, %95 GA 0.53 – 0.94,  $I^2 = 24\%$ )
- ART naif hastalarda (RR 0.78, %95 GA 0.65 – 0.94,  $I^2 = 3\%$ ) risk daha düşük

# Klavuzlarda ART'ye bağlı kilo alımı ve DM riski

Adverse Effect	NRTIs	NNRTIs	PIs	INSTIs	EIs	CI
<b>Weight Gain</b>	Weight gain has been associated with initiation of ART and subsequent viral suppression. The increase appears to be greater with INSTIs than with other drug classes. Greater weight increase has also been reported with TAF than with TDF and with DOR than with EFV.			INSTI > other ARV drug classes	N/A	N/A
<b>Diabetes Mellitus and Insulin Resistance</b>	ZDV	N/A	LPV/r, but not with boosted ATV or DRV	N/A	N/A	N/A

DHHS, Mayıs 2023

INSTI							
RAL		Nausea			Myopathy, Rhabdomyolysis	Sleep disturbance, Headache	<b>Weight gain</b> Systemic hypersensitivity syndrome <sup>(viii)</sup>
DTG	Rash	Nausea			↓ eGFR <sup>(iv)</sup>	Sleep disturbance, Headache	<b>Weight gain</b> Systemic hypersensitivity syndrome (< 1%) Minimal non-significant increase in neural tube defects <sup>(ix)</sup>
EVG/c		Nausea, Diarrhoea			↓ eGFR <sup>(iv)</sup>	Sleep disturbance, Headache	<b>Weight gain</b>
BIC					↓ eGFR <sup>(iv)</sup>	Sleep disturbance, Headache	<b>Weight gain</b>
CAB	Injection site reactions <sup>(x)</sup>					Sleep disturbance, Headache	Pyrexia <sup>(xi)</sup>
TAF <sup>(iii)</sup>							<b>Weight gain</b>

EACS, Ekim 2022

# Sonuç

- Kilo alımı çok faktöriyel ve komplekstir.
- ART veya PrEP için **EFV veya TDF maruziyeti**, diğer ART ilaçlarına veya ART maruziyeti olmamasına kıyasla **kilo verme** ile ilişkilidir.
- **INSTI ve TAF içeren rejimlerde kilo alımı** daha fazla gözükmemektedir.
- ART ile kilo alımının **kadınlar ve siyahi ve ispanyol bireylerde** meydana gelme olasılığı daha yüksektir ve çoğunlukla ART'ye başlandıktan veya geçişten sonraki **ilk 1-2 yıl içinde** meydana gelmektedir.
- Çalışmalarda kilo alımını etkileyen sigara, sosyoekonomik durum gibi birçok faktör yeterince değerlendirilmemiştir.
- Kilo alımının KVH, diyabet ve metabolik sendrom gibi komorbiditeler üzerindeki etkileri ve bunların mortaliteyle ilişkisinin araştırılması gerekmektedir.

# Sonuç

- Bazı kohort çalışmaları, INSTI bazlı ART'nin yeni başlayan diyabet, hiperglisemi riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmekle birlikte aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.
- INSTI ve TAF'a bağlı kilo alımında iştahın, kalori alımının ve enerji harcamasının rolünü değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.
- INSTI içermeyen veya TAF içermeyen rejimlere geçişle kilo alımının geri döndürülebilir olup olmadığı belirsizdir ve araştırılmaktadır.
- **Rejim değişiminin yararını gösteren veriler elde edilene kadar, kilo alımı nedeniyle rejimlerin değiştirilmesi önerilmez.**
- **Egzersiz ve diyet gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilir.**

