

HIV ile İlişkili Metabolik ve Kardiyovasküler Komorbiditelerin Yönetimi

Prof. Dr. Elif Tükenmez Tigen
Marmara Üniversitesi

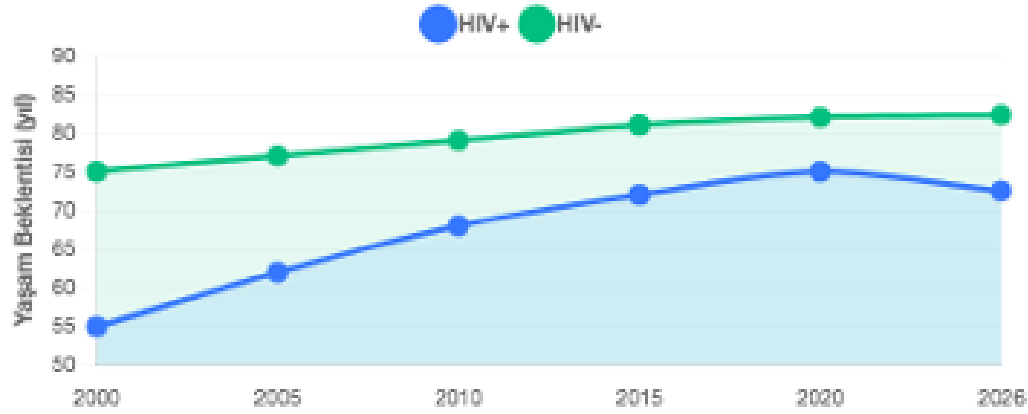
HIV+ Bireylerde Yaşam Beklentisi ve Mortalite Analizi

Yaşam beklentisi genel popülasyona yaklaşıyor ancak ~10 yıl fark devam ediyor | CROI 2025

2000-2026 n=18,659

Yaşam Beklentisi Trendleri (2000-2026)

↑ +15 yıl artış



HIV+ (2026)

72.5

YAŞ

HIV- (2026)

82.3

YAŞ

Fark

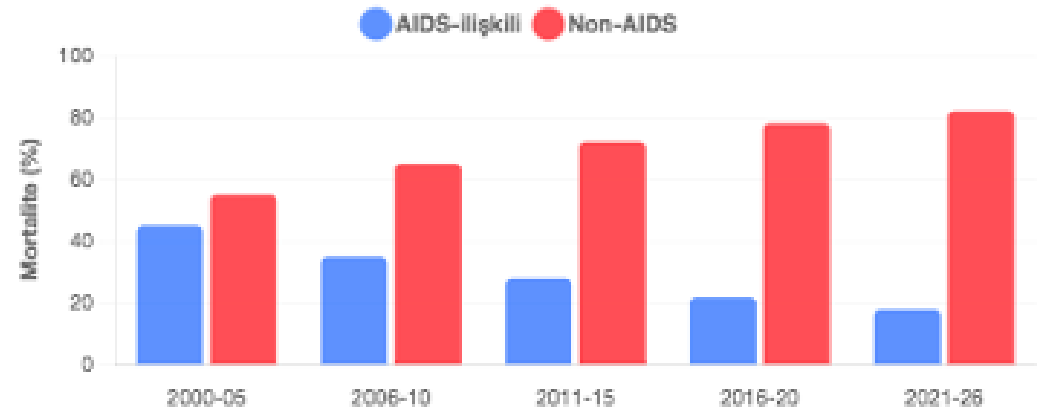
9.8

YIL

Bulgu: 2000'den 2026'ya kadar HIV+ bireylerde yaşam beklentisi %45 oranında anlamlı bir artış gösterdi.

Mortalite Farkı ve Nedenleri

▲ Non-AIDS baskın



AIDS-İlişkili

25%

Non-AIDS

75%

Analiz: Non-AIDS olayları (KV, kanser) günümüzde HIV+ mortalitesinin %75'inden fazlasını oluşturmaktadır.

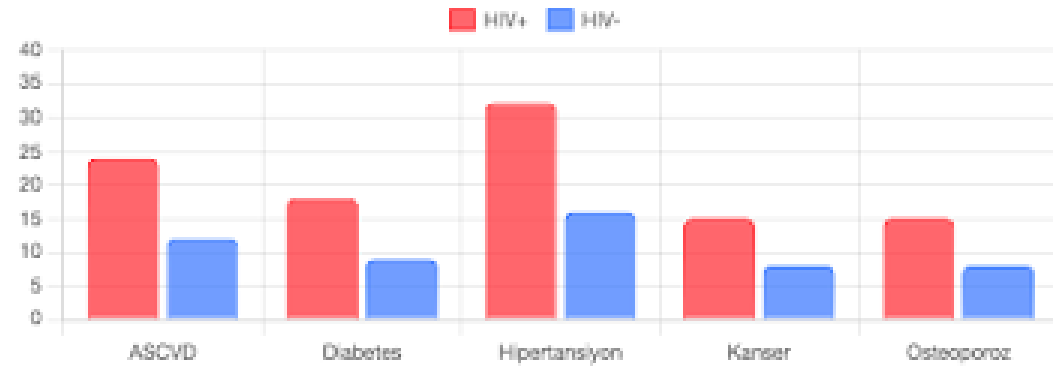
HIV ile Yaşayan Bireylerde Komorbidite Prevalansı

| ASCVD, diabetes, hipertansiyon, kanser ve osteoporoz karşılaştırması

DHHS 2025

n=18,659

Komorbidite Prevalansı: HIV+ vs HIV-



HIV+ bireylerde komorbidite yükü:

1.5-2x daha yüksek

ASCVD

24%

HIV+ vs 12% HIV-

↑ 2x risk artışı

Diabetes

18%

HIV+ vs 9% HIV-

↑ 2x risk artışı

HT

32%

HIV+ vs 16% HIV-

↑ 2x risk artışı

Osteoporoz

15%

HIV+ vs 8% HIV-

↑ 1.9x risk artışı

PWH'de ASCVD, DM ve HT prevalansı genel popülasyona göre anlamlı olarak yüksek

PWH'de Geleneksel Kardiyovasküler Risk Faktörleri

| Sigara, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi yönetimi - DHHS 2025



Sigara

Mortalite artışı

PWH'de prevalans **42%**

vs. genel popülasyon 25%

⚠️ **Mortalite:** Sigara HIV+ bireylerde mortaliteyi 2-3 kat artırır

✓ Bırakma önerisi + farmakoterapi



Obezite

ART ile artış

BMI >30 **28%**

Modern ART döneminde ↑

🟢 **GLP-1:** Semaglutide, liraglutide düşünülebilir

✓ Yaşam tarzı + farmakoterapi



Hipertansiyon

<130/80 hedef

Prevalans **35%**

PWH'de 2x daha yüksek

🎯 **Target:** <130/80 mmHg, DD'dikkat

✓ ACE-i/ARB + CCB



Dislipidemi

EAC S/DHHS

LDL >130 **45%**

PWH'de prevalans

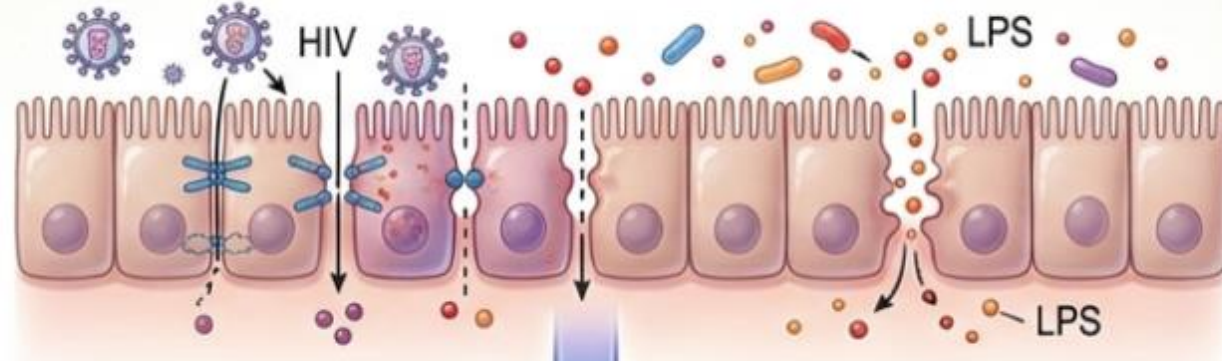
🎯 **Hedef:** LDL <100, TG <150

✓ Statin + ezetimibe

Mikrobiyota, Endotel ve Kalp: Hücresel Bir Çarpışma

Bağırsak Bariyeri Yıkımı

- HIV sıkı bağlantı proteinlerini bozar
- Mikrobiyal Translokasyon (LPS sızıntısı)

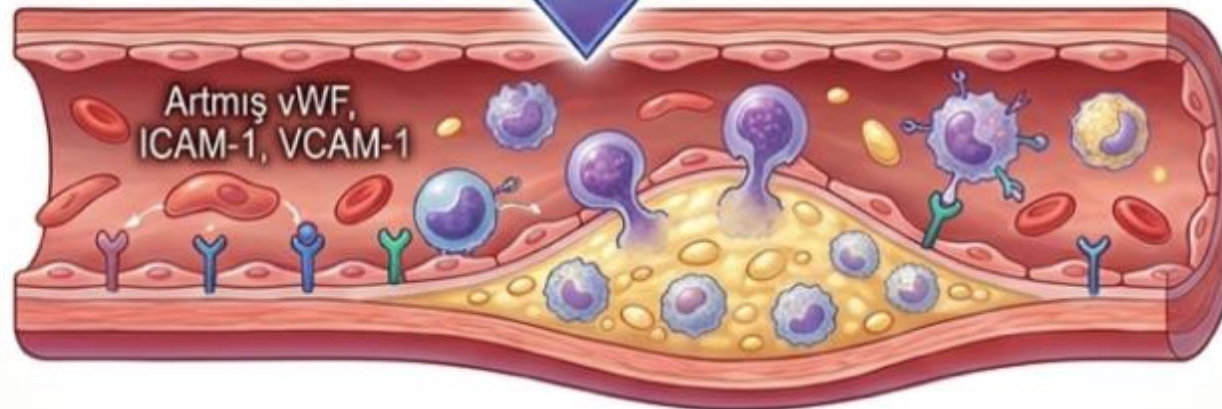


Sistemik Ateşleme



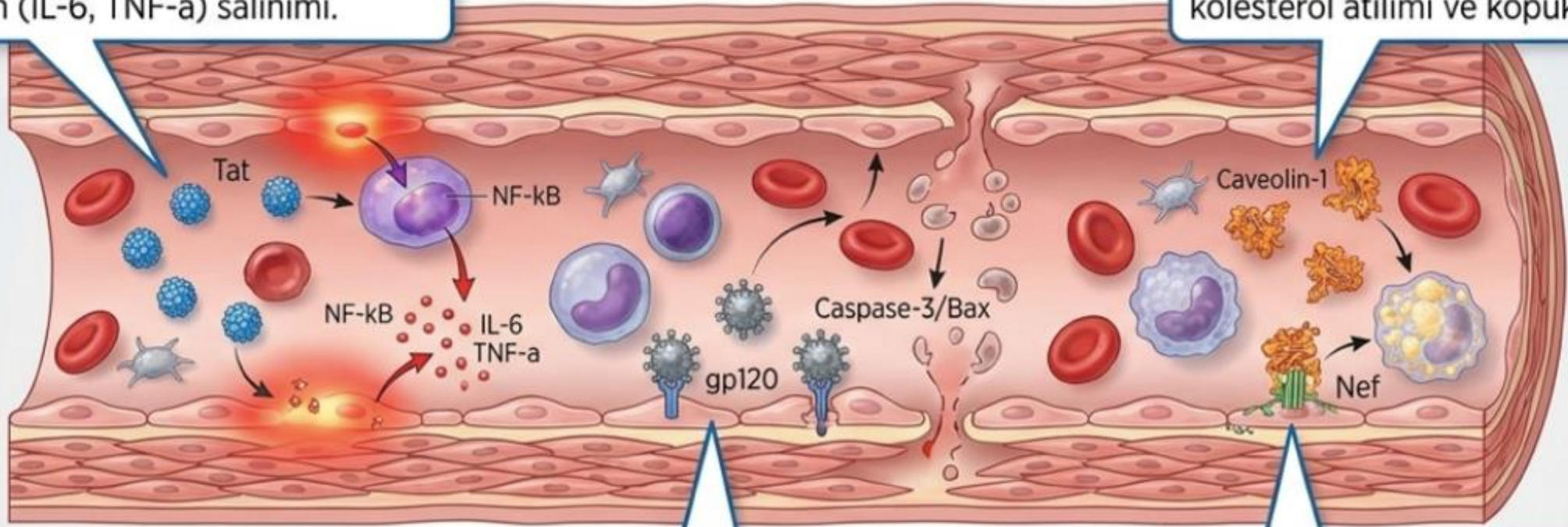
Endotel Hasarı ve Plak

- Köpük hücre (foam cell) oluşumu
- Erken koroner plak yükü



Tat Proteini: Oksidatif stres, NF-kB aktivasyonu ve pro-enflamatuar sitokin (IL-6, TNF-a) salınımı.

Nef Proteini: Caveolin-1 fosforilasyonu, bozulan kolesterol atılımı ve köpük hücre



gp120 Proteini: Caspase-3/Bax aktivasyonu ile endotel hücre apoptozu ve artmış vasküler geçirgenlik.

Nef Proteini: Caveolin-1 fosforilasyonu, bozulan kolesterol atılımı ve köpük hücre (foam cell) oluşumu.

Klinik Sonuç: Vasküler Remodeling, Plak Kırılganlığında Artış ve Hızlanmış Ateroskleroz

İnflamatuar Biyomarkerlar ve MACE Riski - CROI 2025

| IL-6 HR =2.9, hs-cTnT HR =5.5 ile MACE ilişkisi - Non-calcified plaque: 62% vs 39%

Biyomarker Paneli

MACE prediktörleri



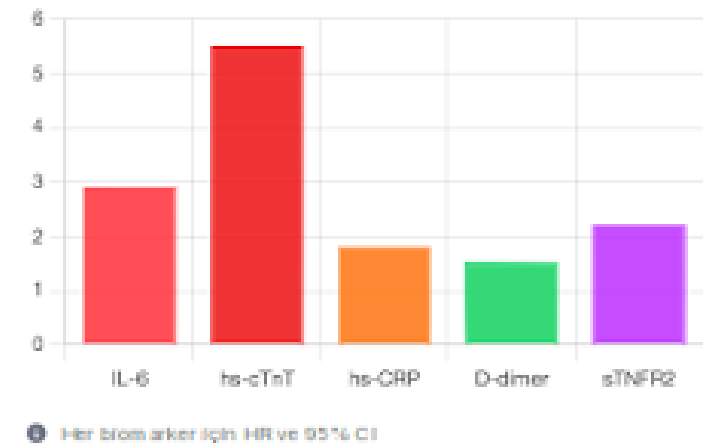
Klinik Veriler

MACE analizi



Forest Plot

HR analizi





REPRIEVE Çalışması - Ana Bulguları

7769 hasta, pitavastatin vs plasebo, MACE %35 azalma, LDL-bağımsız fayda

NEJM 2023

REPRIEVE



Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE)

7769 HIV+ erişkin, düşük-orta ASCVD riskli, pitavastatin 4mg vs plasebo, medyan 5.1 yıl takip

7769 Hasta 5.1 Yıl Takip



MACE Riskinde %35 Azalma

HR 0.65 (95% CI: 0.48-0.90, p=0.002)

4.81 vs 7.32



LDL-Bağımsız Fayda

Pielotropik/anti-inflamatuvar etkiler olası

%35



Güvenlik Profili

Kas semptomu: %2.3 vs %1.4, diyabet: %5.3 vs %4.0

İyi Tolere



REPRIEVE Sonuçları

i 2023

Pitavastatin Grubu

4.81

/1000 kişi-yıl MACE

Plasebo Grubu

7.32

/1000 kişi-yıl MACE

Risk Azaltımı

35%

HR 0.65 (95% CI: 0.48-0.90)

REPRIEVE Coronary CTA Substudy - Plak Fenotipi, Biomarkerlar ve MACE

Non-calcified plaque (NCP) MACE olan katılımcılarda daha yaygın (≈62% vs 39%). Yüksek baseline IL-6 ve hs-cTnT MACE ile ilişkili.



Study Design

Design

REPRIEVE substudy, CCTA

RCT

Population

804 participants, MACE follow-up

n=804

Primary Outcome

MACE characterization



Follow-up

Median 3.4 years

3.4 yr

17 MACE in pravastatin, 21 in placebo



Plaque Analysis

Non-Calcified Plaque

62% vs 39%

MACE vs no MACE (p<0.001)

Calcified Plaque

45% vs 38%

Less predictive of MACE

Total Plaque Volume

+18%

Higher in MACE group



Biomarkers

IL-6

HR 2.9 (1.2-6.9)

2.9

MACE predictor

hs-cTnT

HR 3.5 (2.0-10.4)

5.5

Strongest

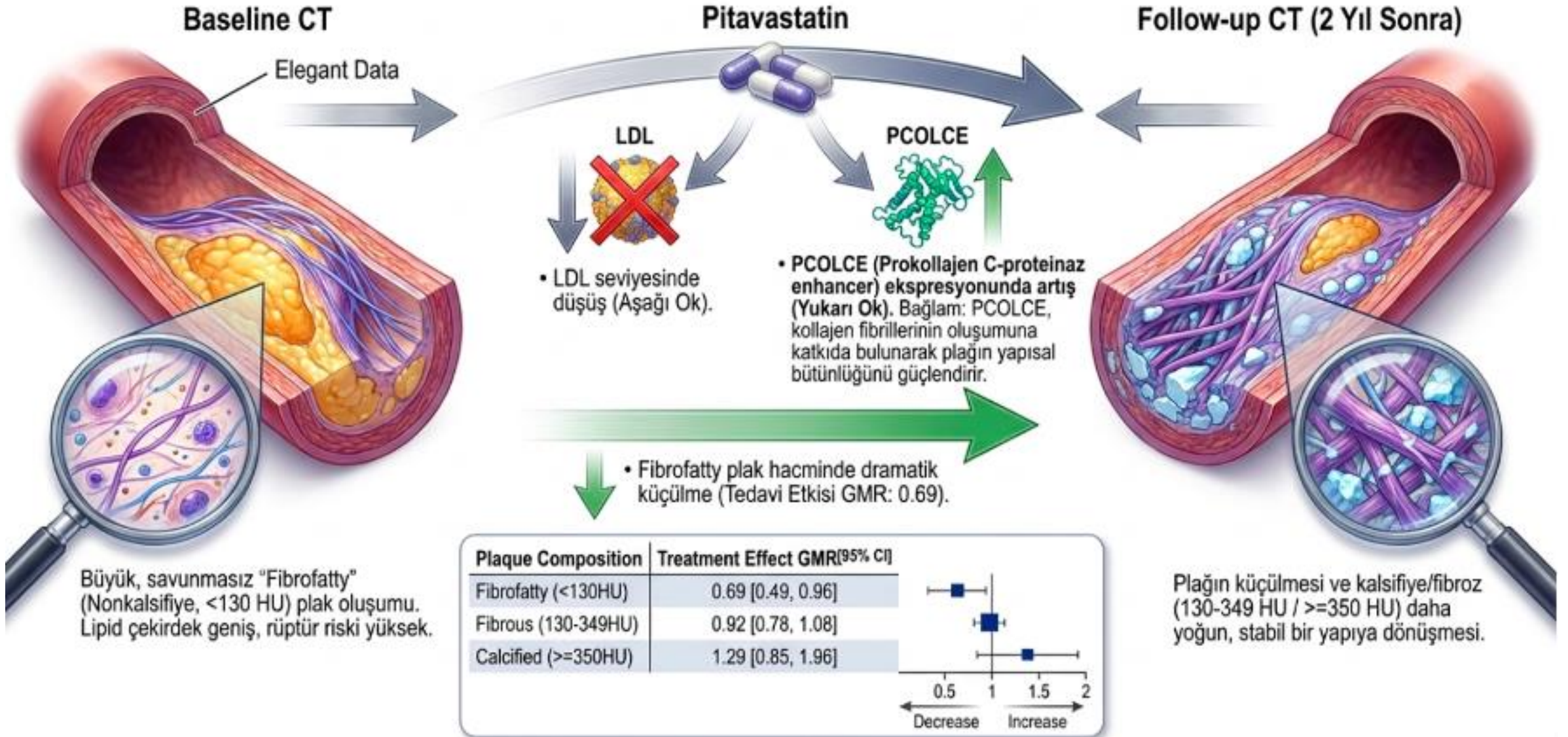
hs-cTnT >7.5

Greater statin benefit

↓36%

MACE reduction

Plak Stabilizasyonu: Pitavastatin Koroner Arterde Ne Yapar?



EACS Statin Tedavi Algoritması ve Hedefler

Düşük/Orta Risk (SCORE2 < %5)

Hasta-hekim ortak kararı ile **Orta Yoğunluklu Statin** düşünülebilir.

- (Pitavastatin 4mg, Atorvastatin 20mg, Rosuvastatin 10mg)

Yüksek Risk

(SCORE2 %5 - <%10, veya hedef organ hasarı olmayan DM \geq 10 yıl, Orta KBY)

Orta veya Yüksek Yoğunluklu Statin.

Hedef LDL-c: < 70 mg/dL (1.8 mmol/L) ve bazalden %50 düşüş.

Çok Yüksek Risk

(SCORE2 \geq %10, yerleşmiş ASCVD, şiddetli KBY, hedef organ hasarlı DM)

Yüksek Yoğunluklu Statin (Atorvastatin 40/80mg, Rosuvastatin 20/40mg).

Hedef LDL-c: < 55 mg/dL (1.4 mmol/L) ve bazalden %50 düşüş.



Dikkat: ART ilaçları ile statinler arasındaki ilaç-ilaç etkileşimlerine (DDI) dikkat edilmeli, gerekirse Ezetimib eklenmelidir.

Dislipidemi Yönetimi ve Statin Kullanımı

REPRIEVE Çalışması (Dönüm Noktası)

Düşük-orta CVD riskli PLWH'de günlük Pitavastatin 4mg, majör kardiyovasküler olayları (MACE) %35 oranında azaltmıştır.

Aşama 1: Statinler (Temel Taşı)

Tüm yüksek riskli hastalarda (10 yıllık ASCVD >%20) veya LDL yüksekliğinde başlanmalıdır.

Aşama 2: Ezetimib

Statin tolere edilemiyorsa veya LDL-C hedefi (<70 mg/dL) tutturulamıyorsa tedaviye eklenir.

Aşama 3: PCSK9 İnhibitörleri

Dirençli vakalarda (Örn. Evolocumab). LDL'de %56'nın üzerinde ek düşüş sağlar ve HIV popülasyonunda güvenliği kanıtlanmıştır.

Klinik Hedef: Sadece kolesterolü düşürmek değil, statinlerin pleiotropik (anti-enflamatuar ve endotel koruyucu) etkilerinden faydalanmaktır.

Kalp Yetmezliđi Etiyolojisi - İskemik vs Non-İskemik/Mixed

| CNICS kohortu: PWH'de HF vakalarının %71'i non-iskemik veya mixed ischemic/non-ischemic

Etyoloji Dağılımı



■ Non-İskemik/Mixed ■ İskemik HF ■ Hipertansif ■ Metabolik

Non-İskemik
71%

İskemik
29%

Detaylı Analiz

Non-İskemik/Mixed
Hipertansif, metabolik, valvüler
71%
n=101

İskemik HF
CAD, MI sonrası
29%
n=41

Hipertansif
HTN, obezite
45%
n=66

Metabolik
DM, dislipidemi
26%
n=33

Klinik Mesaj

Önemli: PWH'de HF vakalarının %71'i non-iskemik veya mixed etiyojli.

✔ HTN, diabetes, obeziteyi agresif tedavi edin

Non-İskemik
71%

Mixed
35%

🔍 CAD ötesine bakın

Non-İskemik
71%

İskemik
29%

Hipertansif
45%

Metabolik
26%

Kalp Yetmezliđi Fenotipleri: HFrEF vs HFpEF (CNICS 2010-2023)

| PWH'de incident HF (n=212): ~50% HFrEF ve ~50% HFpEF dağılımı, risk faktörleri ve klinik yönetim

📊 CNICS Kohort Bulguları

HFrEF (Reduced EF)
EF <40%, n=106 (50%)
50%
incident HF

HFpEF (Preserved EF)
EF ≥50%, n=106 (50%)
50%
incident HF

Risk Faktörleri
Yaş, HTN, DM, renal yetmezlik
+71%
non-iskemik

HTN 50%	DM 42%
------------	-----------

HIV-ilişkili
Yüksek VL, düşük CD4
+15%
risk artışı

212 PWH'de HF: 50% HFrEF, 50% HFpEF; 71% non-iskemik/iskemik etyoloji.

📌 Klinik İmplikasyonlar

HFpEF Yönetimi
Yaşlı PWH'de >HTA/obezite
SGLT-2i
Değerli

- BP optimizasyonu (vedef <130/80)
- Diüretikler (dokülat kullanım)
- SGLT-2 inhibitörleri (endokri sel)

HFrEF Yönetimi
GDMT uygulanır
GDMT
AHA/ACC/HFSA

- ACEi/ARB/ARNi + β-bloker
- MRA (spirononol)
- ART ile DDI kontrolü

Önemli Noktalar
✓ Frakty değerlendir
✓ GDMT skor >80%

HFrEF ve HFpEF için farklı yönetim stratejileri uygulanmalı



HIV'de Hipertansiyon - Epidemiyoloji ve Risk

Prevalans %36-40, risk faktörleri, KV yük ve tarama önerileri

DHHS 2025

CROI 2026

Hipertansiyon Prevalansı

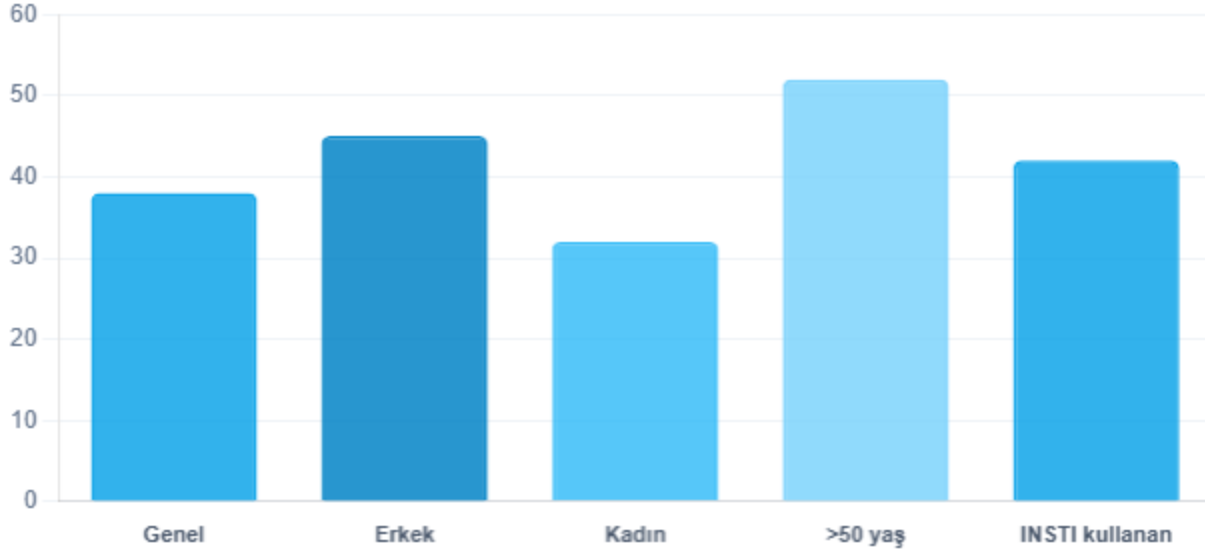
✓ Güncel

36-40%
Genel prevalans

1.5x
Genel popülasyona göre

45%
Erkeklerde

32%
Kadınlarda



Önemli Bulgular

★ Klinik

Kardiyovasküler Yük

HIV'li bireylerde **%50-100** artmış KV hastalık riski; HT başlıca katkıda bulunan faktör

Bilişsel Etki

Frailty + metabolik yük kombinasyonu bilişsel bozulma riskini artırır

İzlem Önerileri

Her ziyarette KB ölçümü; en az yıllık doğrulama; gerekirse ev/ambulator KB izleme



REPRIEVE Hipertansiyon Analizi (CROI 2026)

Yeni hipertansiyon gelişimi, pitavastatinin koruyucu etkisi ve MACE riski

aidsmap CROI 2026

REPRIEVE

İnsidans ve Risk Azaltımı

Pitavastatin Etkisi

27.1

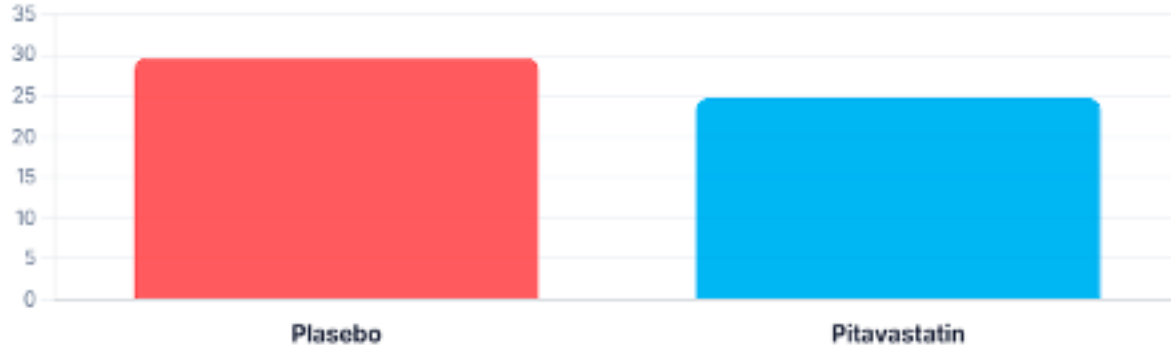
Yeni HT / 1000 PY
Yüksek İnsidans

%17

HT Risk Azalması (HR 0.83)
Pitavastatin ile

2x

MACE Riski Artışı
HT Gelişimi Sonrası



HT Kontrol Oranları

Tedavi Yanıtı

1. Yılda

%60

Tedavi hedefine ulaşanlar

2-4 Yılda

%70

Uzun dönem HT kontrolü

Önemli İstatistikler

Plasebo Grubunda HT İnsidansı 29.6

Pitavastatin Grubunda HT İnsidansı 24.7

Tedavi ile Risk Azalması (HR) 0.83

Klinik Çıkarımlar

HT'nin Prognostik Değeri

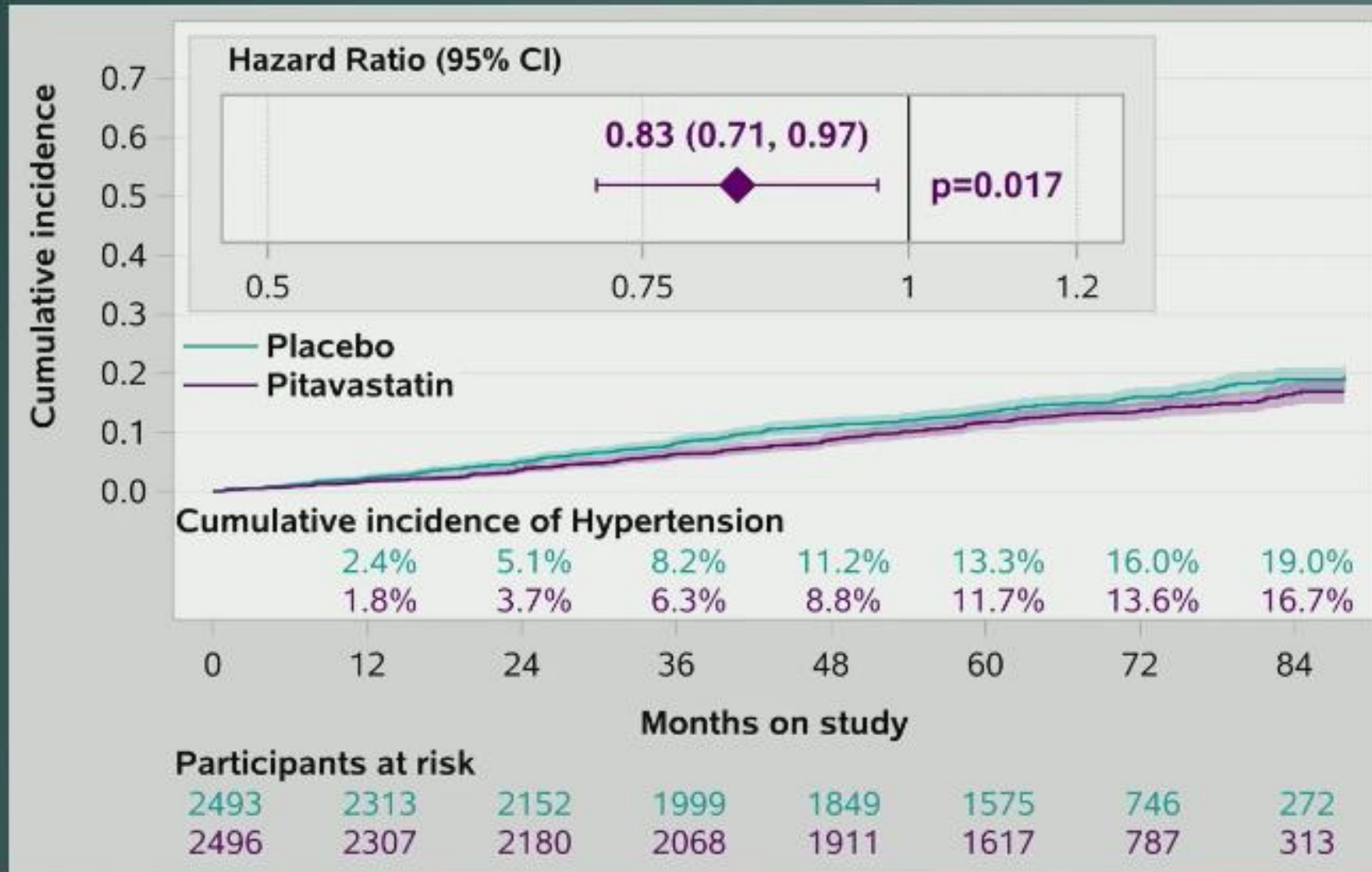
Çalışma sırasında yeni hipertansiyon gelişen hastalarda, KV olay (MACE) riski **yaklaşık 2 kat** artmaktadır. Tedavinin aciliyeti büyüktür.

Erken Saptama ve Yönetim

Statin başlanan hastalarda dahi kan basıncının düzenli izlenmesi ve HT gelişiminde **agresif risk modifikasyonu** hayati önem taşır.

- Pitavastatin kullanımı → Yeni gelişen HT vakalarını azaltmıştır.
- **Hipertansiyon ve MACE ilişkisi: 2 kattan fazla**

Pitavastatin reduced the risk of incident hypertension by 17% vs placebo





INSTI'lara Geçiş ve Hipertansiyon Riski

REPRIEVE/CROI 2026 verileri, Uganda/ABD kohortları, mekanizmalar, klinik yaklaşım

✓ CROI 2026

REPRIEVE



REPRIEVE ve CROI 2026 Bulguları

! Yüksek Risk

30%

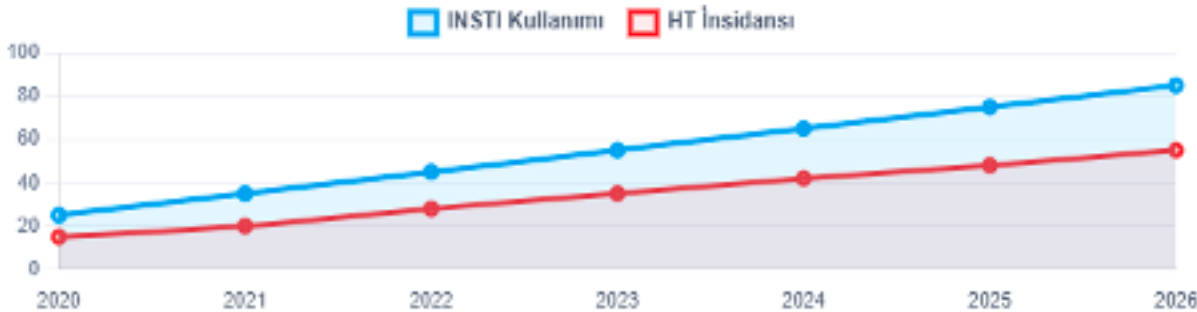
HT Risk Artışı
↑ DTG geçiş

81%

INSTI'ye switch
↑ vs PI/NNRTI

2.1x

MACE Riski
↑ HT gelişimi



Olası Mekanizmalar



Kilo artışı aracılı: INSTI/TAF ile belirgin kilo alımı → santral obezite → HT



RAAS aktivasyonu: Adipokinler, renin-anjiyotensin sistemi



Uganda/ABD Kohortları

Uganda

+30%

DTG'ye geçiş sonrası HT riski

ABD

+81%

INSTI'ye switch vs PI/NNRTI

Not: Kilo artışından bağımsız mekanizmalar olası



Klinik Yaklaşım



İzlem

3-6 ayda KB/glukoz kontrolü

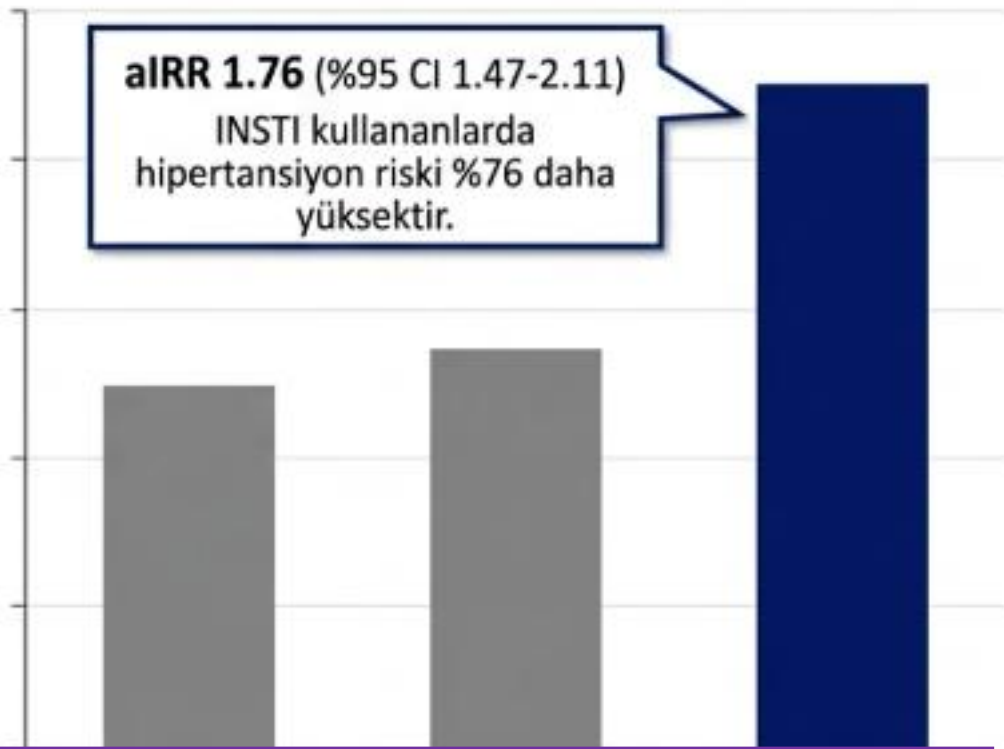


Tedavi

ACE/ARB, CCB, diüretik

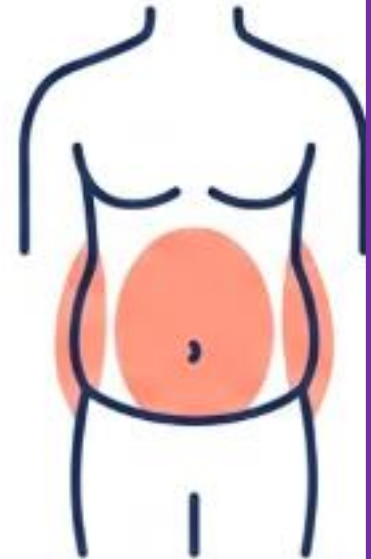
Incidence of hypertension in people with HIV who are treated with integrase inhibitors versus other antiretroviral regimens in the RESPOND cohort consortium

- INSTI ile NNRTI veya PI alan hastalar arasında hipertansiyon görülme sıklığı
- **Naif** üçlü ART 4.606 HIV pozitif birey
 - 3.164'ü INSTI,
 - 807'si NNRTI ve
 - 635'i PI
- 1,5 yıllık takip → %23'ünde (1.058 kişi) HT
- **INSTI vs NNRTI:** INSTI ile HT %76 yüksek (aIRR)
- **INSTI vs PI:** INSTI ile PI fark yok



Olası Mekanizmalar:

- Visseral yağ dokusunda artış
- Adiposit renin-anjiyotensin aktivasyonu
- Oksidatif stres ve insülin direnci





HIV'de Diyabet: Epidemiyoloji

Prevalans verileri, risk faktörleri ve klinik sonuçlar - 2026 güncellemesi

Diyabet Prevalansı ve Risk

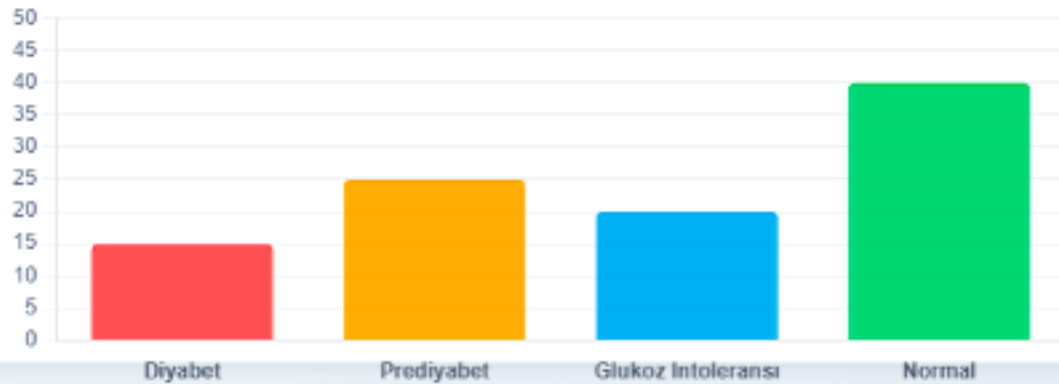
✓ Güncel

10-25%
Diyabet Prevalansı

20-30%
Prediyabet

+30%
INSTI Geçiş Riski

1.5x
Genel Pop. Riski



Önemli Bulgular

★ Klinik

✓ Diyabet Prevalansı

HIV ile yaşayanlarda **%10-25** diyabet prevalansı, genel popülasyondan **1.5-2 kat** daha yüksek

↗ INSTI Risk Artışı

INSTI'lara geçiş sonrası **%30** artmış diyabet riski (RESPOND kohortu)

● Prediyabet

HIV'li bireylerde **%20-30** prediyabet prevalansı



INSTI'lara Geçiş ve Diyabet Riski

RESPOND kohortu, mekanizmalar ve klinik yaklaşım - CROI 2026



RESPOND Kohortu - Diyabet Riski

▲ %30 Artış

30%

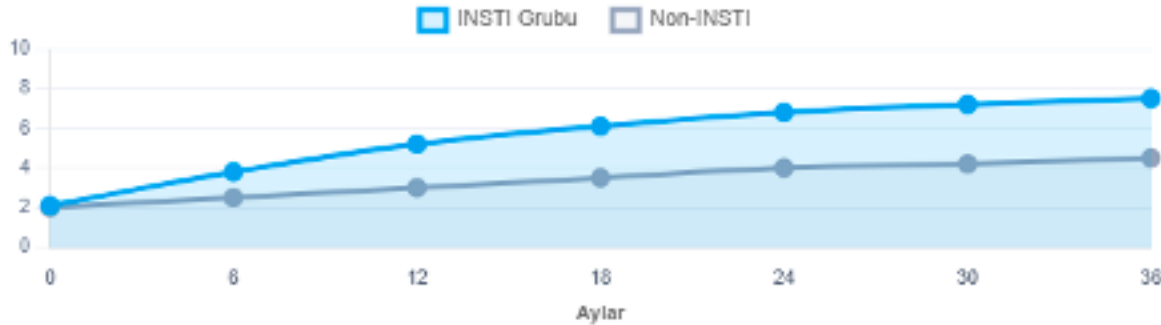
DM Risk Artışı
INSTI'ye geçiş

2.1x

Relatif Risk
vs non-INSTI

6.2%

Yeni DM
1 yılda



Klinik Yaklaşım

İzlem

Geçiş Sonrası İzlem

3-6 ay

Glukoz/HbA1c Kontrolü

6 ayda bir

Yüksek Riskliler

Sık izlem



Risk Faktörleri

Kilo Artışı

INSTI'ye geçişte 3-5 kg ortalama kilo artışı gözlemlenmiştir.

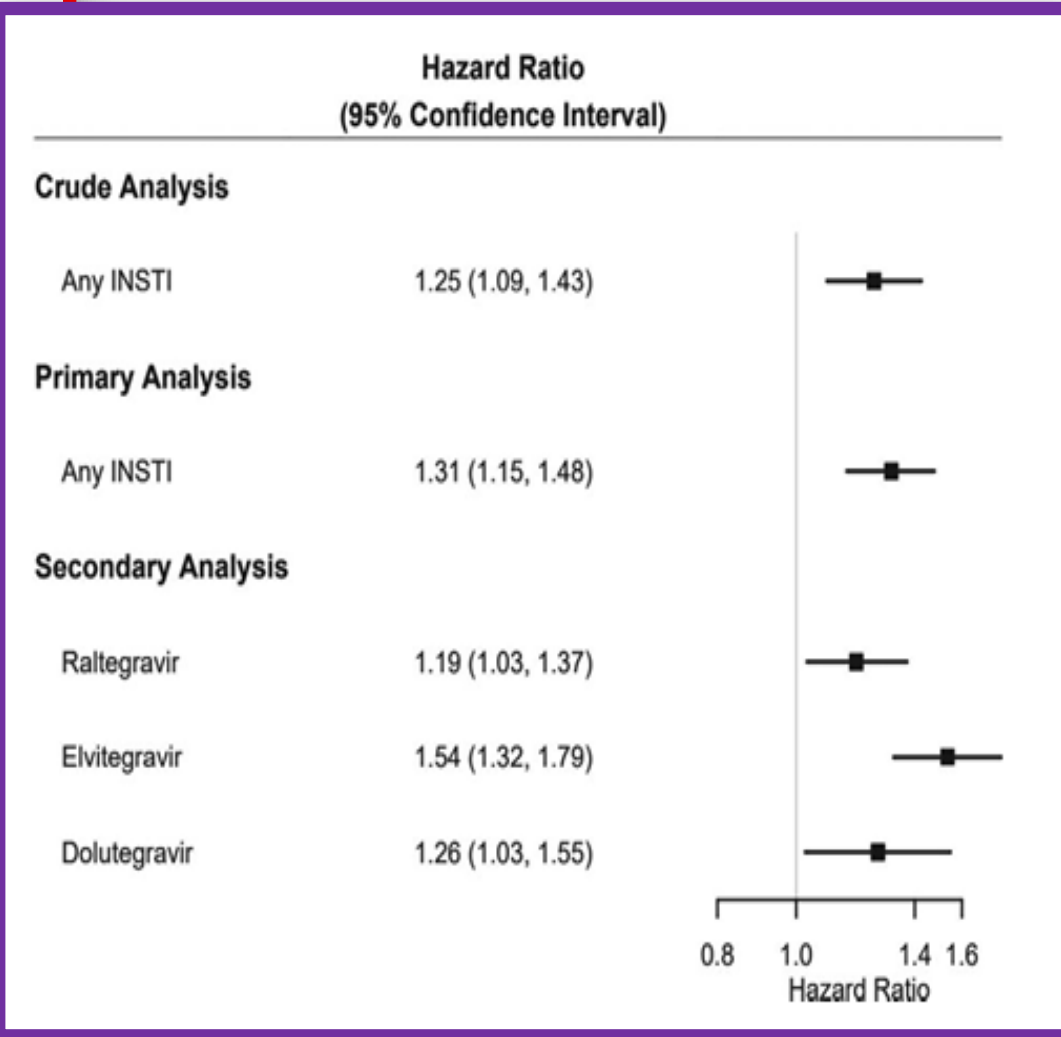
Metabolik Risk

Artmış insülin direnci ve prediyabet gelişimi için dikkatli

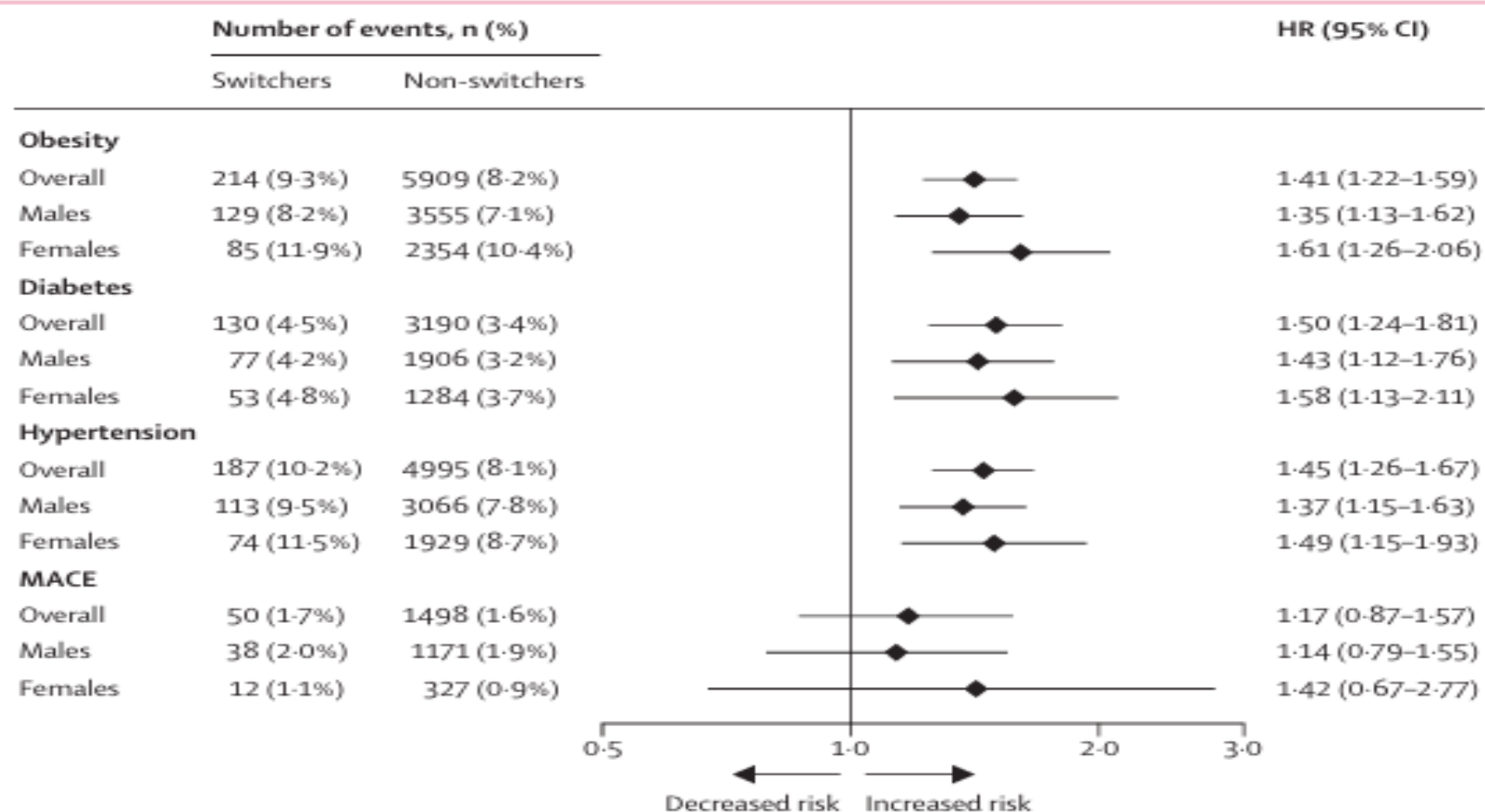
Integrase Strand Transfer Inhibitors Are Associated With Incident Diabetes Mellitus in People With Human Immunodeficiency Virus

Jane A. O'Halloran,^{1,a} John Sahrman,^{1,a} Luis Parra-Rodriguez,¹ Daniel T. Vo,¹ Anne M. Butler,^{1,2} Margaret A. Olsen,^{1,2} and William G. Powderly¹

- 2007-2018 ART 42.382 hasta
- %54'ü (22.762 kişi) INSTI tabanlı rejim
- Tedavi sonrası ilk **6 ay** içinde DM veya hiperglisemi vakaları t
- INSTI (+) vs. (-) yeni diyabet/hiperglisemi **%31 daha fazla** (HR 1.31).
 - En yüksek risk **elvitegravir** kullanımında görülmüştür (%54 artış; HR 1.54).
 - En düşük risk ise **raltegravir** kullanımında gözlemlenmiştir (%19 artış; HR 1.19).
- **INSTI** tedavi sonrası ilk 6 ay içinde yeni ortaya çıkan diyabet veya hiperglisemi riskinde belirgin bir artışla ilişkilendirilmiştir.



Risk of obesity, diabetes, hypertension, and major adverse cardiovascular events after a switch to an integrase inhibitor: a target trial emulation in REPRIEVE



MASLD (Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı)

- Karaciğerde $\geq 5\%$ yağlanma (USG, CAP (FibroScan), BT / MR, MR-PDFF, Biyopsi)
- Steatoz MASLD tanımı için temel şart!!!
- Karaciğer yağlanmasına ek olarak aşağıdaki metabolik risk faktörlerinden ≥ 1 bulunması gerekir
 - A) Aşırı Kilo veya Obezite
 - BMI ≥ 25 kg/m² (Asya için ≥ 23)
 - B) Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)
 - Tanı konmuş T2DM
 - C) Metabolik Risk Faktörlerinden ≥ 2 Varlığı



HIV'de MASLD Epidemiyolojisi

Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı - Prevalans ve Risk Faktörleri

EACS 2025

Lancet HIV 2024

MASLD Prevalans Verileri

Güncel 2028



38%

Genel Prevalans



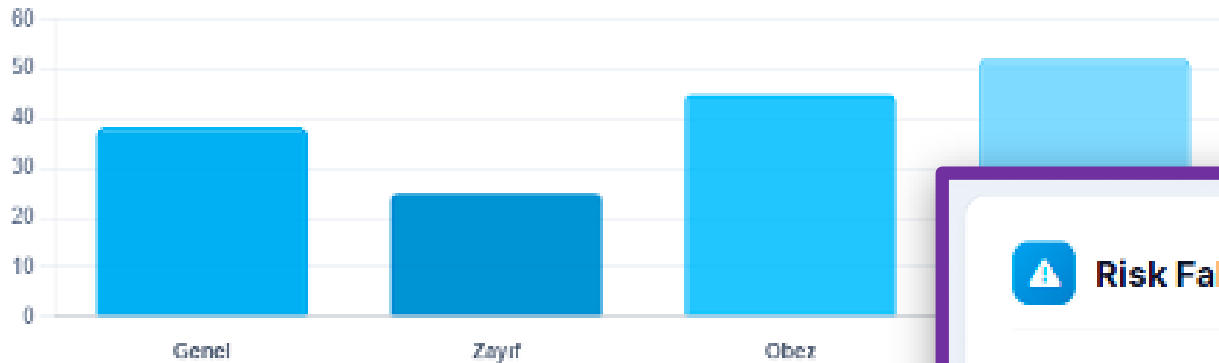
25%

Zayıf Bireylerde



65%

ALT Yüksekliği



Risk Faktörleri

Yüksek

Kilo artışı / Obezite

2.5x

Metabolik sendrom

1.8x

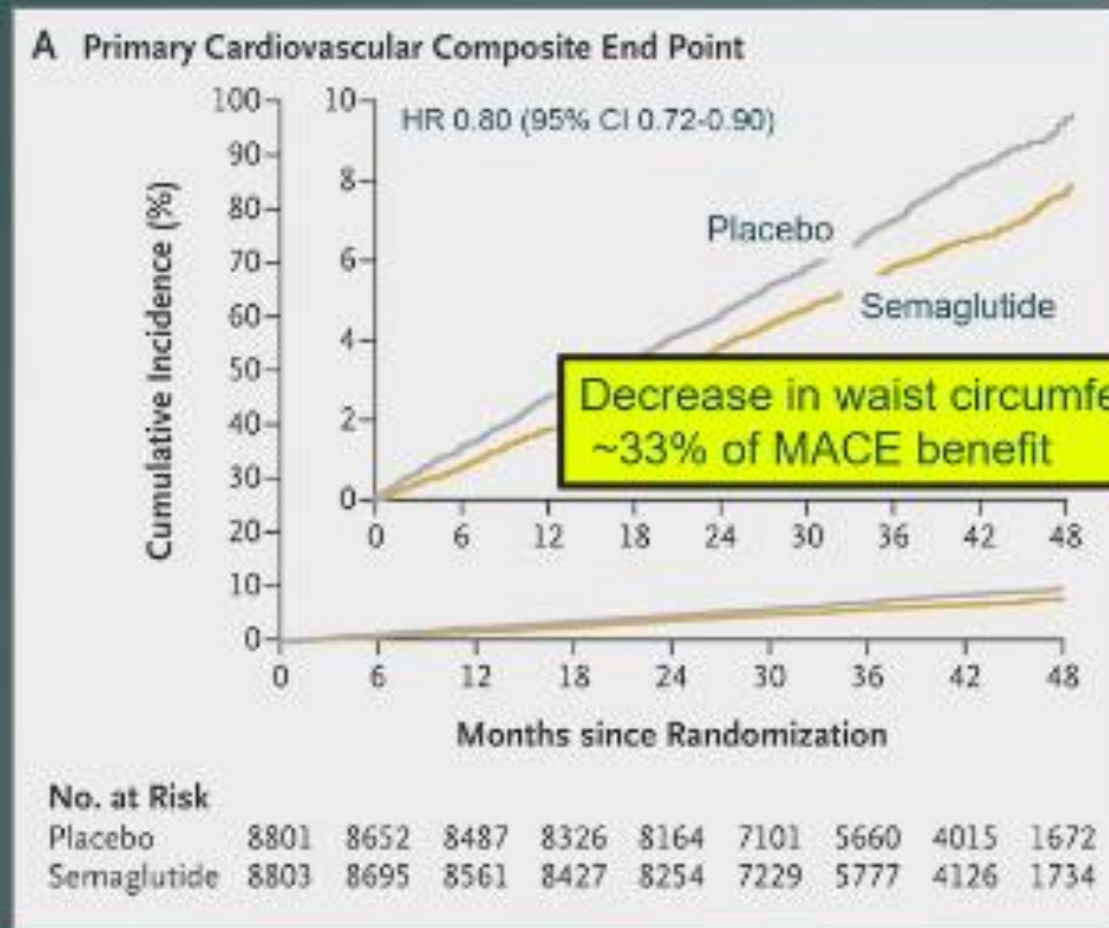
Open-Label Semaglutide Reduces Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease in People With HIV: SLIM LIVER

- Haftalık 1 mg semaglutid → KC içi TG (IHTG - karaciğer yağlanması) etkisini değerlendirmek
- 24 htf takip, 49 HIYB, KC %5 IHTG
 - Merkezi obezite (geniş bel çevresi),
 - insülin direnci veya pre-diyabet (diyabet tanısı olmayan ancak HbA1c %5.7-%6.4).
- Katılımcıların %82'si INSTI
- Sonuçları →
 - Karaciğer Yağlanmasında Azalma:** IHTG %4.2, relatif olarak ise %31.3 oranında bir azalma
 - MASLD Çözünürlüğü:** %29'unda karaciğer yağlanması tamamen iyileşmiş; %58'inde ise yağlanmada %30 veya daha fazla relatif azalma
 - Kilo Kaybı:** Katılımcılar ortalama **7.8 kg (%8.1)** vermiş, bel çevresinde ise ortalama **6.7 cm incelme**.
 - Metabolik İyileşme:** Açlık glukozunda düşüş, insülin direncinde (HOMA-IR) iyileşme ve TG'de 27 mg/dL azalma

- GLP-1 RA HIV ile yaşayan ve MASLD'si olan bireylerde karaciğer yağını azalttığını gösteren **ilk klinik çalışmadır**.
 - HIV (-) daha yüksek dozlarda (örn. 2.4 mg) görülen fayda,
 - HIV (+) daha düşük doz (1 mg) ile daha kısa sürede etki

GLP-1 RA ilişkili kilo kaybı KVH üzerine olumlu etkili mi? :SELECT Çalışması

Primary Cardiovascular Endpoint



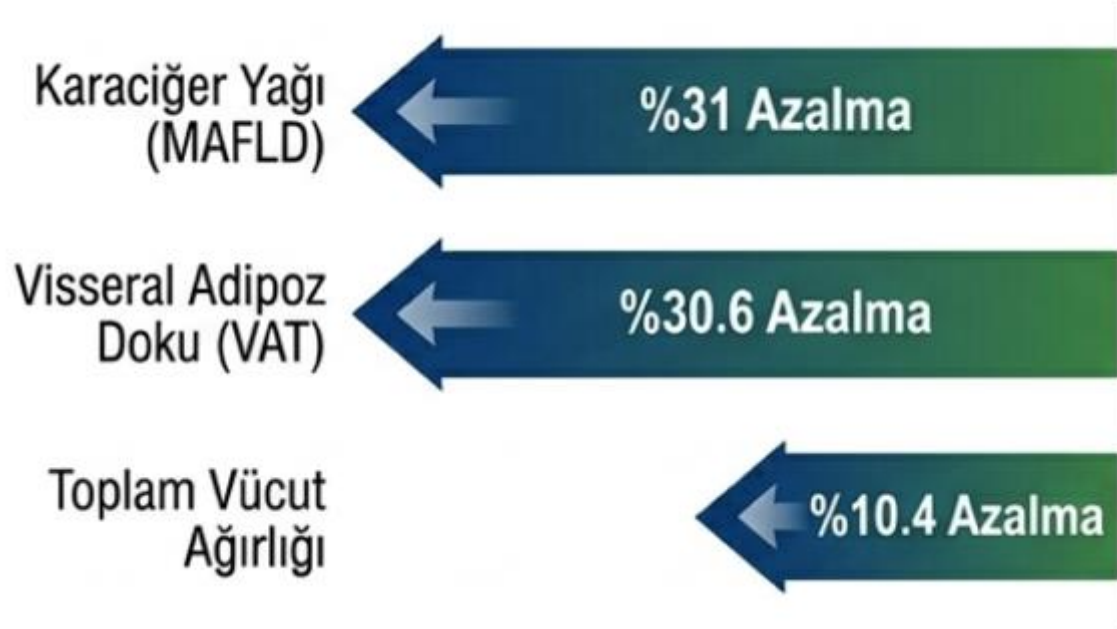
MACE: CVD death,
non-fatal MI, non-fatal stroke

Deanfield, Lancet 2025

Lincoff, NEJM, 2023

Yeni Ufuklar: GLP-1 Agonistlerinin HIV Yönetimindeki Rolü

Panel 1: Visseral ve Karaciğer Yağlanması



Panel 2: Sistemik İnflamasyonun Baskılanması (Kilo kaybından bağımsız mekanizma)



Klinik Bağlam: Semaglutide kullanımı sırasında kas kütlelerinde (psoas hacmi) azalma görülse de, yürüme hızı ve kavrama gücü gibi fiziksel fonksiyon parametreleri bozulmaz, aksine iyileşme eğilimi gösterir.

Tarama ve İzlem: EACS Yaklaşımı

HIV ile yaşayan kişilerde kardiyometabolik komorbiditeler için sistematik tarama ve izlem önerileri

EACS Önerileri

KAN BASINCI
Her ziyaret (yıllık)

LİPID PANELİ
Yıllık (yüksek risk)

- Glukoz/HbA1c: Yıllık tarama; prediyabet riskinde HbA1c
- BMI/Bel çevresi: Yıllık; kilo artışı izlemi
- SCORE2: 40-69 yaş için yıllık risk değerlendirmesi
- MASLD: Risk varlığında USG/elastografi

Pratik Sıklık

KB
≥ Yıllık

LİPİTLER
Yıllık/3-5 yıl

- Glukoz: Yıllık
- BMI: Yıllık
- SCORE2: Yıllık
- Yaşam tarzı: Her ziyaret

Kardiyovasküler

SCORE2/SCORE2-OP ile yıllık risk değerlendirmesi

Metabolik

Glukoz, HbA1c, lipid paneli yıllık tarama

MASLD

Risk varlığında USG/elastografi

EACS v12.0 Önerisi: 40-69 yaş için SCORE2, ≥70 yaş için SCORE2-OP kullanımı

Target: LDL-c <100 mg/dL (yüksek risk)

