



Klinik **HIV/AIDS**

Sempozyumu **2010**

Metabolik Sendrom

Dr. Ali Mert

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

- Metabolik sendrom → Bir endokrin hastalıktır
- Yağ dokusu → Bir endokrin organdır
- Endotel → Bir endokrin organdır

“Can boğazdan gelir”den “metabolik sendrom”a

Gıda endüstrisi - Rafine karbonhidratlar

Fast food kültürü

- Kola-meşrubat
- Hamburger-piza
- Döner-ekmek
- Lahmacun
- Tost-sandviç
- Kraker!
- Dondurma!
- Şekerli yiyecek ve içecekler
-
- Kepek ekmek!!!



Hareketli yaşam biçiminden→ Hareketsiz yaşam biçimine→ Sonuç obezite ve MS



Her obez metabolik sendromlu deęil!



Aynı VKİ olan
2 ayrı kiři
>30 kg/m²

Jinoid Obezite

Android Obezite

↓ Intra-abdominal YD

↑ Cilt altı YD

↑ Intra-abdominal YD

↓ Cilt altı YD

Metabolik profili normal

Metabolik profili bozulmuş

- TG dūřüklüęü
- Normal HDL
- İnsulin direnci yok
- Normal glukoz toleransı
- Normal inflamatuvar profil
- Normal trombofili profili

- Hipertrigliseridemi
- HDL dūřüklüęü
- İnsulin direnci
- Glukoz entoleransı
- İnflamatuvar profil
- Trombofilik profil

METABOLİK SENDROM GELİşMEZ

METABOLİK SENDROM GELİşEBİLİR



KVH RİSKİ

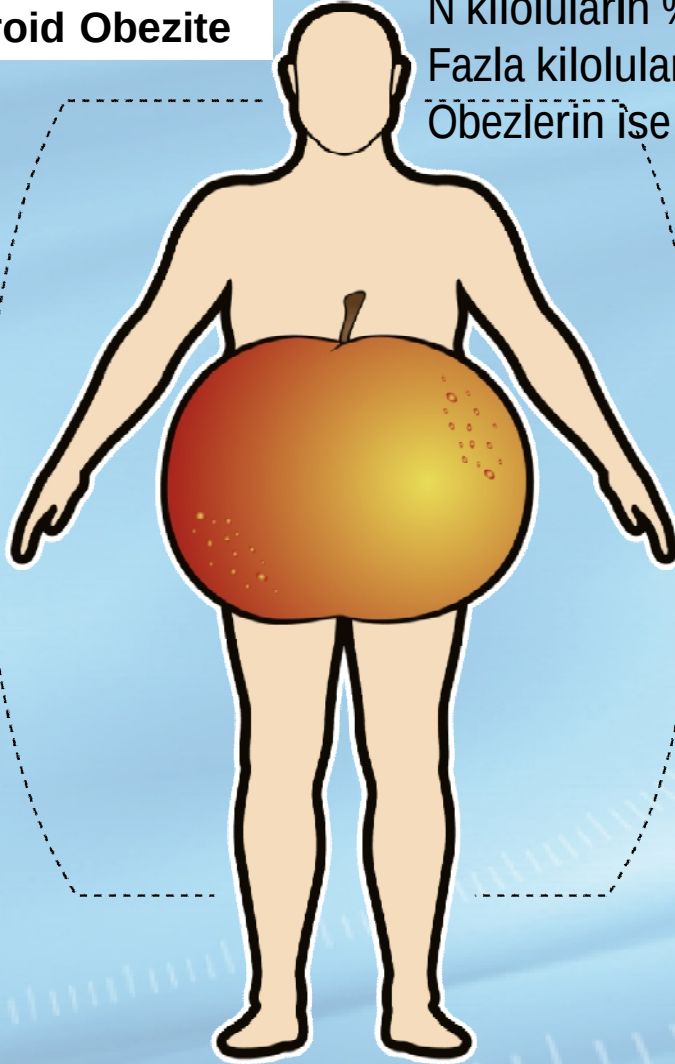


KVH RİSKİ

ERKEK VE KADIN TİPİ OBEZİTE

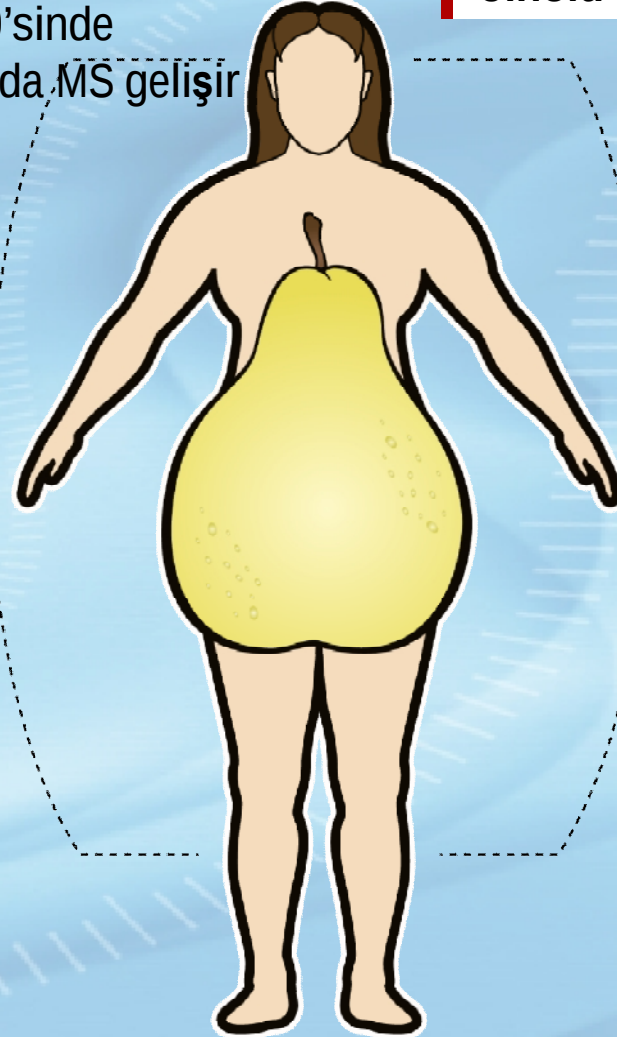


Android Obezite

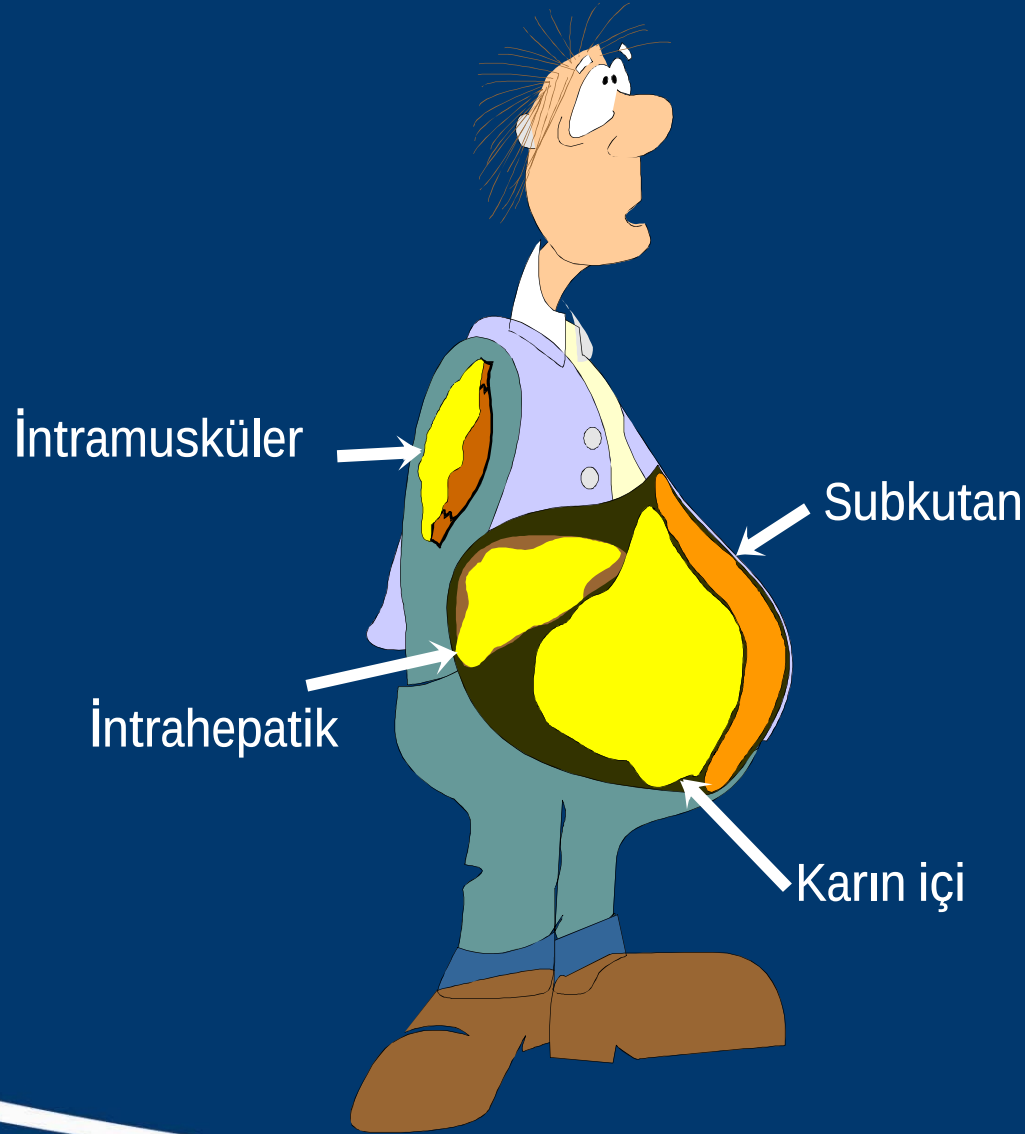


N kiloluların %5'inde
Fazla kiloluların %20'sinde
Öbezlerin ise %60'ında MS gelişir

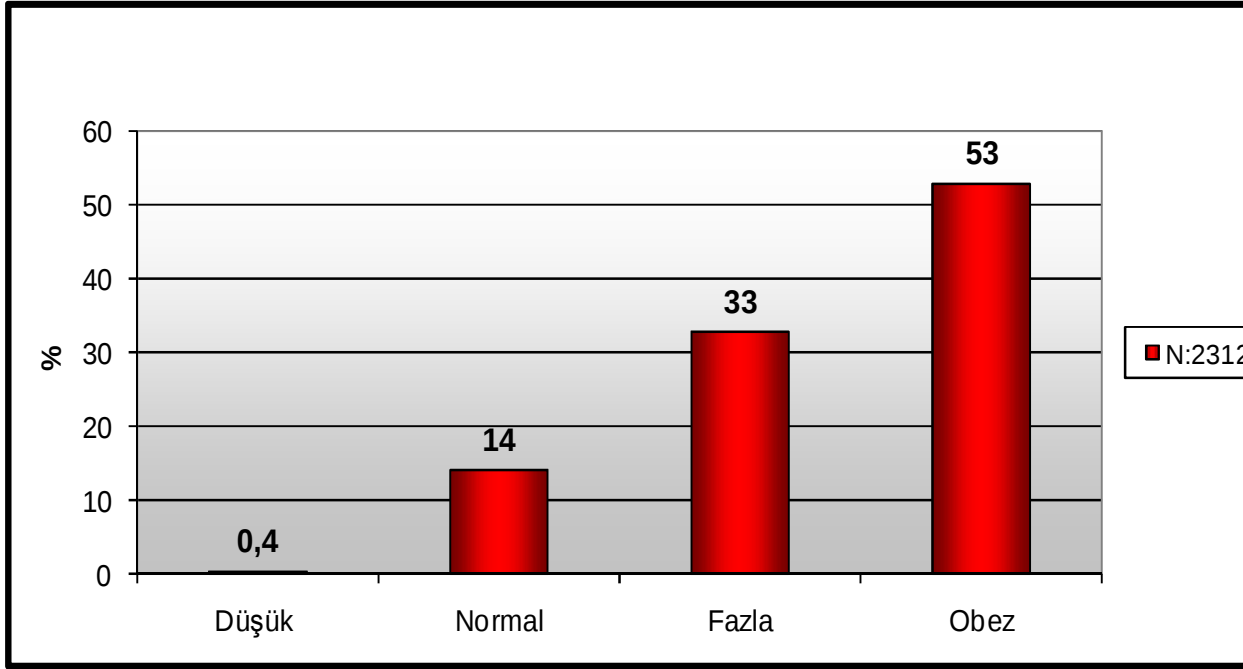
Jinoid Obezite



Metabolik sendromda yağ dokusu dağılımı



Ülkemizde obezite: 35-70 Y arası → ~ %50 (yarısı) 1/3'ü fazla kilolu



VKI

>30 Obez (şişko)

25-30 Fazla kilolu (balıketi)

19-25 Normal kilolu (tığ gibi)

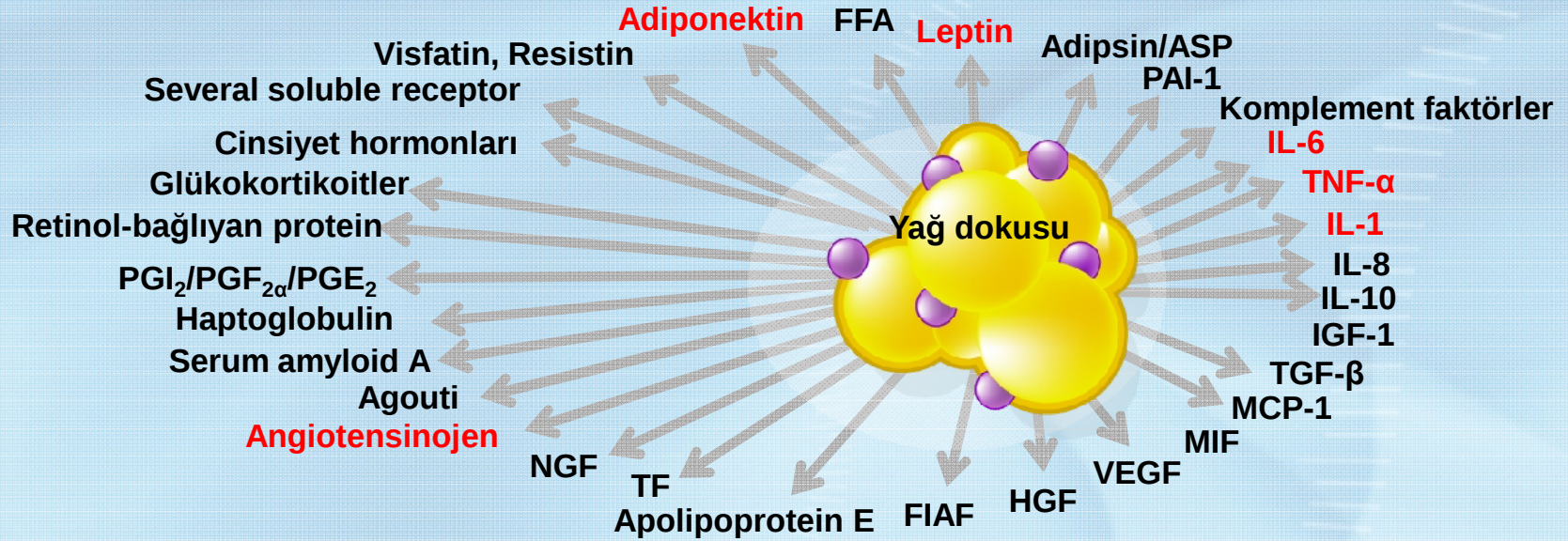
<19 Sıfır beden (kemik torbası)

Ülkemizde toplumun

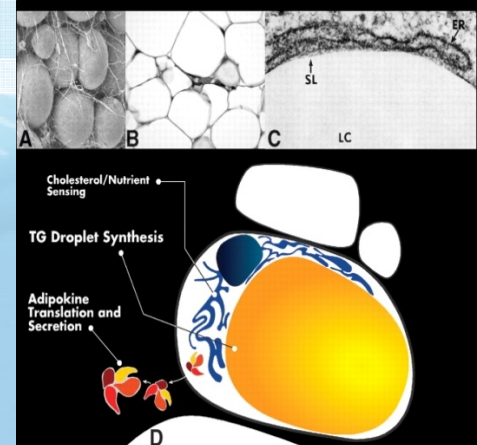
1-Yaklaşık yarısı obez

2-Diğer yarısı ise idare eder

Yağ dokusu: Eski görüş → Basit bir dokudur
Yeni görüş → Metabolik olarak aktif bir endokrin organdır
Adiposit → Sitokinler yani adipokinler salgılar



Adiposit



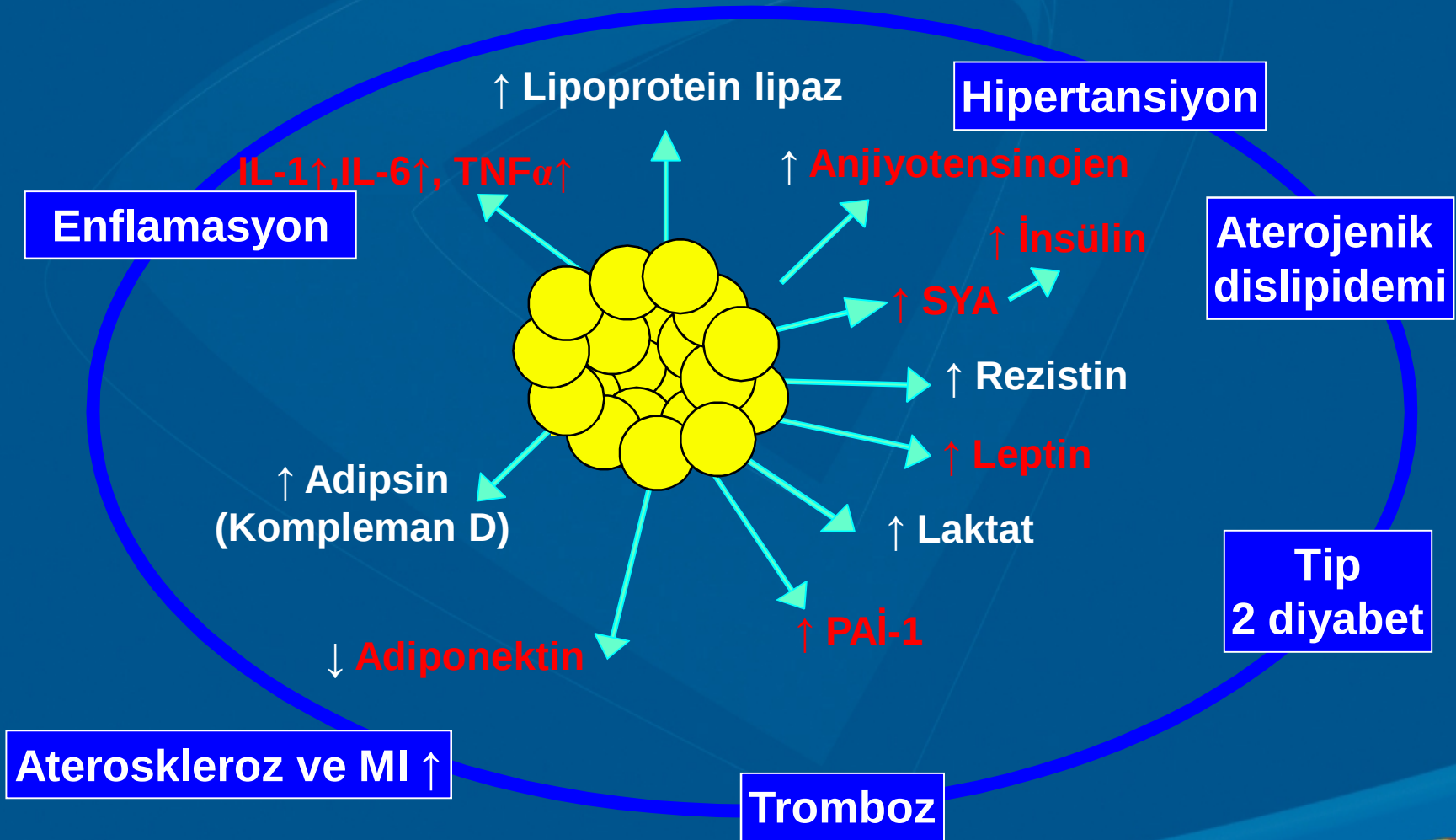
Legend

ASP= Acylation-stimulating protein
FFA= Free fatty acid
FIAF= Fasting-induced adipose factor
HGF= Hepatocyte growth factor
IGF-1 = Insulin-like growth factor-1
IL= Interleukin

MCP-1= Monocyte chemoattractant protein-1
MIF= Macrophage migration inhibitory factor
NGF= Nerve growth factor
PAI-1= Plasminogen activator inhibitor-1
PGE₂= Prostaglandin E₂
PGF_{2α}= 8-iso-prostaglandin F_{2α}

PGI₂= Prostaglandin I₂
RAS= Renin-angiotensin system
TF= Tissue factor
TGF-β= Transforming growth factor-β
TNF-α= Tumor necrosis factor-α
VEGF= Vascular endothelial growth factor

Yağ hücresi adipokinlerinin; Kardiyometabolik yan etkileri→ MS, KAH ve DM



Bazı adipokinler ve fonksiyonları

Adipokin

Fonksiyon

Adiponektin

İnsüline duyarlaştırıcı sitokin, anti-inflamatuar sitokin

Leptin

İştahı ayarlar

PAI-1

Protrombotik duruma yol açar

INF- α

İnsülin sinyal kaskadını bozar; İnsülin direncine ol açar

IL-6

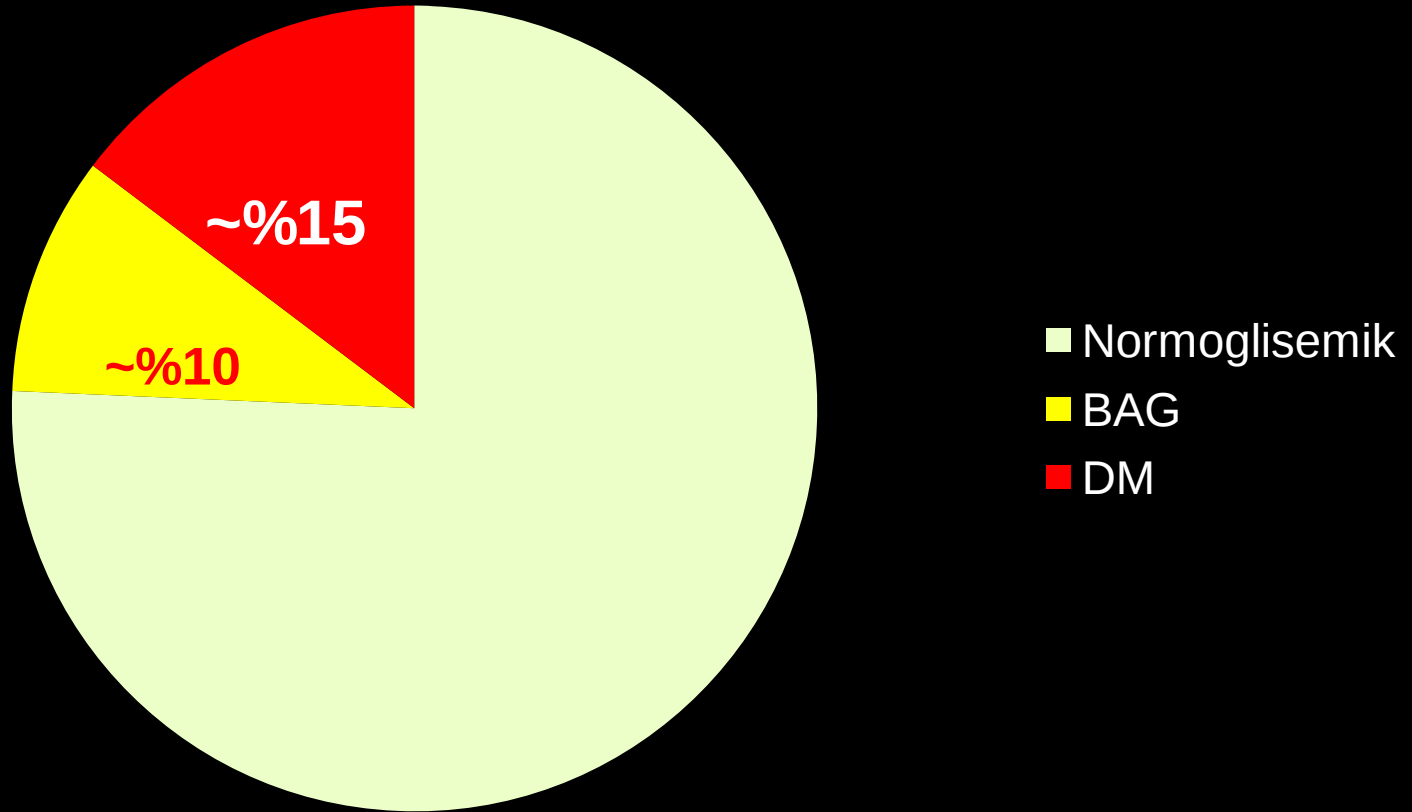
Proinflamatuar sitokin; Kc de CRP sentezletir

Anjiyotensinojen

HT

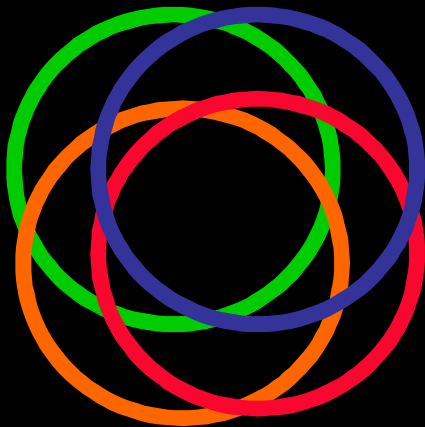
Türkiye'de Disglisemi (2009)

35-70 yaş kişilerde diyabet ve prediyabet prevalansı → %25



Metabolik Sendrom

**5'den
en az üçü**



1-Obezite BEL ÇEVRESİ

Erkeklerde ≥ 94 cm (≥ 102)

Kadınlarda ≥ 80 cm (≥ 88)

2-Hipertansiyon $\geq 130/ \geq 85$ mmHg

3-Açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dL

4-TG ≥ 150 mg/dL

5-HDL

Erkeklerde < 40 mg/dL

Kadınlarda < 50 mg/dL

Metabolik sendrom niçin önemlidir ?

NCEP-ATP III : Metabolik Sendromun Karakteristik zellikleri



- Sık görülür
 - Genel popülasyonda ~ %30
 - Hipertansif hastalarda ~ % 60
- Tip II DM gelişme riski yüksek (x4)
- KAH gelişme riski yüksek (x3)

Metabolik sendrom nedenleri

- Primer (klasik veya geleneksel) MS
- Sekonder nedenler
 - 1-Cushing sendromu
 - 2-İlaçlar
 - KS'ler
 - Proteaz inhibitörleri (x2 daha fazla dislipidemi ; >%50) görülür)
 - Tiazitler / BB / anti-psikotikler

Çeşitli Ülkelerde Metabolik Sendrom Sıklığı

Ülke	Yıl	Örneklem	Prevalans (%)
USA	2005	2002	34
Greece	2005	1419	21
South Australia	2005	4060	15
S. Korea	2001	40,698	7
China	2000	2776	10
Türkiye	2004	1637	33
Chennai India	2003	475	41
Qatar	2001	817	28

METABOLİK SENDROM



Disglisemi (tip 2DM)
Dislipidemi

Multisistemik bir hastalıktır

Multidisipliner yaklaşım gerektirir.



Abdominal obezite

Depresyon,
Kolelitiaziz,
Osteoartrit...

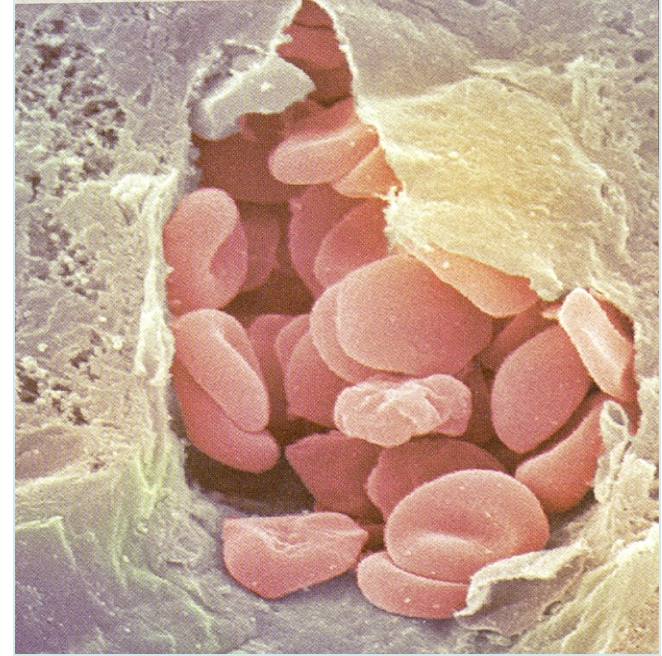
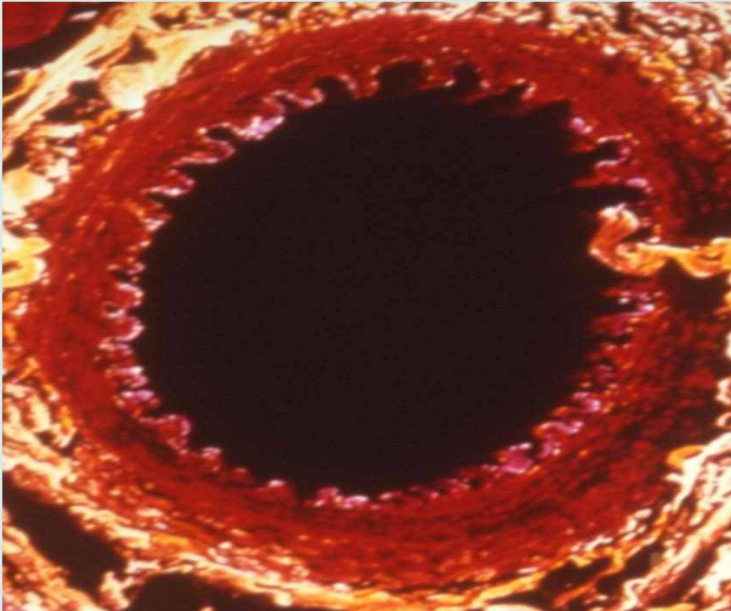
The background of the slide is a photograph of an iceberg in the ocean. The tip of the iceberg, which is visible above the water, is relatively small and jagged. The much larger part of the iceberg is submerged underwater, appearing as a massive, blue-tinted mass. This visual metaphor represents the concept of Metabolic Syndrome, where the visible symptoms are just the tip of a much larger, hidden problem.

Akut Koroner Sendrom
1-USAB
2-SEMİ
3-NSTEMİ

METABOLİK SENDROM

Endotel→ Bir Endokrin Organ'dır

- Ağırlık: 1.5 kg
- Yüzey: ~1 dönüm ($>800 \text{ m}^2$)
- ~ 250 aktif madde sentezlenir



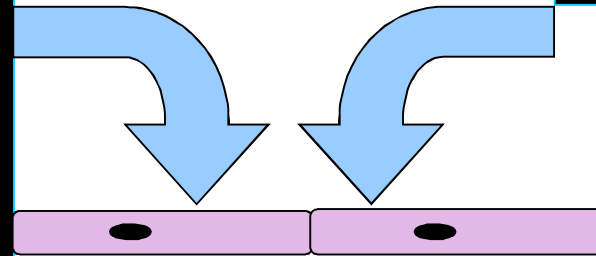
HIV'de Endotel ve KVH Risk

Klasik Risk Faktörleri

DM
Dislipidemi
Sigara
Hipertansiyon
Yaş (E>45, K>55)
Ailede MI öyküsü

Yeni Risk Faktörleri

İnfeksiyon (HIV) / İnflamasyon



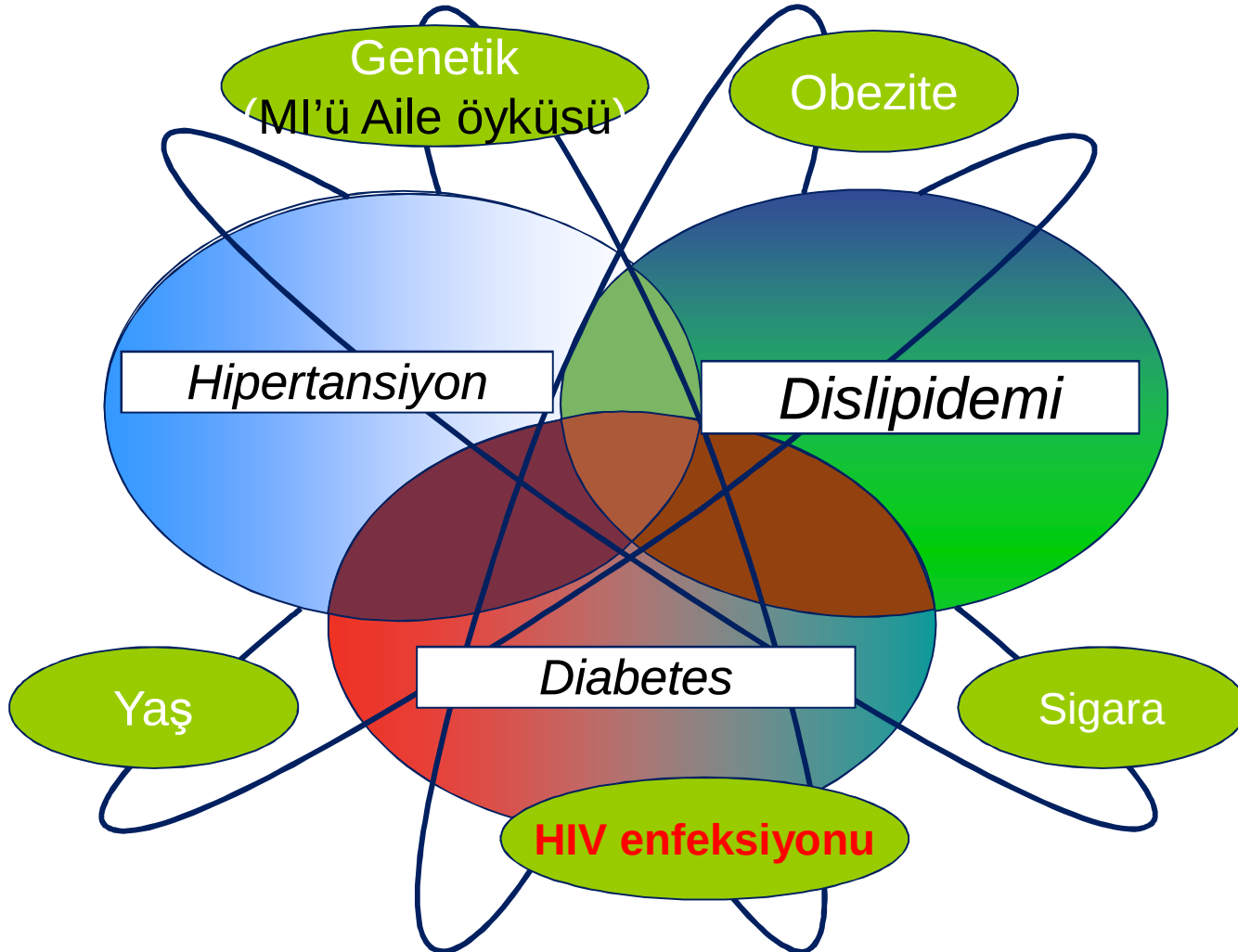
Genetik ve çevre faktörleri

Endotel Disfonksiyonu

KAH

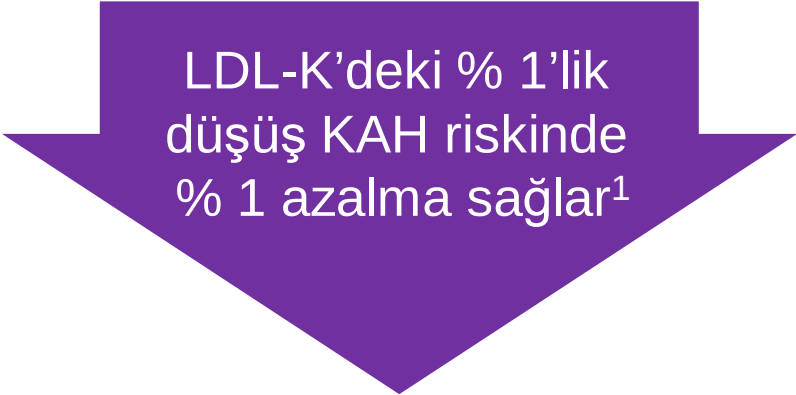
SVH

HIV'de KVH Riski→ Sonuç KAH ve SVH

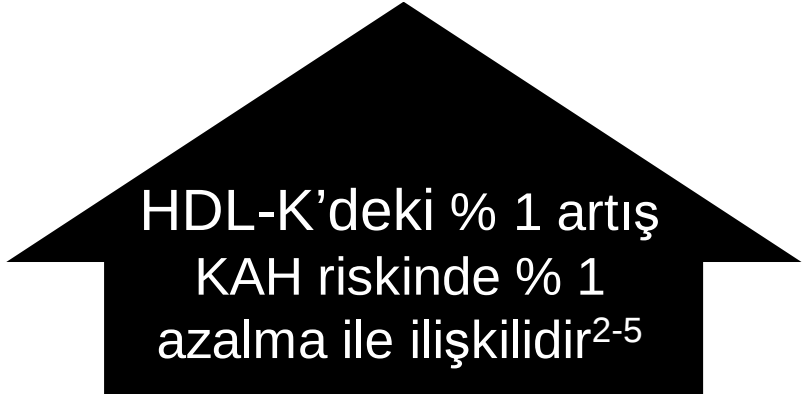


LDL / HDL ve KAH ilişkisi

- Yüksek LDL kolesterol düzeyleri, artmış KVH riski ile ilişkilidir
- HDL kolesterol ateroskleroz ve KVH için koruyucu kabul edilmektedir



LDL-K'deki % 1'lik
düşüş KAH riskinde
% 1 azalma sağlar¹



HDL-K'deki % 1 artış
KAH riskinde % 1
azalma ile ilişkilidir²⁻⁵

1.Grundy SM et al. *Circulation*. 2004; 110: 227-39.

2.Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison JD et al. *Circulation* 1989; 79: 8-15.

3.Boden W. *American Journal of Cardiology* 2000; 86 (suppl): 19L-22L.

4.Manninen V, Elo O, Frick MH et al. *JAMA* 1988; 260:641-651.

5.Rubins HB, Robins S, Collins D et al. *N Engl J Med* 1999; 341:410-418

INTER-HEART Çalışması

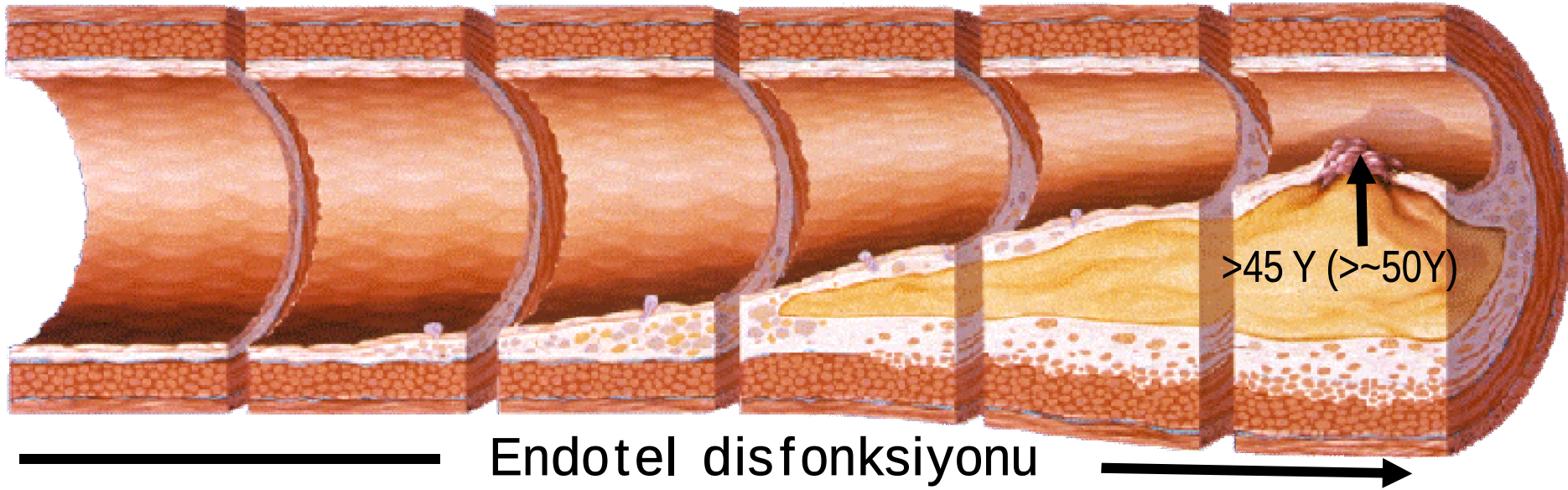
Mİ için risk faktörleri

Risk Faktörü	Düzeltilmiş Risk Oranı (Odds Ratio)
Sigara	2.87 (2.58 - 3.19)
Diyabet	2.37 (2.07 – 2.71)
Hipertansiyon	1.91 (1.74 – 2.10)
Abdominal obezite	1.62 (1.45 – 1.80)
Psikososyal stres	2.67 (2.21 – 3.22)

ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ

(Doğumdan ölüme kadar kesintisiz devam eden bir süreç olduğu asla unutulmamalıdır)

Köpük hücreleri çizgilenme Yağlı Orta dereceli lezyon Aterom Fibröz plak Komplike Lezyon/Rüptür



1. dekaddan'dan

3. dekada

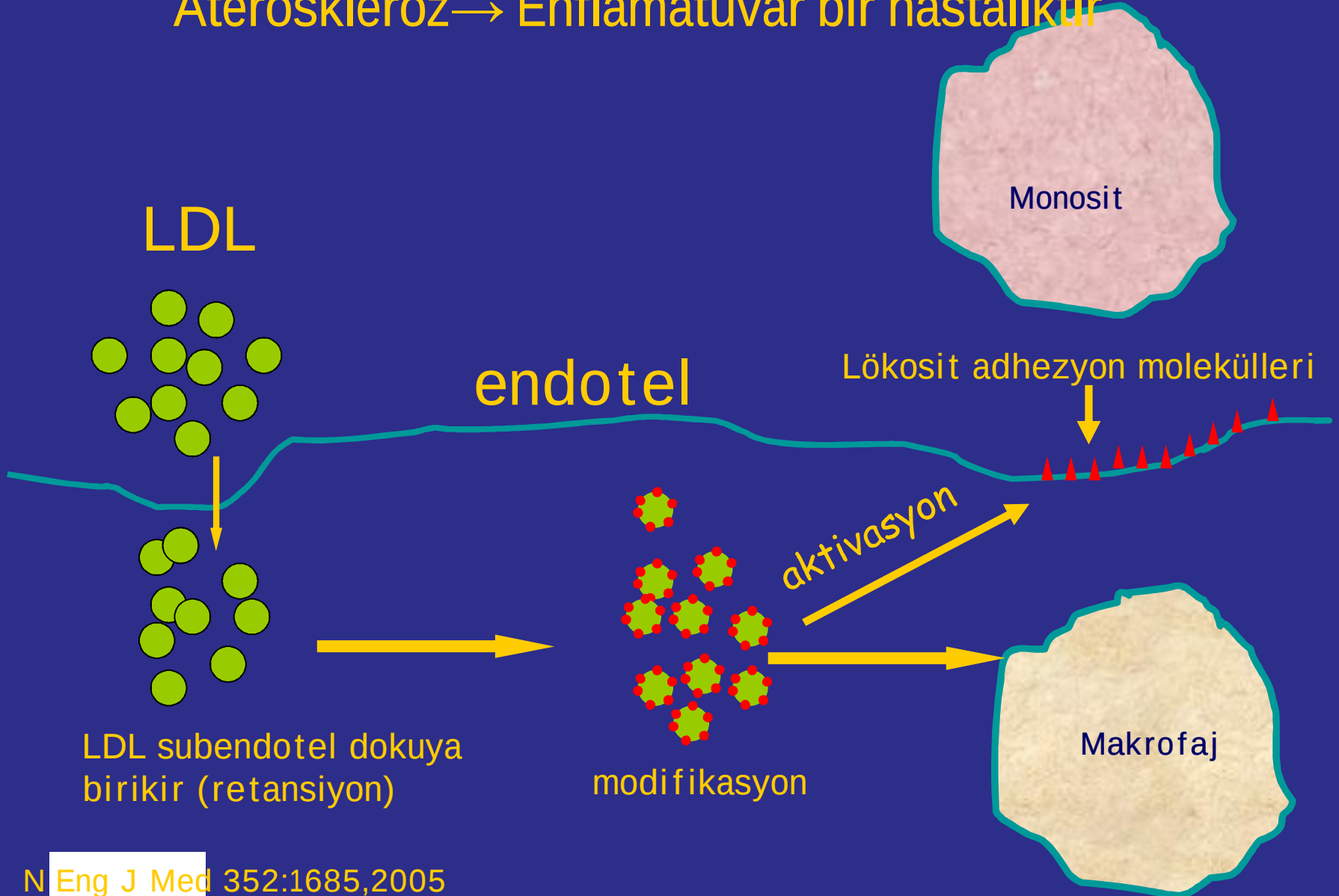
4. dekaddan itibaren

Büyük ölçüde lipid birikimi nedeniyle büyüme

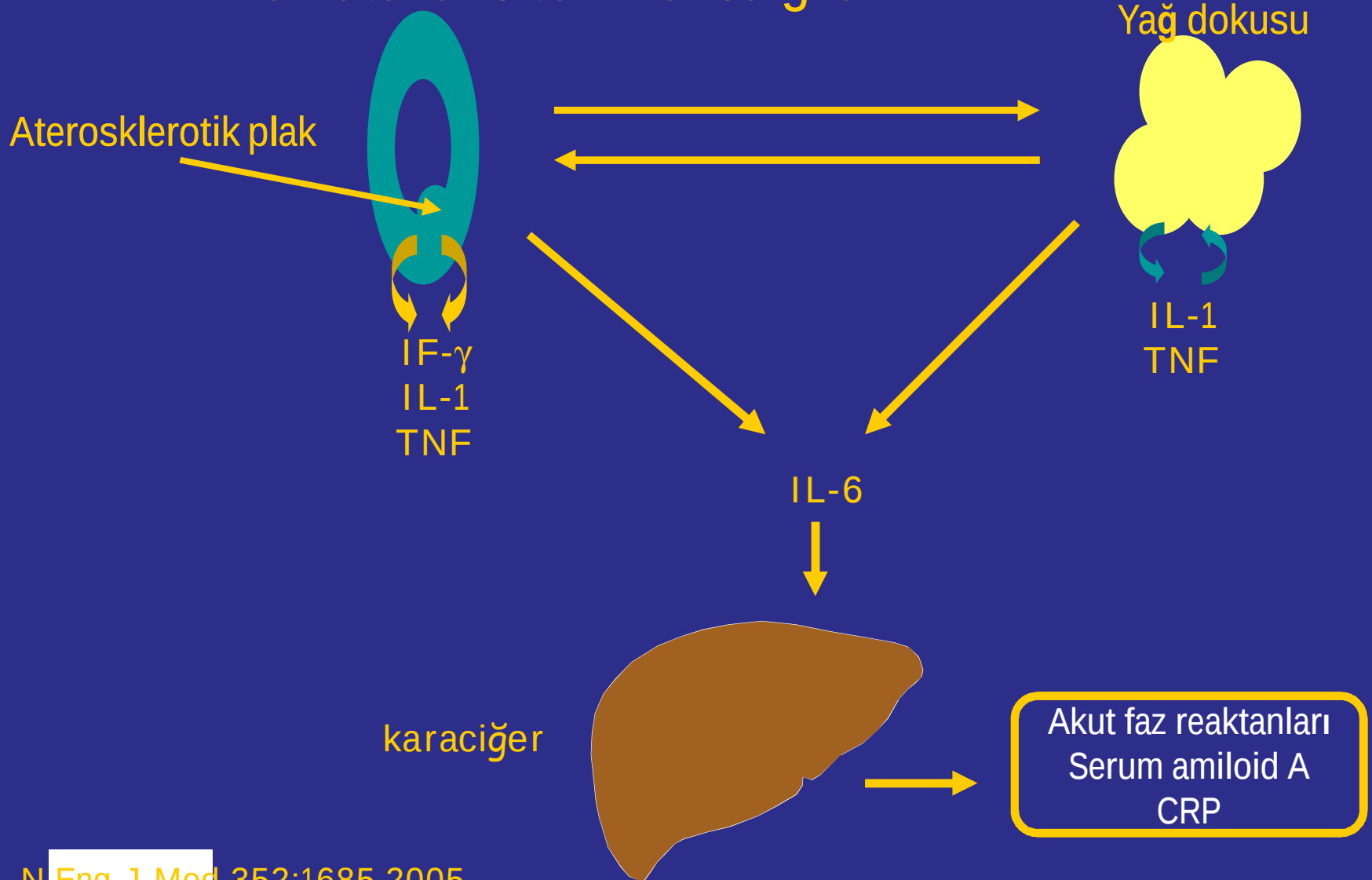
Düz kas ve kollajen

Tromboz, hematom

Ateroskleroz → Enflamatuvar bir hastalıktır



Aterosklerotik plak ve Yağ dokusu → Enflamatuvar sitokinler salgılar



10 Yıllık KAH Riskinin Belirlenmesi (Framingham Risk Skorlaması) (5)

YAŞ	Risk puanı		HDL	Risk puanı	
Yaş	Erkekler	Kadınlar	HDL (mg/dl)	Erkekler	Kadınlar
20-34	-9	-7	≥60	-1	-1
35-39	-4	-3	50-59	0	0
40-44	0	0	40-49	1	1
45-49	3	3	<40	2	2
50-54	6	6	SİSTOLİK HİPERTANSİYON Risk puanı		
55-59	8	8	Sistolik Hipertansiyon (mmHg)	Tedavi görüyor	Tedavi görmüyor
60-64	10	10		E K	E K
65-69	11	12	<120	0 0	0 0
70-74	12	14	120-129	1 3	0 1
75-79	13	16	130-139	2 4	1 2
			140-159	2 5	1 3
			≥160	3 6	2 4

TOTAL KOLESTEROL		Risk puanı									
Total Kolesterol (mg/dl)	20-39 yaş	40-49 yaş	50-59 yaş	60-69 yaş	70-79 yaş						
	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K
<160	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
160-199	4 4	3 3	2 2	1 1	0 1	4 4	3 3	2 2	1 1	0 1	0 1
200-239	7 8	5 6	3 4	1 2	0 1	7 8	5 6	3 4	1 2	0 1	0 1
240-279	9 11	6 8	4 5	2 3	1 2	9 11	6 8	4 5	2 3	1 2	1 2
≥280	11 13	8 10	5 7	3 4	1 2	11 13	8 10	5 7	3 4	1 2	1 2

SİGARA		Risk puanı									
Sigara	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K	E K
Sigara içmeyen	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Sigara içen	8 9	5 7	3 4	1 2	1 1	8 9	5 7	3 4	1 2	1 1	1 1

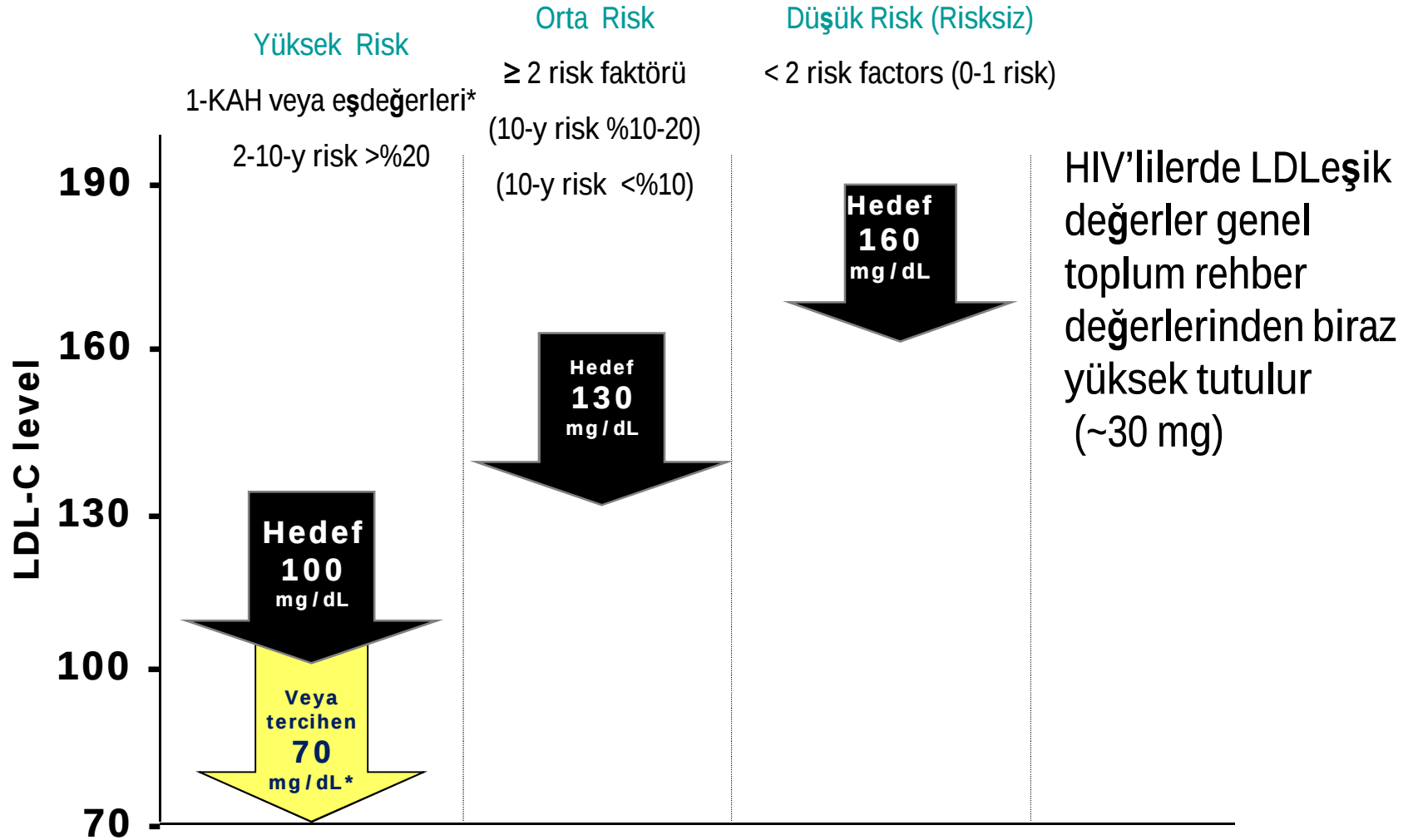
Total puan

10 yıl ölüm riski %

1-4		1
5-6		2
7		3
8		4
9		5
10		6
11		8
12		10
13		12
14		16
15		20
16		25
17		30

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285:2486-2497.

NCEP ATP III: LDL Hedefleri → (<160, <130, <100) (3 değer)



*Tedavi seçeneği 70 mg/dL = 1.8 mmol/L; 100 mg/dL = 2.6 mmol/L; 130 mg/dL = 3.4 mmol/L; 160 mg/dL = 4.1 mmol/L

KAH eşdeğerleri: DM, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı, abdominal aort anevrizması

Hipertrigliseridemi → Sınıflama

	ATP II	ATP III
Normal	<200	<150
Hafif yüksek	200-400	150-200
Orta yüksek	400-1000	200-500
Ciddi yüksek	>1000	>500

Hipertrigliseritemi → Nedenleri

Primer

Sekonder

Primer TG yüksekliği Fredrickson, Levy, Lee Sınıflaması

Tip	Artmış Lipoprotein	Kolesterol	Trigliserid	Şilomikron
I	Şilomikron	N veya ↑	↑↑	↑
IIa	LDL	↑	N	Yok
IIb	LDL, VLDL	↑	↑	Yok
III	β-VLDL	↑	↑	Bulunabilir
IV	VLDL	N veya ↑	↑	Yok
V	VLDL, Şilom.	N veya ↑	↑↑	↑

Sekonder dislipidemi nedenleri

- Obezite → TK ↑ LDL ↑ TG ↑ HDL ↓
- Tip 2 DM → TG ↑ HDL ↓
- Hipotroidi → LDL ↑ TG ↑ (dislipidemide TSH tarama testidir)
- Kronik alkol tüketimi
- Nefrotik sendrom → TK ↑ LDL ↑
- Kronik kolestaz (PBC) → TK ↑ (ciddi hiperkolesterolemi)
- KBY (hafif dislipidemi) → TK ↑ LDL ↑ TG ↑ HDL ↓
- Gebelik
- Hipogonadizm
- Sigara → HDL ↓ (orta düzeyde), ayrıca insülin direnci oluşturabilir
- **Kronik HIV enfeksiyonu**
- İlaçlar – Progestinler
 - Anabolik steroidler (testestoron ve oral östrojen)
 - KS'ler
 - **Proteaz inhibitörleri (x2 daha fazla dislipidemi ; >%50) görülür)**
 - Tiazitler / BB / anti-psikotikler

LDL→ Yaşam biçimi değişikliği

Diyet bileşeni	Değişiklik	LDLβ (%)
Doymuş yağ ve total yağ	< % 10 ve <%30 (total kalori)	10
Kolesterol	< 300 mg/gün	5
Kilo kaybı	5 kg	5
Lif	10 g/gün (Günlük öneri 30 g)	5
Bitki sterol	2 g/gün	10
Toplam		20

Fibrat→ Fenofibrat 100-300 mg/gün
Lipanthyl 200 ve 267 mg kap

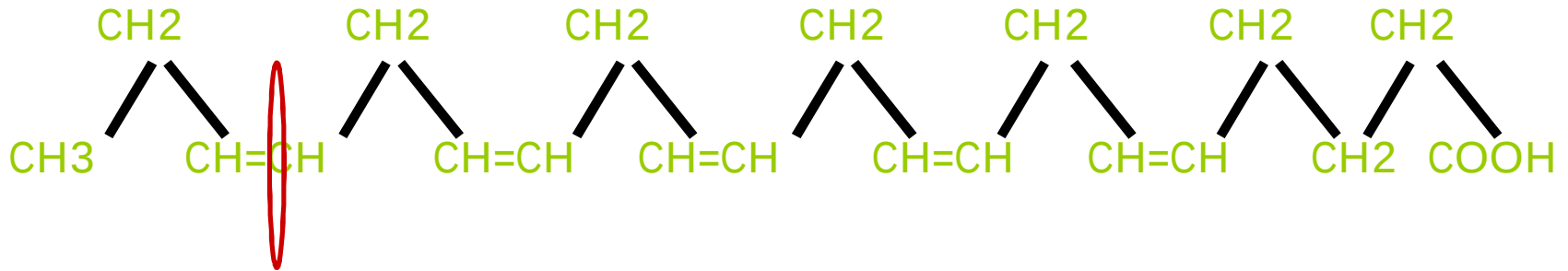
- TG> 500 mg/dL→ ise Lipanthyl 200 mg kap / gün önerilir
- LDL-K : Orta derecede β
- Seyrek olarak
 - Pankreatit, DVT, pulmoner emboli, kreatininÝ, homosisteinÝ
- Fenofibrat monoterapisi veya statin ile kombinasyon

Curr Med Res Opin 18:125,2002
Curr Vasc Pharmacol 3:87,2005
Lancet 366:1849, 2005

Omega 3 yağ asitleri (Somon balığı yağı)

Marincap 500 mg kap 3x1-2 (1.5-4 g/gün)

EPA



1. TG ~ %30 β , kolesterol β, HDL ↑
2. Kan basıncı β
3. Fibrinojen β
4. Trombosit agregasyonu β
5. Eskimolarda epistaksis ↑

HDL- kolesterol↑↑	Etkinlik
Niasin Niascor tb 500-1000 mg Doz: 500 mg→ 2000 mg/gün	~% 30 ↑

BMJ 333:127, 2006
J Clin Endocrinol Metab 92:1581, 2007

KAH Riski:

10 yıllık KAH riski $\geq$ %20 ise riskin azaltılmasına yönelik primer korunma amaçlı; Yaşam biçimi değişikliği + Farmakoterapi (ASAB)'nin katkıları

Yaşam biçimi değişikliği	Risk azalması (KAH)
Diyet (Akdeniz mutfağı)	% 45
Yürüme (Günde >30 dk)	% 25
Sigaranın bırakılması	% 35
Diğerleri	
Stresin kırılması	
Uyku düzeni	
Circulation 112:924, 2005	

Farmakoterapi	Risk azalması (KAH)
Aspirin	% 20 (1-30)
Statinler	% 20 (14-28)
ACEİ	% 25 (16-35)
Beta bloker	% 20 (15-31)

Küresel kronik HIV enfeksiyonlu olası hasta sayısı (2008)

- Olası hasta sayısı ~ 33 milyon
- 2008'de yeni hasta sayısı ~ 3 milyon

- 2008'de AIDS'den ölüm ~ 2 milyon

Kronik HIV enfeksiyonlularda Enfeksiyon dışı eşlik edebilen hastalıklar

I-Metabolik hastalıklar (veya bozukluklar)

İnsülin direnci / Disglisemi / Dislipidemi / Lipodistrofi

Metabolik sendrom

KAH → MI

NASH / Siroz

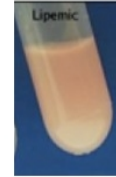
Kemik hastalığı

HIV nefropatisi

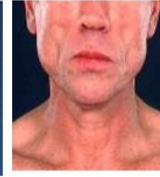
The Metabolic Clinic model: a patient-centered approach in the management of HIV related non-infectious co-morbidities



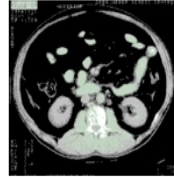
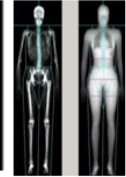
Diabetes



Dyslipidaemia



Abnormalities of body composition



II-Diğerleri

Kanser

Seksüel disfoks

Hipogonadizm

Nöropati

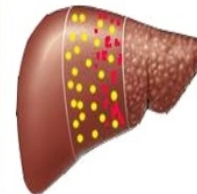
Depresyon



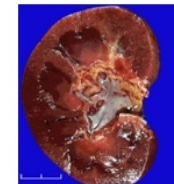
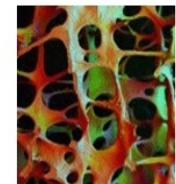
Moving from LIPODYSTROPHY to HIV related non-infectious Co-MORBIDITIES



CVD



NAFLD



Bone & Kidney disease

Metabolik bozukluklar: Ana neden PI kullanımı (NRTI'da yapabilir)

- PI ile tedavi edilenlerde dislipidemi X3, disglisemi ise X6 fazla
- Dislipidemi düzeyi doz ve zamana bağımlıdır
- PI'leri ilk 3 ayda dislipidemi yapabilir (TK ve TG düzeylerini arttırabilir)
- PI ile tedavi edilenlerde genellikle insülin direnci gelişir (~%80)
- PI alanlarda insülin direnci mekanizması → GLUT 4 azalması
- PI kullananlarda DM nedenleri → Klasik riskler, KHC, lipodistrofi
- PI ile tedavi edilenlerde genelde lipodistrofi gelişir (~ 2/3) ; mekanizmaları
Adiposit farklılaşma ve metabolizmasında bozulma
Bunu SREBP-1 ve PPAR-gama ekspresyonunda değişimle
Sitokinler (TNF-alfa ve IL -6)
Kc'den TG yapımı artmış ve TG klirensi azalmıştır
- NRTI'nın dislipidemi etkisi minimal olsa da lipodistrofiyi %50 yapabilir

	Skin	Digestive	Liver	CV	Musculo-skeletal	Genitourinary	Nervous	Body fat	Metabolic	Other
NRTI										
ZDV	Nail pigmentation	Nausea	Steatosis		Myopathy			Lipoatrophy	Dyslipidaemia, Hyperlactataemia	Anemia
d4T		Pancreatitis	Steatosis				Peripheral neuropathy	Lipoatrophy	Dyslipidaemia Hyperlactataemia	
ddI		Pancreatitis	Steatosis, Liver fibrosis	IHD			Peripheral neuropathy		Hyperlactataemia	
3TC										
FTC										
ABC	Rash*			IHD						*: Systemic Hypersensitivity (HLA B*5701 dependent)
TDF					↓ BMD, Osteomalacia	↓ GFR, Fanconi syndrome				
NNRTI										
EFV	Rash		Hepatitis				Depression, Suicidal ideation, Dizziness, Sleep disturbances		Dyslipidaemia Gynaecomastia	Teratogenesis
NVP	Rash		Hepatitis							Systemic Hypersensitivity (CD4- and gender-dependent)
ETV	Rash									
PI										
IDV	Dry skin Nail dystrophy	Nausea and diarrhoea ^a	Jaundice	IHD		Nephrolithiasis		↑ abdominal fat	Dyslipidaemia Diabetes mellitus	
SQV									Dyslipidaemia	
LPV				IHD					Dyslipidaemia	
FPV	Rash			IHD					Dyslipidaemia	
ATV			Jaundice			Nephrolithiasis			Dyslipidaemia	
DRV									Dyslipidaemia	
TPV			Hepatitis				Intracranial haemorrhage		Dyslipidaemia	
Fusion inhibitors										
ENF	Injection site reactions									Hypersensitivity, ↑ risk for pneumonia
Integrase inhibitors										
RAL		Nausea			Myopathy		Headache			
CCR5 inhibitors										
MVC			Hepatitis	IHD						↑ risk for infections

A busy day at the Metabolic Clinic...

An integrated multidisciplinary approach

HIV'lilerin metabolik bozukluklarına
multidisipliner yaklaşılmalı

HIV physicians

Psychologists

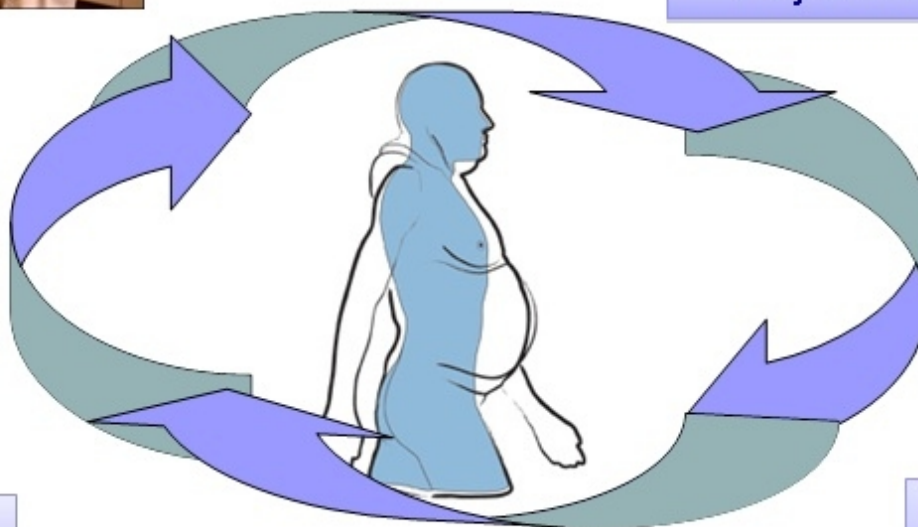
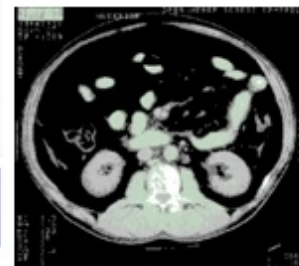
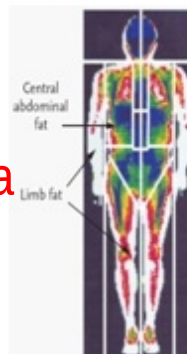
Plastic surgeons

Lipidologists
Diabeticians

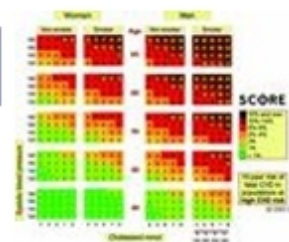
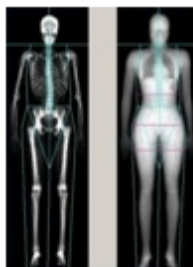
Nutritionists
Physical trainer

Endocrinologists

Cardiologists



Nephrologists



HIV'li toplumun yaşam süresi

- ART (HAART>1995) ile artmıştır
- Yaşam süresinin artması metabolik hastalıklar ı ↑
 - 1-Normal topluma göre daha erken görülür
 - 2-Normal topluma göre daha sık görülür
- HIV'li toplumda mortalite oranları normal topluma göre x10 (3-15) artmıştır; mortalitenin >%50 nedeni AIDS dışı nedenlerdir

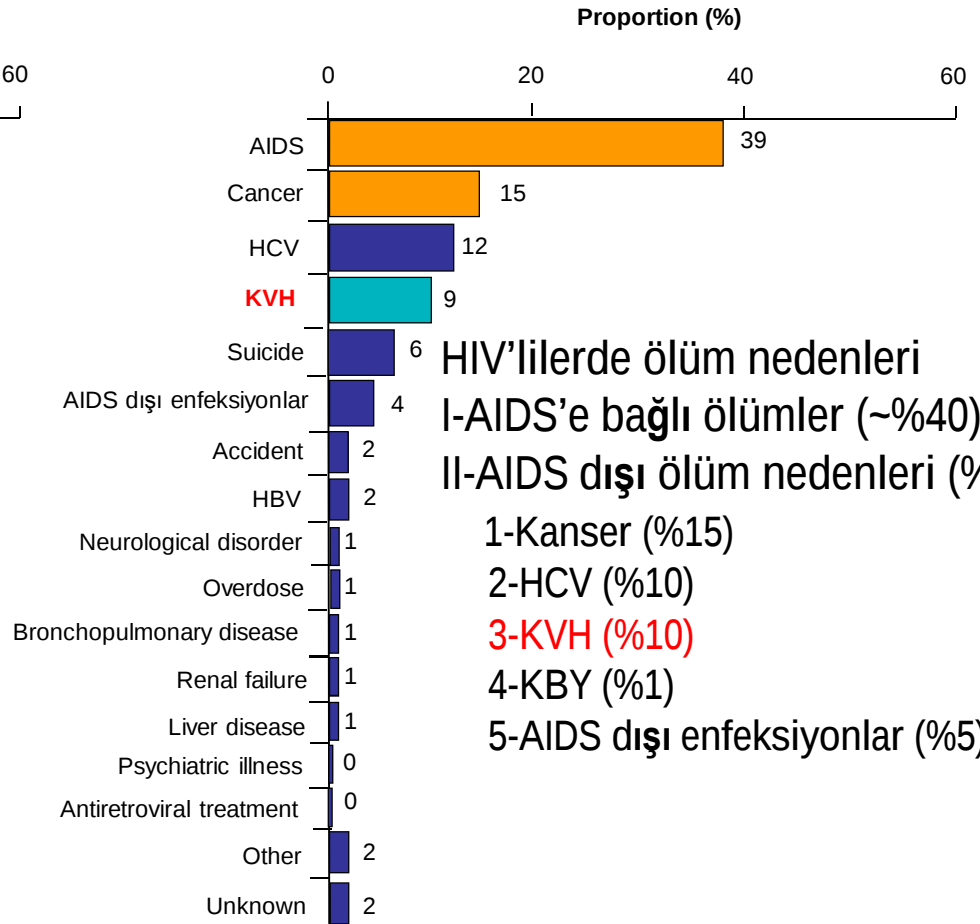
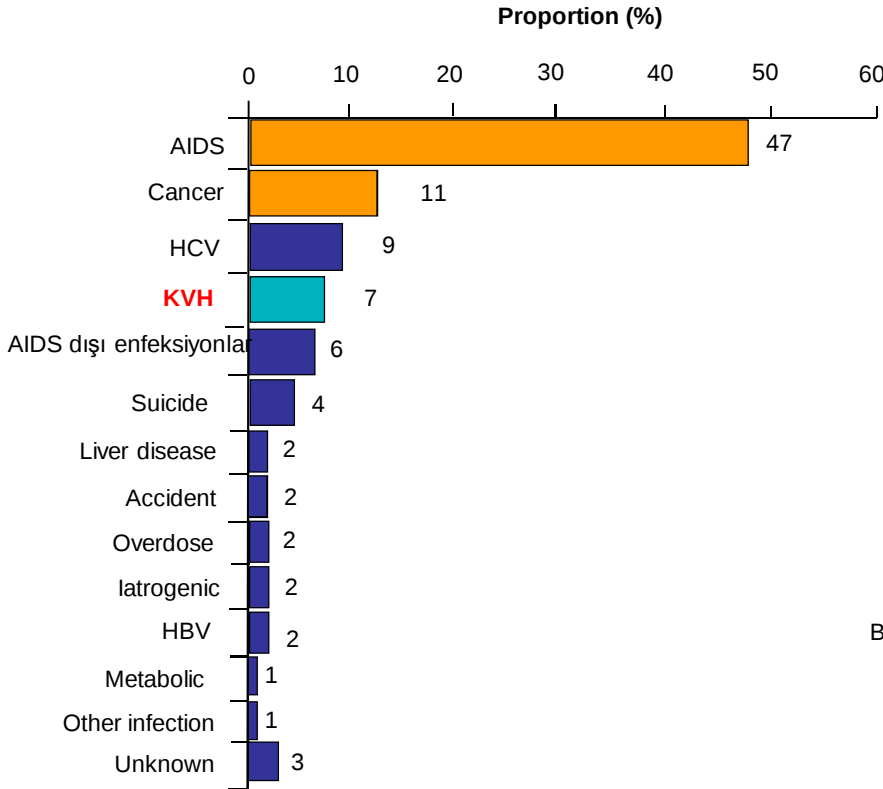
HIV enfeksiyonlularda KVVH'ğa bağlı ölüm sıklığı; 4. sırada (~%10)

HIV'lilerde tüm olümlerin ~%60 nedeni AIDS dışı nedenlerdir

Mortalite 2000 (n=964)

Fransa

Mortalite 2005 (n=405)



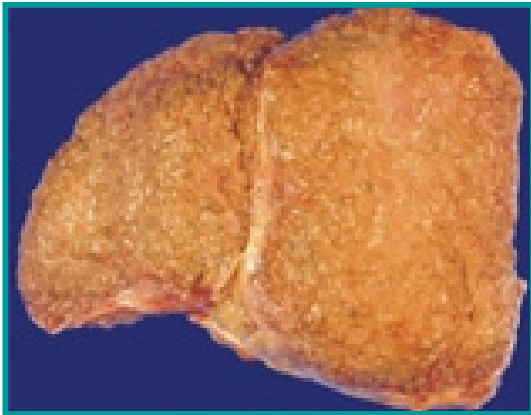
HIV'lilerde ölüm nedenleri
I-AIDS'e baęlı ölümler (~%40)
II-AIDS dışı ölüm nedenleri (%60)
1-Kanser (%15)
2-HCV (%10)
3-KVVH (%10)
4-KBY (%1)
5-AIDS dışı enfeksiyonlar (%5)

HAART'ın uzun dönemde komplikasyonları

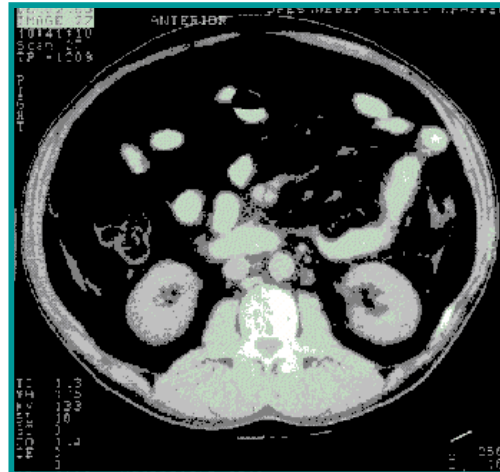
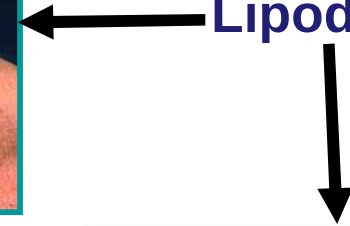
Dislipidemi / KAH



Hepatotoksisite



Lipodistrofi



Lipodystrophy is a stigma of HIV infection

Lipodistrofi tanımı için belirlenmiş bir olgu tanımlaması yoktur

Lipodistrofi (özellikle lipoartofi) HIV enfeksiyonunun patognomonik FM bulgusudur



Lipoatrophy



Lipohypertrophy



Metabolik Sendrom→ HIV'da ana nedeni ART'dir

Lipodistrofi sendromu (ART komplikasyonu→Özellikle PI)

Lipodistrofi→ Vücut Yağ Dağılım Bozukluğudur
(Santral yağ toplanması ve periferik yağ kaybı)

Lipohipertrofi
Viseral yağ artışı

Karın

Dorsoservikal
yağ yastığı

Memeler

Lipomlar

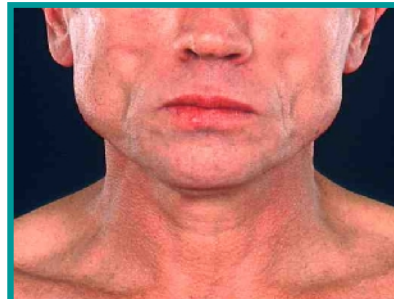
Lipoatrofi
Subkutan yağ kaybı

Yüz

Ekstremiteler

Kalçalar

Karın



Dislipidemi

HDL ↓

TG ↑

**Glukoz Metabolizma
Bozuklukları**

İnsulin direnci

Glukoz
intoleransı

Diabet

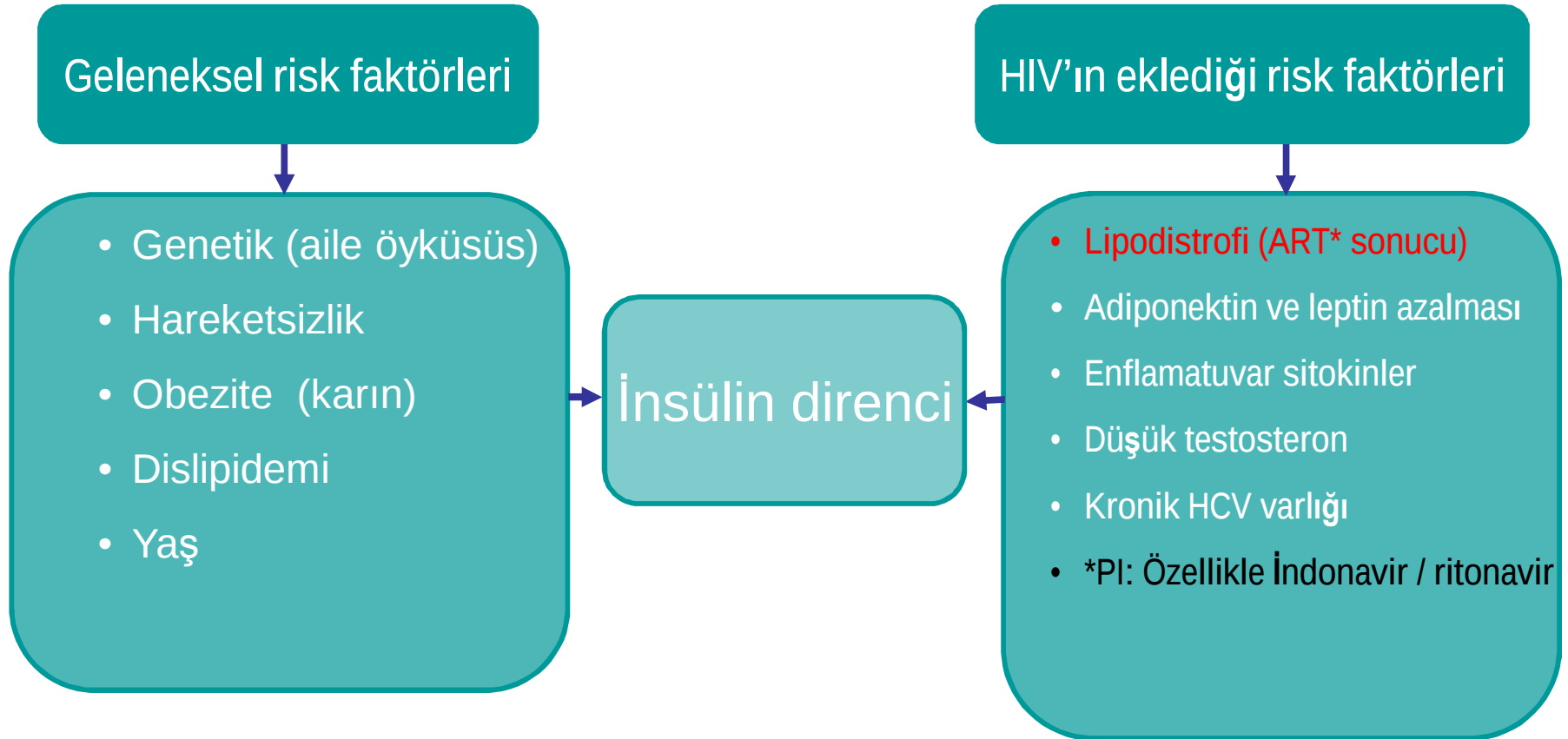
Laktat

MS öngördürücüleri: D:A:D Çalışmasından temel veri

Değişken	Adjusted Odds Ratio	95% CI	P Value
Age (per 5-yr increment)	1.22	1.18-1.25	.0001
Male sex	1.69	1.70-2.15	.0001
CD4+ count (per 100 cells/mm ³ ↑)	1.05	1.01-1.03	.0001
HIV-1 RNA (per log ₁₀ copies/mL ↑)	1.04	1.00-1.09	.09
Smoking (current vs never)	0.73	0.66-0.81	.003
Lipodystrophy (yes vs no)	1.91	1.70-2.15	.0001
PI exposure (per additional yr)	1.07	1.03-1.10	.0004
NNRTI exposure (per additional yr)	0.93	0.87-1.00	.04

HIV enfeksiyonlu hastalarda insülin direncine ve diyabet gelişimine katkıda bulunan faktörler

Klasik risk faktörleri + HIV enfeksiyonunun getirdiği riskler



Metabolic impact of individual antiretroviral drugs & drugs classes¹

		Metabolic impact of drugs →		
		Less		More
Metabolic impact of drugs ↓	Less	NNRTI	NRTI	PI
		NVP	3TC / FTC ABC TDF	fAPV
		EFV	ZDV	ATV/r SQV/r
			ddl	LPV/r fAPV/r DRV/r
	More		d4T	IDV/r TPV/r RTV (full dose)

Metabolik yan etkileri → PI > NRTI > NNRTI

¹ Limited data from use of fusion inhibitors (enfuvirtide), integrase inhibitors (raltegravir), and CCR5 inhibitors (maraviroc) suggest these drugs to have little metabolic impact, but length of experience for some of these is limited

ART metabolik hastalıklara yol açabilir

- Lipodistrofi
 - Lipohipertrofi (ART'nin ilk yılı içinde gelişebilir)
 - Lipoatrofi (~%30) (ART'nin >1. yılından sonra gelişebilir)
- İnsülin direnci (PI ve NRTI alanlarda; ~%50) → GLUT 4 azalması sonucu
- Bozulmuş açlık glükozu ve glükoz intoleransı (~%20) insülin direncini gösterebilir
- HT ve dislipidemi
- MS (~%50) → Bu hastalarda; KAH x3, DM x6 artmıştır
- DM (~x4 / yıl) (PI ve NRTI) (HIV/HCV ko-enfeksiyonlularda DM daha sık)
- NASH (VAFLD)

ART ve Dislipidemi ilişkisi: D:A:D Baseline Data
PI (atazanavir hariç) sorumludur
NRTI ve NNRTI'in etkisi minimal

Dislipidemi oranları, %	Lipid düzeyleri (mg/dL)		
	TK > 240	HDL < 35	TG > 200
ART naiv	8	25	15
NRTIs (sadece)	9.8	24.8	22.7
NRTI + PI	~30	~30	40
NRTI + NNRTI	22.8	19.1	31.8
NRTI + PI + NNRTI	45	23.8	55

PI'nin dislipiemi mekanizması

1-

PI'nin metabolik etkileri

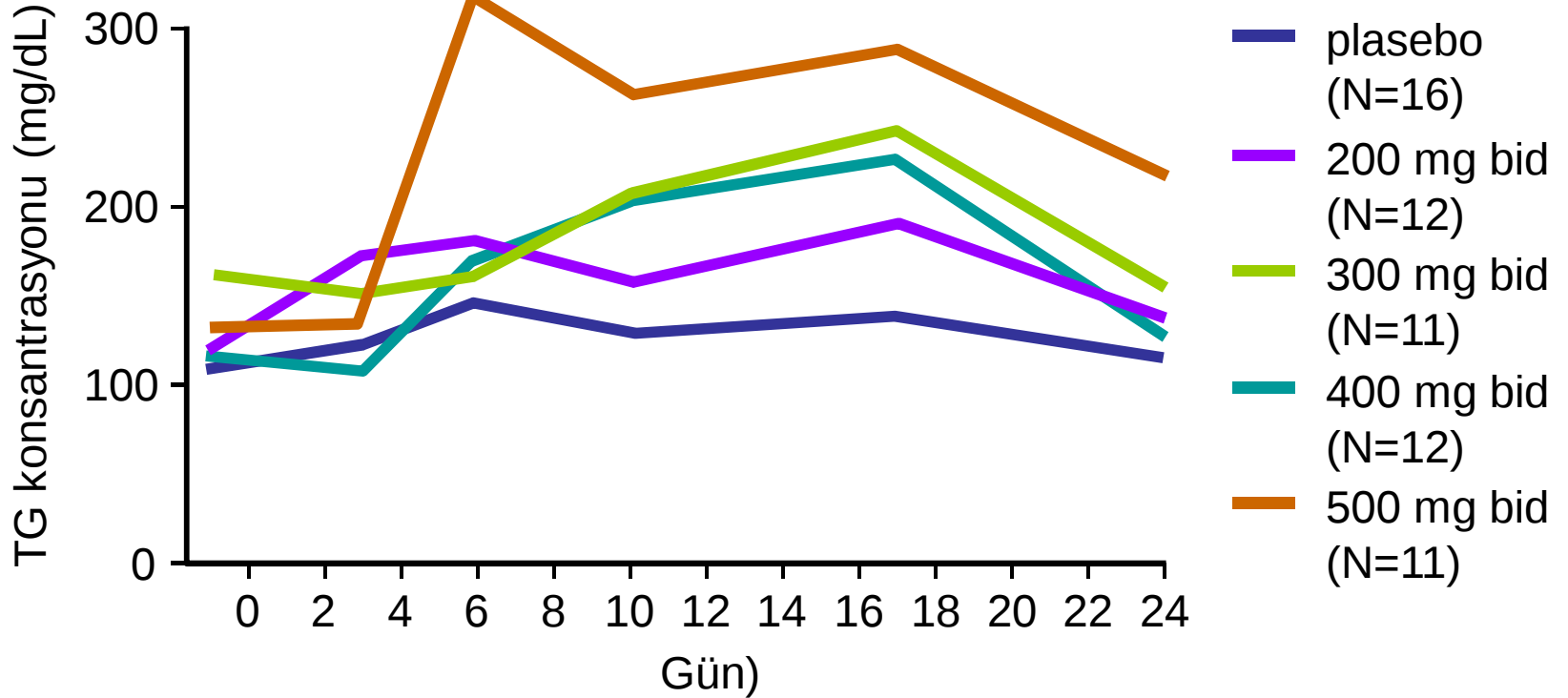
Hastaların ~%30'unda TK ve TG'de ciddi artma olur (~30 mg/dl)

PI	Lipidler	Glukoz
RTV (tam doz)	- - TC/TG	- insulin resistance
LPV/RTV (Kaletra tb 2x2)	- TC/TG	- insulin resistance
IDV/RTV	- TC/TG	- insulin resistance
NFV	- LDL/TG, - HDL(?)	No D insulin sensitivity
APV/RTV or FPV/RTV	- TC/TG	No D insulin sensitivity
TPV/RTV	- TC/TG	?
SQV/RTV	Little D	No D insulin sensitivity
ATV	No D	No D insulin sensitivity
ATV/RTV	Little D	No D insulin sensitivity
DRV/RTV	?	?

§ RTV diğer PI'den daha fazla dislipidemi (özellikle TG) yapar

Ritonavir (PI)'in trigliseridler üzerine etkisi doza bağımlı

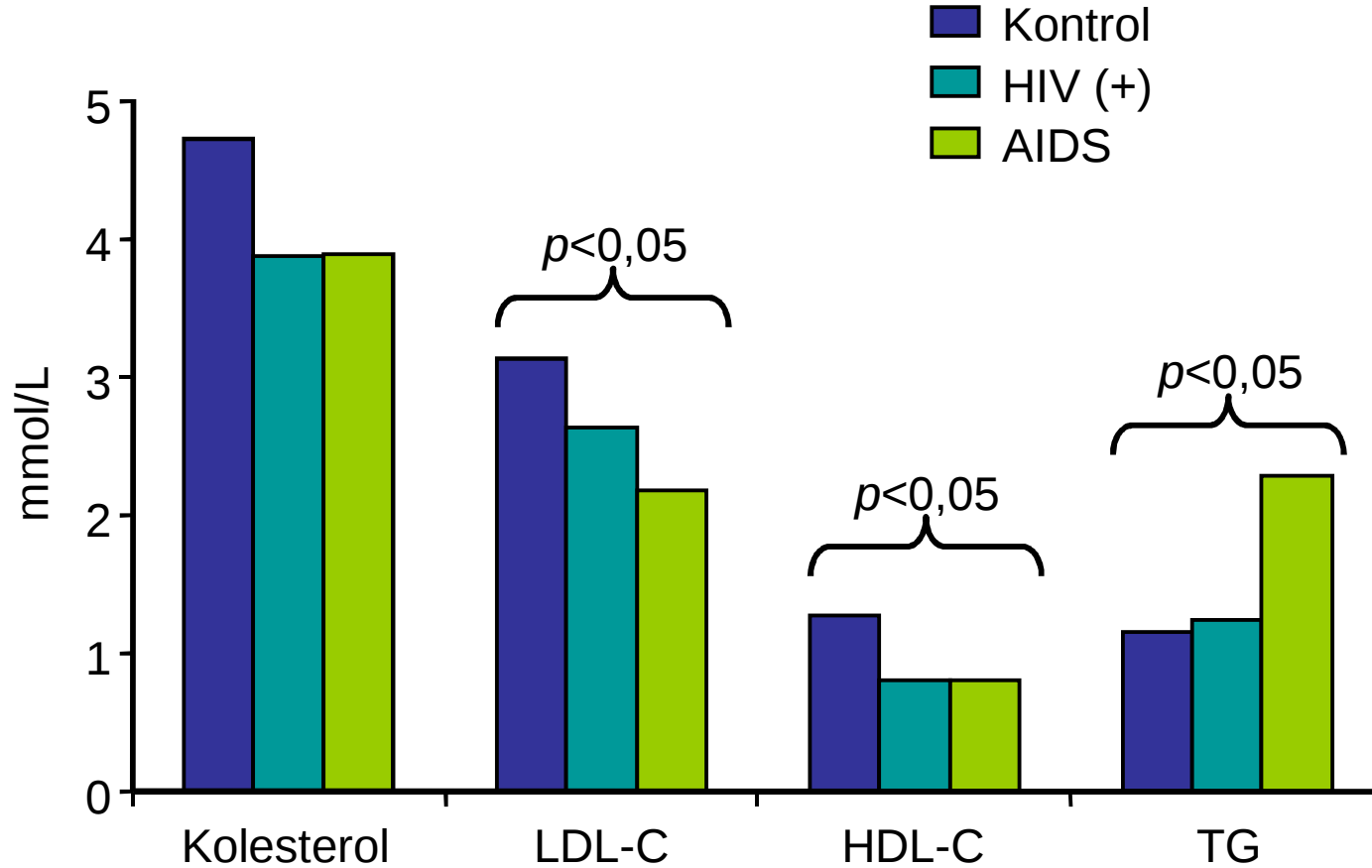
Plaseboya karşı RTV'in (200–500 mg bid*) HIV enfeksiyonlu hastalarda TG üretimine etkileri



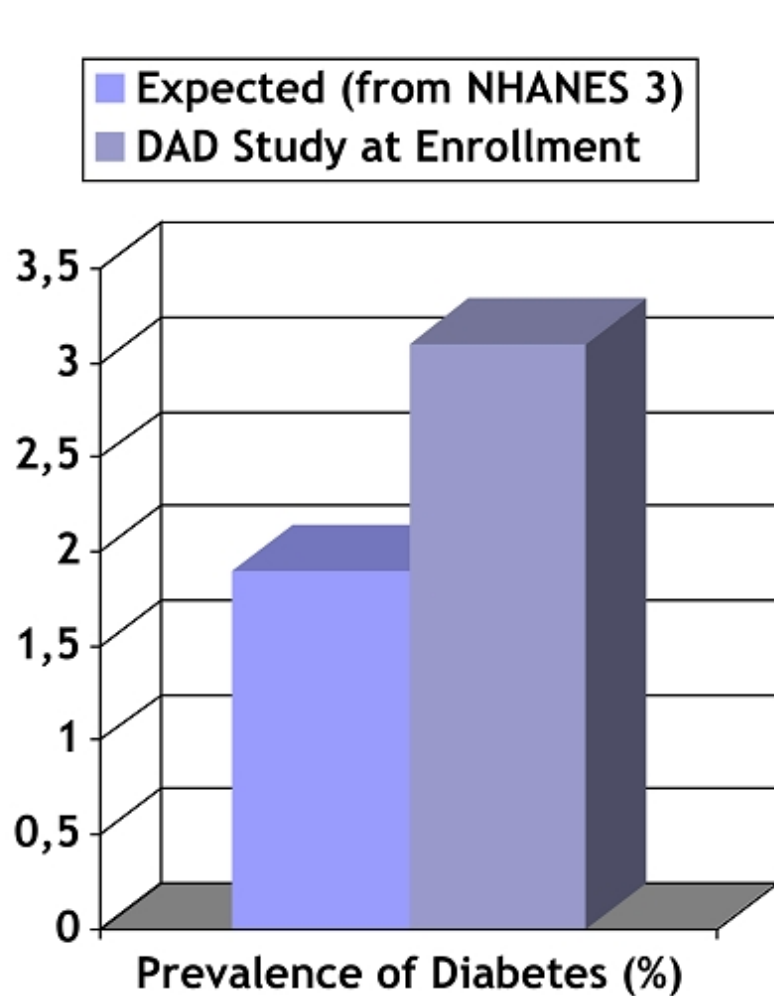
ART'siz HIV enfeksiyonu da dislipidemi yapar

TK / LDL / HDL → Azalır (sitokinlere bağı; özellikle IFN-alfa)

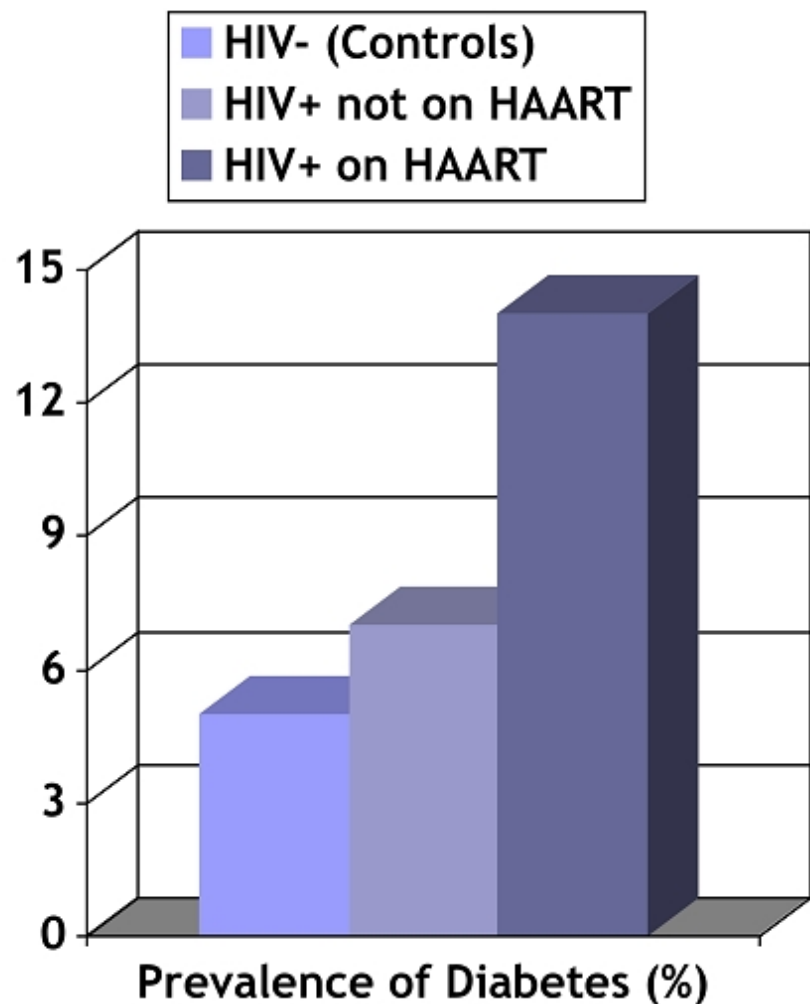
TG ↑: Hepatik üretiminin artması ve klirensinin azalması sonucu



Diabetes Prevalence Is Increased in HIV positive treated and untreated patients



The DAD Study Group; NEJM 2007



Brown, T.T. et al. Arch Intern Med 2005

Lipodistrofi (MS ve insülin direnci yönetimi)

Tedavi yaklaşımları

- Yaşam biçimi değişikliği (Diyet /Egzersiz/ Kilo verme)
- Farmakolojik tedavi
 - Biguanid'ler: Metformin
 - Glitazon'lar: Rosiglitazon veya Pioglitazon
 - Leptin
 - GHRH
- HAART'ın değiştirilmesi veya kesilmesi
- Değişik cerrahi yaklaşımlar

HIV-ilişkin dislipidemide lipid düşürücü ajanları kullanmak

- Statinler
- Fibratlar
- Niasin
- Omega 3

ATR ve statinler arasında ilaç etkileşimi

- PI / NNRTI / Statinler Kc'de CYP 450 sistemi ile metabolize edilir
- PI / NNRTI'lar statinlerin Kc'den atılımını azaltırlar ve serum düzeyini yükseltirler
- Bu nedenle statinler düşük doz başlatılmalıdır
- ART ve statin alırken mutlaka ilaç-ilaç düzeyine de bakılmalıdır

Lipid düşürücü ilaçlar ve ART'ler: İlaç etkileşimleri (FAS)

- SQV/RTV¹
 - Atorvastatin - 347% AUC
 - Simvastatin - 3059% AUC
 - Pravastatin - 50% AUC
- LPV/RTV²
 - Atorvastatin - 588% AUC
 - Rosuvastatin - 200% AUC³
- Fos-APV⁴
 - Atorvastatin - 153% AUC
- EFV⁵
 - Atorvastatin - 43% AUC
 - Simvastatin - 68% AUC
 - Pravastatin - 44% AUC
- DRV/RTV⁶
 - Atorvastatin - 15%
 - Pravastatin - 81%-500% AUC

Fluvastatin
Pravastatin
Ezetimib
Fibratlar
Balık yağı

Atorvastatin
Rosuvastatin
Niasin

Simvastatin
Lovastatin

PI'larla düşük etkileşim

PI'larla orta etkileşim
(Dikkatli kullanılmalı)

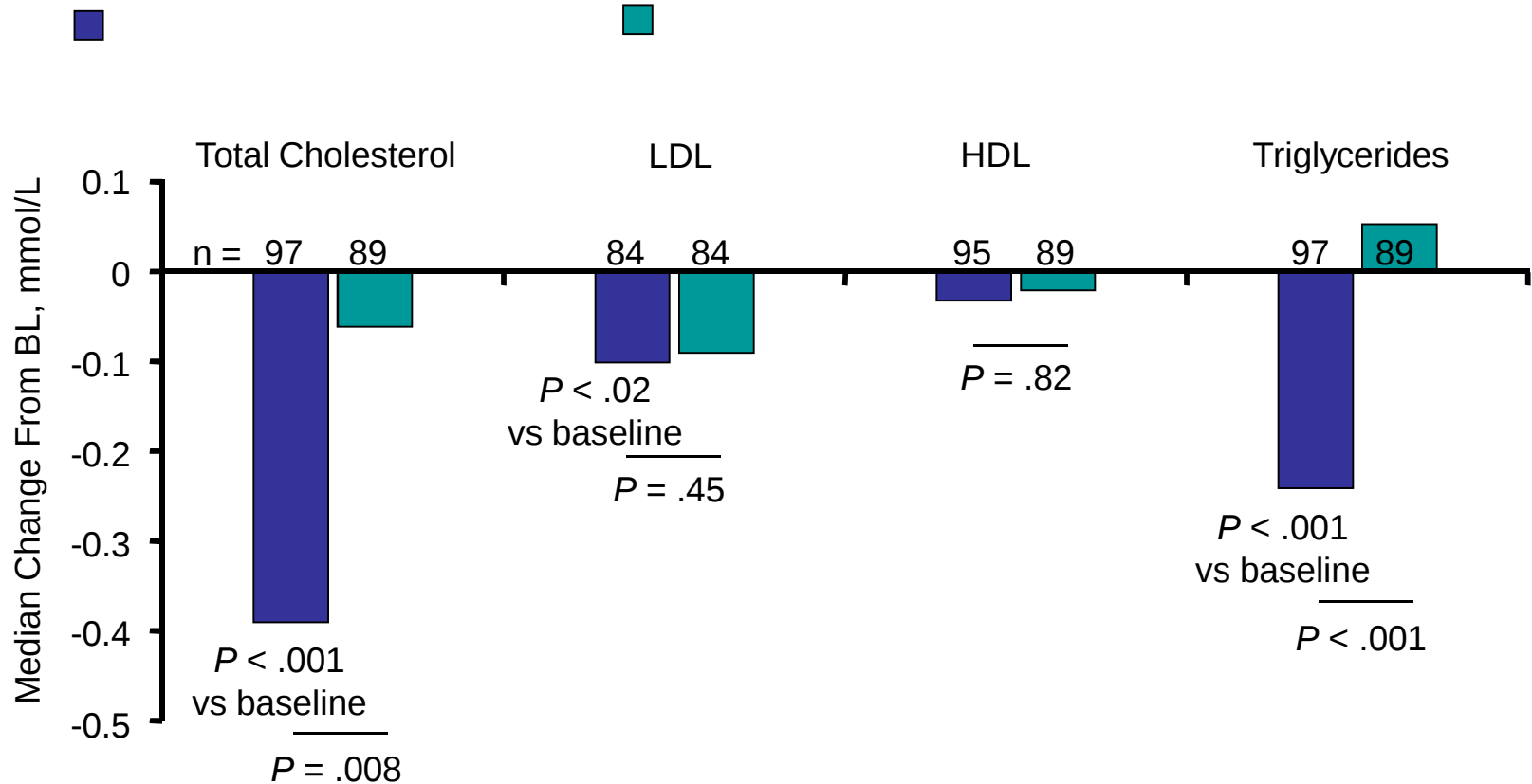
PI'larla ciddi etkileşim
(PI ile kontrendike)

PI ve statinler CYP 450 sistemini kullanır
PI bu sistemi baskılar ve statinlerin düzeyi artar
Sonuçta rabdomiyoliz yan etkisi fazla görülür

1. Fitchenbaum CJ ve ark. *AIDS* 2002;16:569-577
2. Lopinavir PI 2007
3. Rosuvastatin 2007
4. Fosamprenavir PI 2003
5. Efavirenz PI 2007
6. Darunavir PI 2006

SWEET:

ZDV/3TC (Combivir)' den → TDF/FTC (Tenofovir)'e geçiş lipid profilini iyileştirir

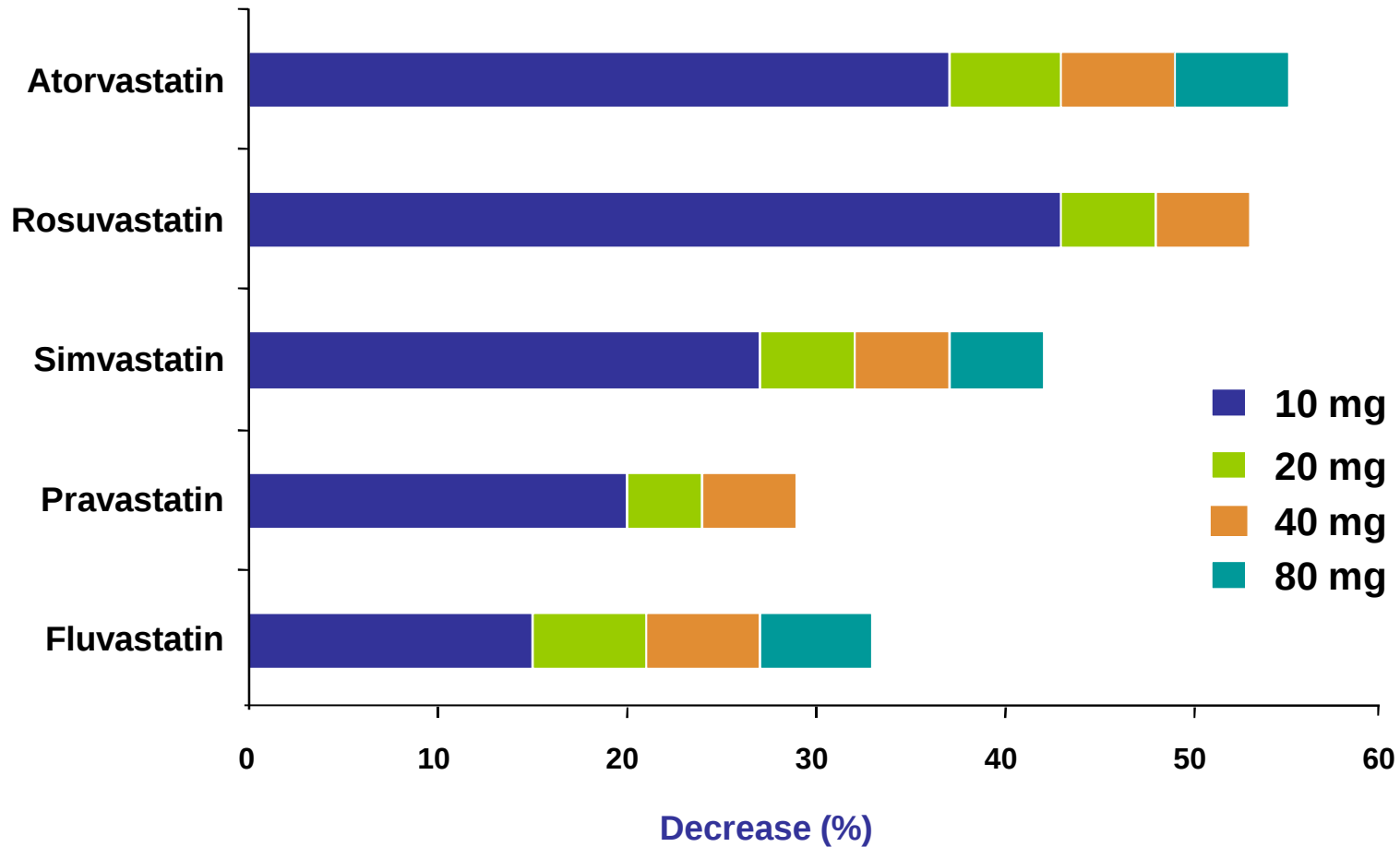


Dislipidemi tedavi girişimleri

Girişim	Sonuç
PI (LPV/r)'nü EFV 'e değiştir ^[1]	TK, LDL ve TG düşer, HDL artar
Lipid-düşürücü tedavi ^[3,4]	ART değiştirilmesinden daha etkili olabilir

Fisac C, et al. IAC 2002. Abstract ThPe7354. 2. Gatell J, et al. IAC 2006. Abstract THPE0123.
3. Hollowell S, et al. ICAAC 2005. Abstract H-338. 4. Calza L, et al. AIDS. 2005;19:1051-1058.

Herbir statinde LDL düşüşü doza bağımlıdır



***Irrespective of baseline LDL-C value**

Law MR et al. *BMJ* 2003; 326: 1423

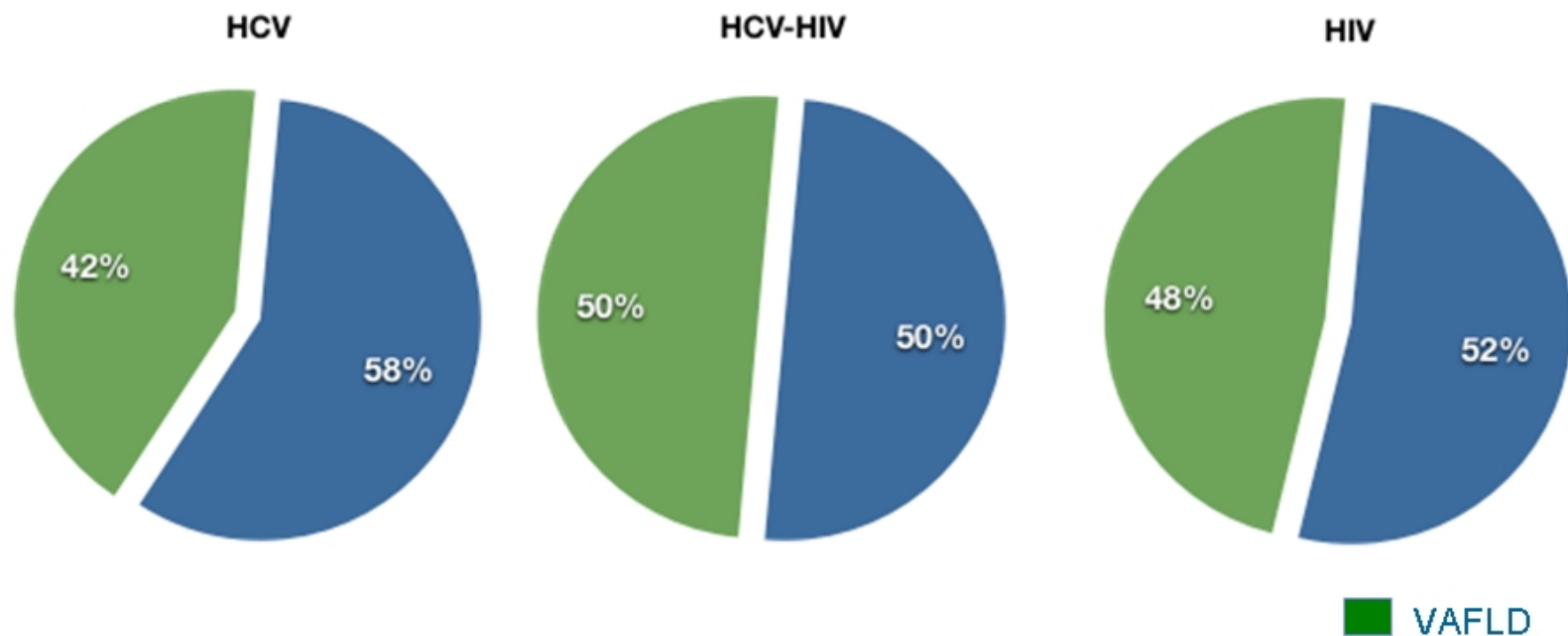
HIV ve Kc: Anlatım planı

- HIV'lilerde HCV ve HBV ko-enfeksiyonu
- HIV'lilerde NASH (VAFLD)
- HIV'lilerde siroz→ AIDS dışı sık ölüm nedenlerinden biri

HIV'lilerde HCV ve HBV ko-enfeksiyonu

- Normal topluma göre daha sıktır
- Avrupa'da HIV'lilerin ~1/3'ü HCV ile ko-enfekte
- HCV ve HBV ile ko-enfekte olanlar daha hızlı siroza gider
- HIV'lilerde HBsAg, anti-HCV ve anti-HAV IgG taraması yapılmalı
- Seronegatifler aşılanmalıdır
- HIV'lilerde başta, ART öncesi ve sonrası her 3 ayda bir KFT bakılmalı
- HIV/HCV enfeksiyonlularda → Peg-IFN / RBV
- HIV/HBV enfeksiyonlularda → İkili etkili (hem HIV hem de HBV) anti-viral verilmeli; tenofovir/emtristabin

Prevalence of VAFLD

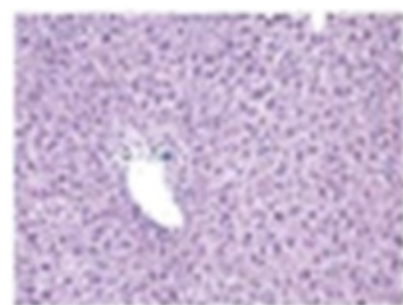


NAFLD prevalence in general population based surveys varies from 14% to 31%

Angulo P. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:883-9

NAFLD vs VAFLD

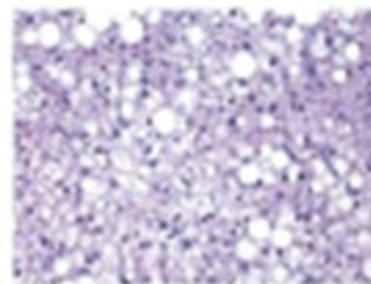
Pathogenetic hypothesis



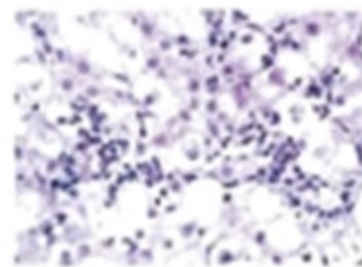
Normal

NAFLD

Metabolic
Syndrome



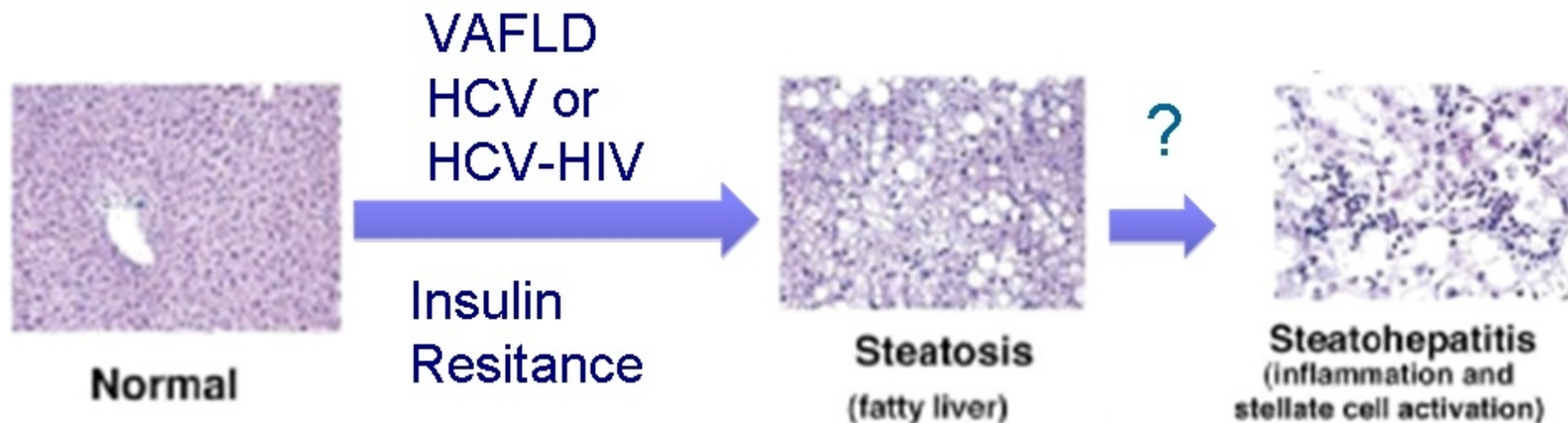
Steatosis
(fatty liver)



Steatohepatitis
(inflammation and
stellate cell activation)

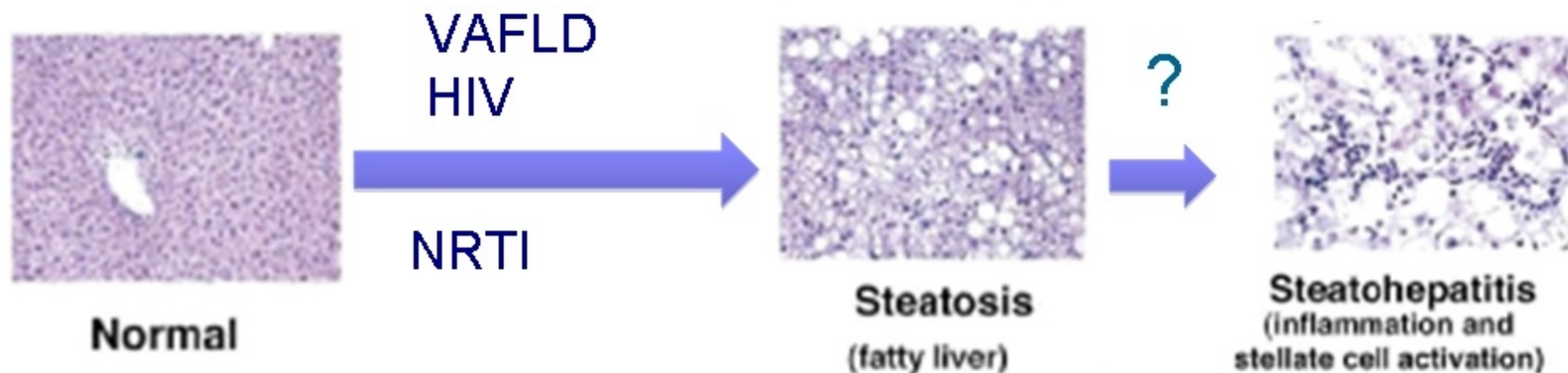
NAFLD vs VAFLD

Pathogenetic hypothesis



NAFLD vs VAFLD

Pathogenetic hypothesis



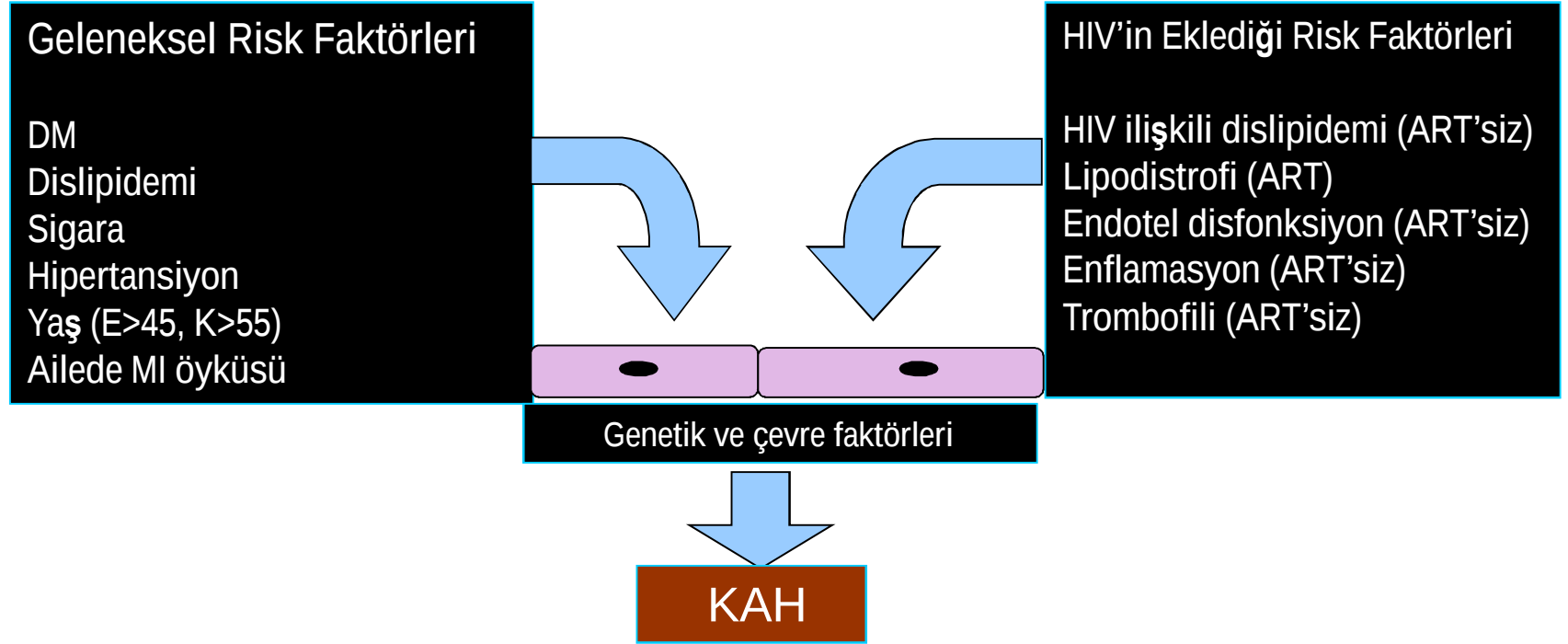
VAFLD – Eve götürecek mesajlar

- VAFLD kronik HCV ve kronik HIV enfeksiyonlu hastalarda sıklıdır
- VAFLD siroz ve KAH riski yönünden izlenmelidir
- VAFLD-HCV ciddi insülin direnci oluşturur
- NRTI'ler VAFLD için risk oluşturur
- VAFLD tedavisinin faydası bilinmiyor

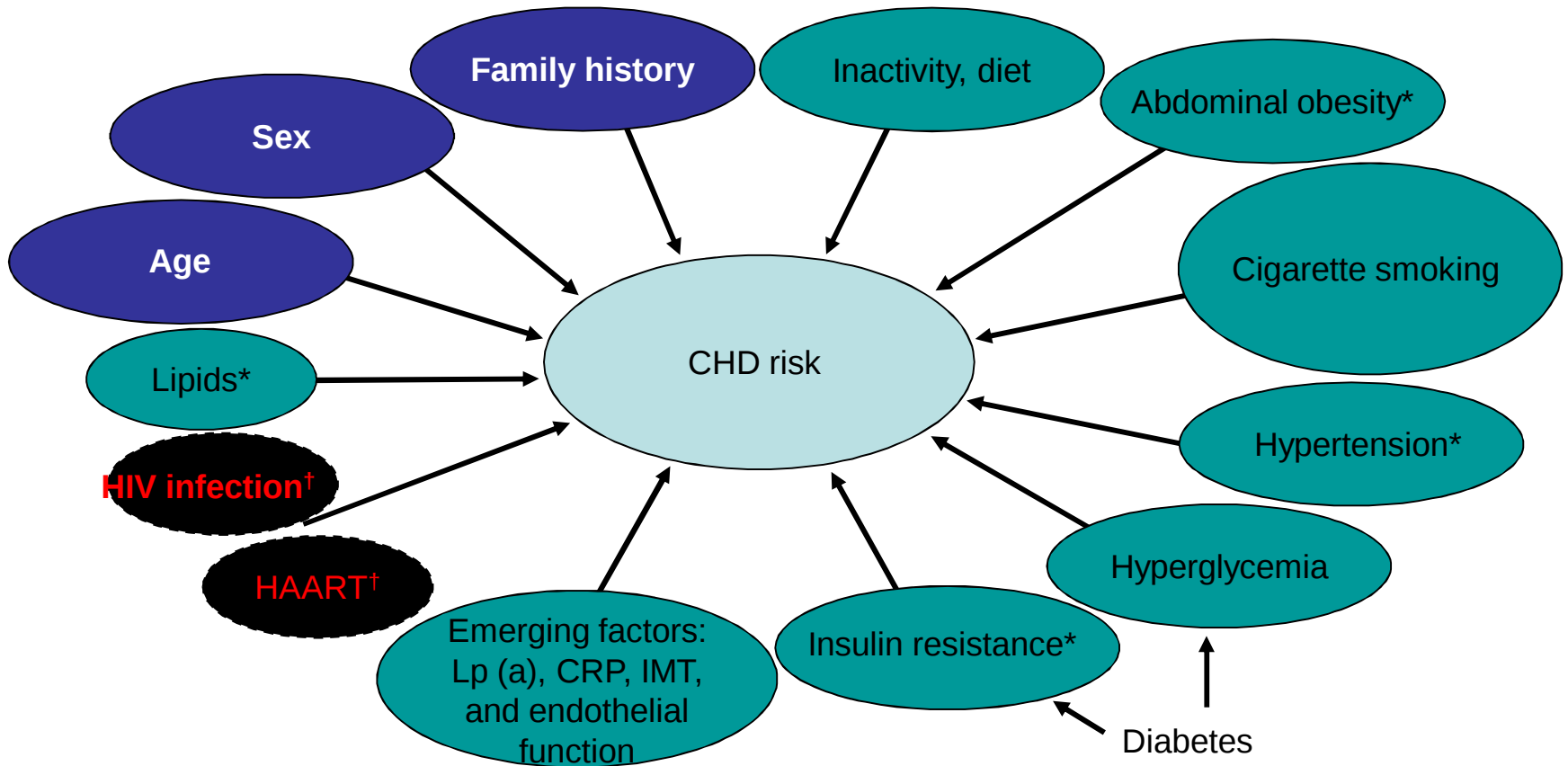
HIV enfeksiyonu ve Kalp

- Perikardit
- Miyokardit
- KMP (dilatasyonu)
- Endokardit (IV ilaç kullananlar) → ~2/3 S. aureus
- AIDS'le ilişkili TM'lerde kardiyak tutulma
- Pulmoner HT (%0.5) (patogenez bilinmiyor)
- HT
- KAH

HIV ilişkili KAH: Risk faktörleri



HIV ilişkili KAH: Risk faktörleri



[†]Precise contribution unclear.

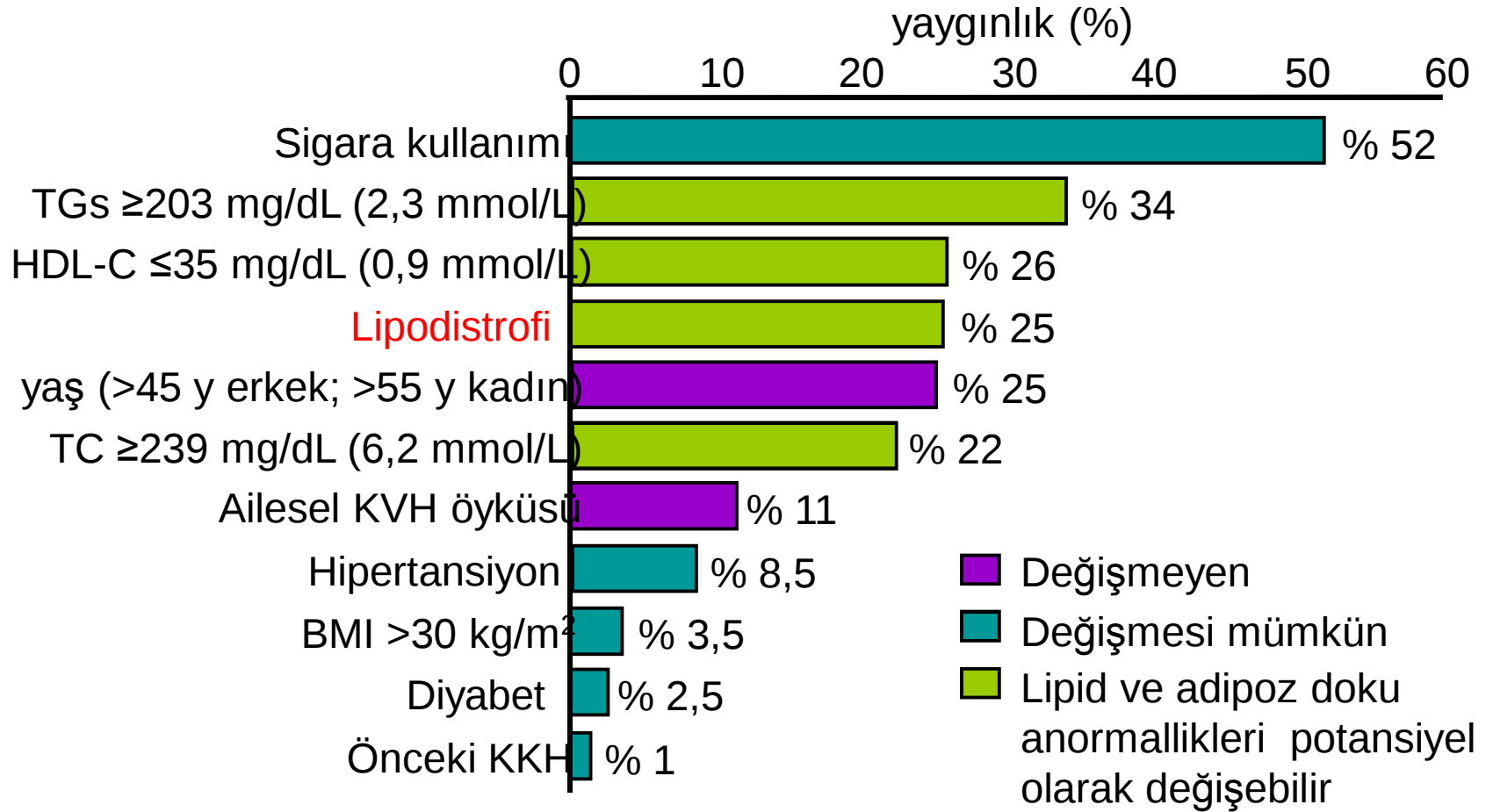
HIV ilişkili endotel disfonksiyonu

- Tedavisiz HIV enfeksiyonu (gp120) endotel disfonksiyonu yapar
- ART endotel disfonksiyonunu düzeltir
- HIV endotel oksidatif stres'e ve NO azalmasına yol açar (rat'larda)
- HIV endotel den adezyon moleküllerini arttırır
- HIV düz kas hücrelerini enfekte eder ve inflamasyonu arttırır
- HIV enfeksiyonu enflamatuvar sitokin salgılatır (IL 6)
- HIV gp120 enflamasyonu yapar →CRP artar; ART ile azalır
- Trombofili yapar (endotel salgıları plazmada artar)→ vWF, trombomodülin

HIV ilişkili dislipidemi nedenleri

- ART öncesi dönemde;
AIDS'lilerde ciddi kilo kaybı ve TK düşüklüğü ana metabolik bozukluklardı
TK, HDL ve LDL'yi azaltır, TG yükseltir
Olası mekanizma → Makrofajlardan kolesterol efluksunun HIV inhibisyonu
- ART sonrası dönemde (özellikle PI);
Lipodistrofi , dislipidemi ve MS gelişti
Dislipidemi izole olabilir veya MS'un bir parçası olabilir
TK, LDL ve TG'i artabailir, HDL değişmez

HIV enfeksiyonlularda KVVH risk faktörleri: DAD çalışması

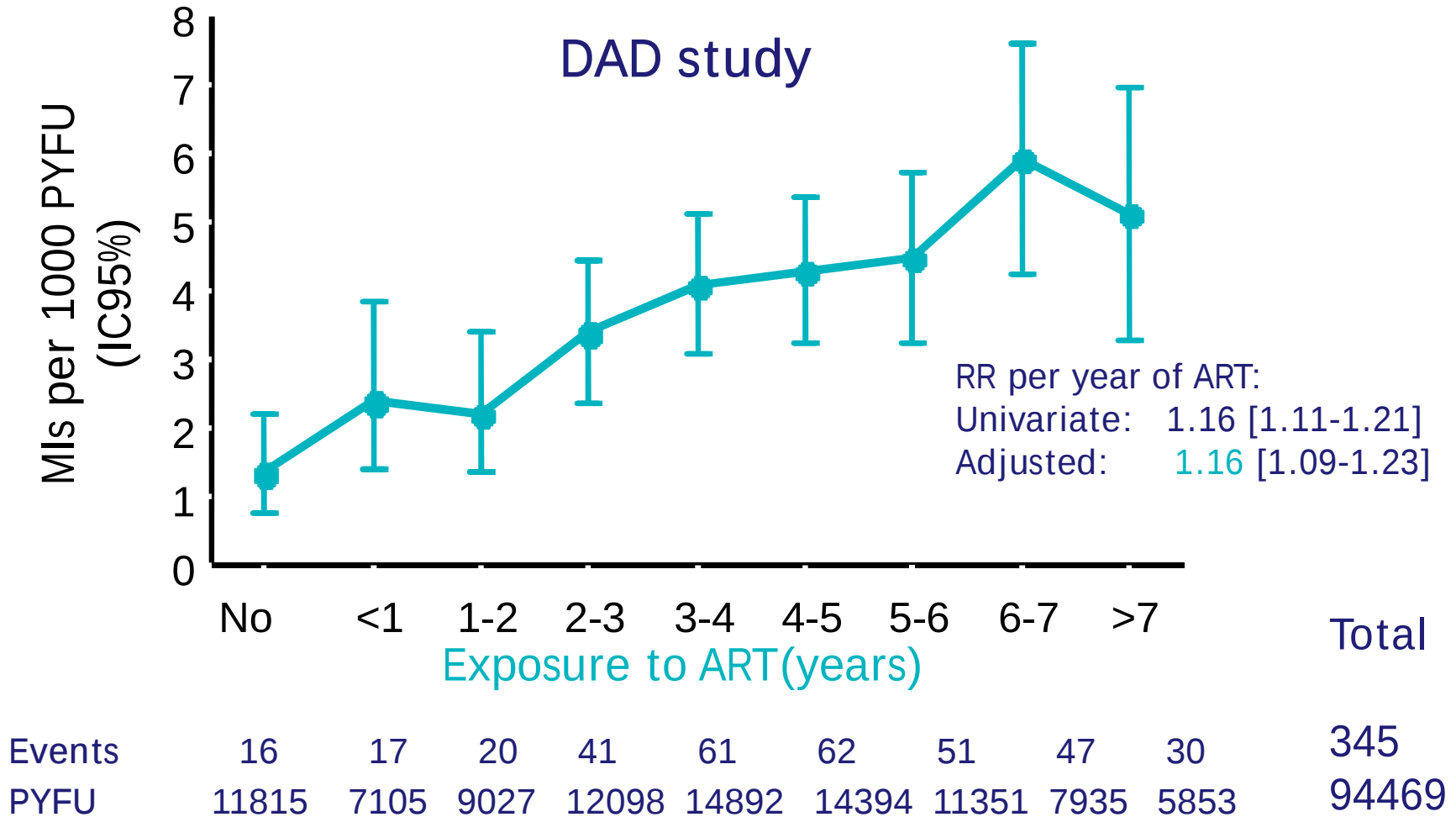


DAD: Yan Etki Verisi Toplama (Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (DAD) Study)

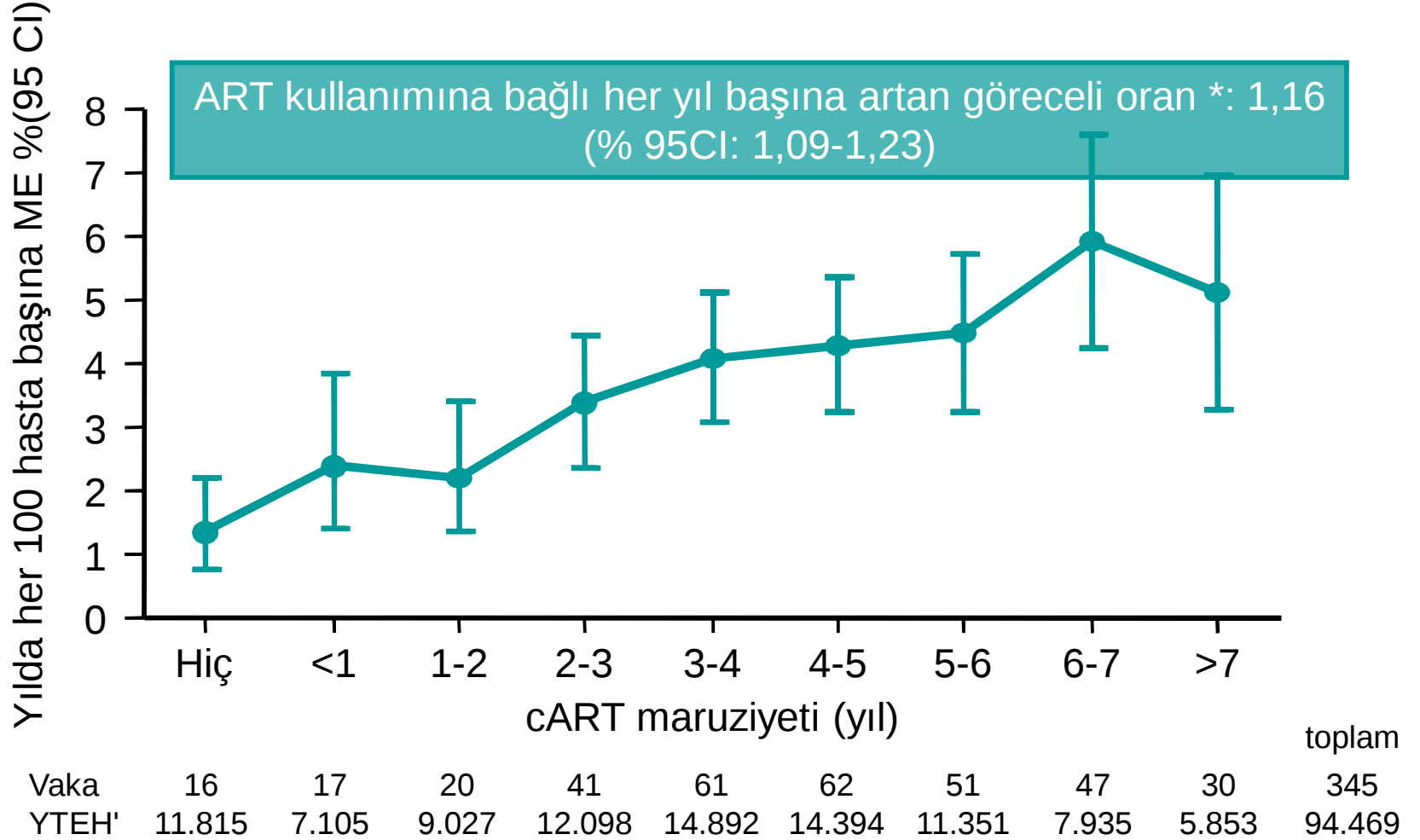
HIV-enfeksiyonlu hastalarda KVH sıklığı kontrollere göre artmıştır

Kaynak	Hasta sayısı	Sonuç	HIV (+) vs HIV(-)
Klein, JAIDS, '02	4,159/39,877	KAH	á (6.5 vs 3.8/1000 PY)
Klein, CROI, '07	5,000/43000	KAH	á (4.5 vs 2.9/1000 PY)
Currier, JAIDS, '03	28,513/3 mill	KAH	á (only in young)
Triant, JCEM, '07	3,851/1 mill	MI	á (75%)
Obel, CID, '07	3,953/0.4mill	KAH	á (39-112%)

HIV'li hastalarda PI ilişkili MI ile ilgili enbüyük gözlemsel çalışma (> 6 yıl kullanımdan sonra MI insidansı artmıştır)



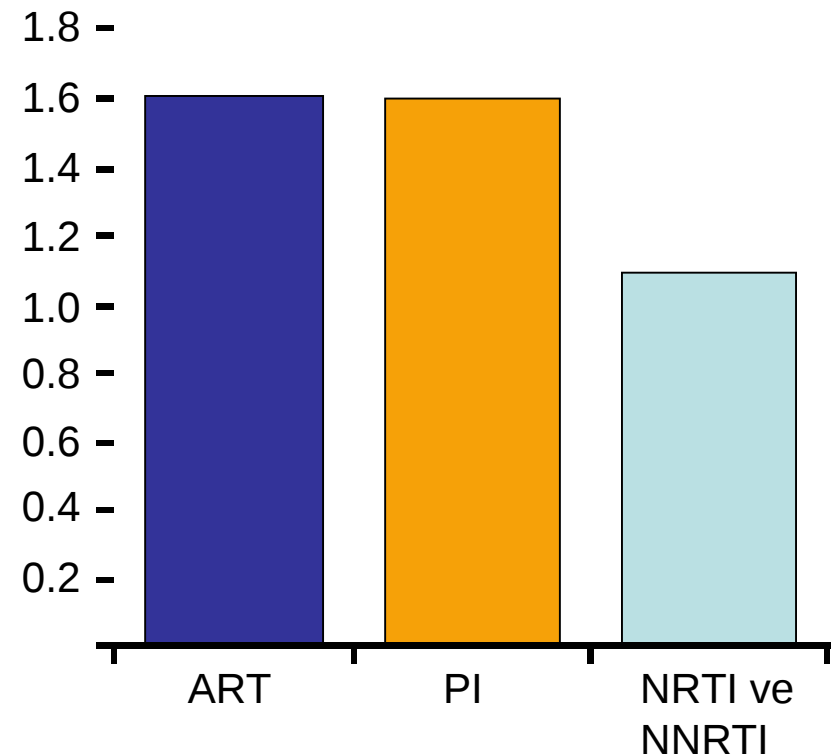
ART süresi ve Mİ ilişkisi



*: konvensiyonel risk faktörleri cART'tan etkilenmeyecek şekilde düzeltilmiştir. *: YTEH: Yılda Takip Edilen Hasta

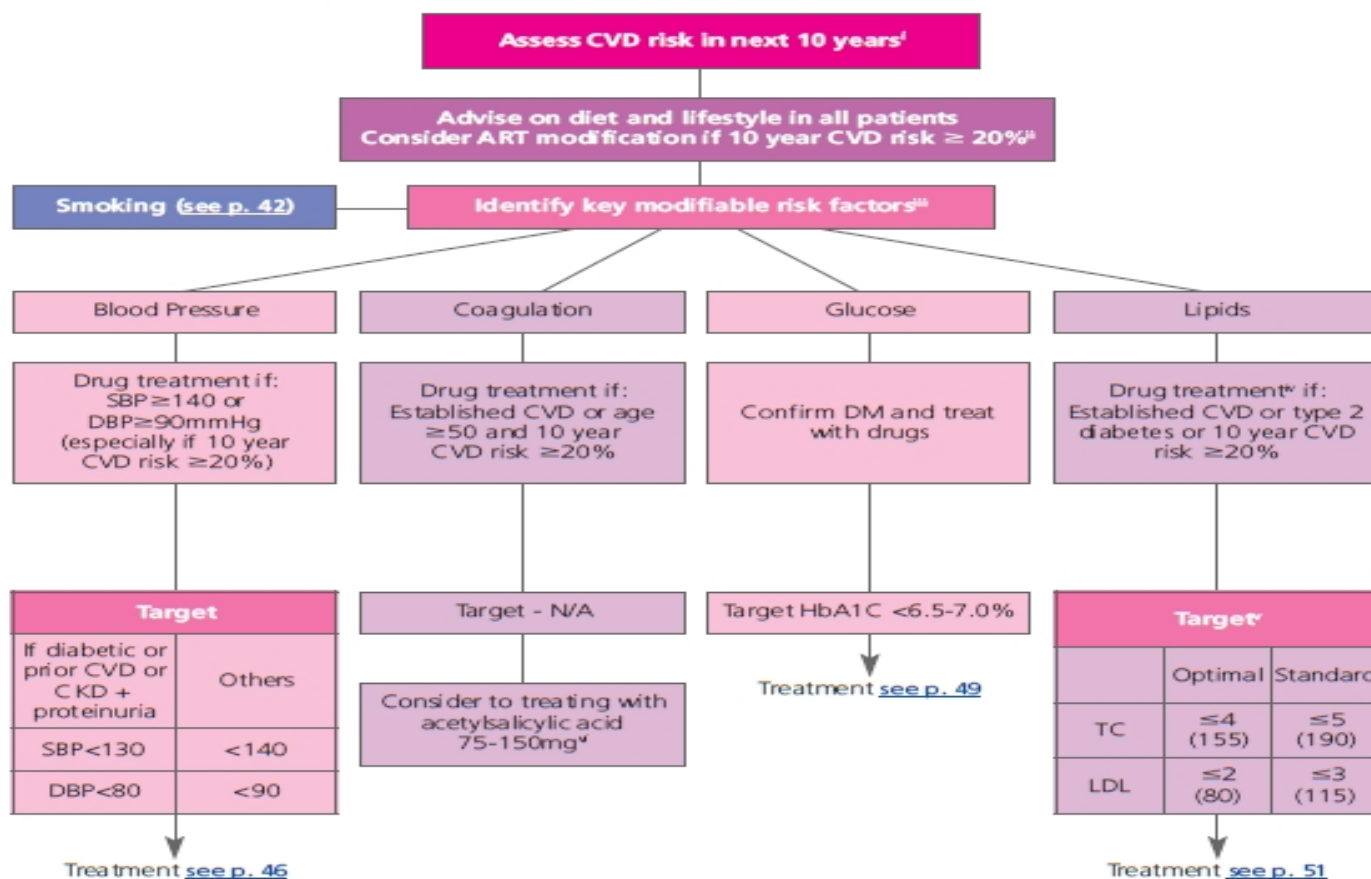
HAART ve MI Riski: D:A:D Verisi

- HAART
 - NNRTI: 6.3 years (range: 3.8-8.3)
 - PI: 3.0 years (range: 0.5-5.4)
 - NNRTI: 0.9 years (range: 0-3.2)
- PI kullanımı HAART'la benzer risk
- NRTI ve NNRTI kullanımı MI riskini arttırmıyor
- PI kullanımı MI riskini arttırıyor



Prevention of CVD

Principles: The intensity of efforts to prevent CVD depends on the underlying risk of CVD, which can be estimated. The preventive efforts are diverse in nature and require involvement of a relevant specialists, in particular if the risk of CVD is high and always in patients with a history of CVD.



- i Use the Framingham equation; a risk equation developed from HIV populations is under development (see: www.cphiv.dk/tools.asp). This assessment and the associated considerations outlined in this figure should be repeated annually in all patients under care (see p. 34) to ensure that the various interventions are initiated in a timely way.
- ii Options for ART modification include: (1) replace PVR with NNRTI or by another PVR known to cause less metabolic disturbances (see p. 38); (2) consider replacing d4T, ZDV or ABC with TDF.
- iii Of the modifiable risk factors outlined, drug treatment is reserved for certain subgroups where benefits are considered to outweigh potential harm. Of note, there is a combined benefit of various interventions in target groups identified. Per 10 mmHg reduction in systolic blood pressure, per 1 mmol/L (39 mg/dL) reduction in TC and with use of acetylsalicylic acid, each reduces risk of IHD by 20-25%; the effect is additive. Observational studies suggest that smoking cessation results in greatest reductions in risk of IHD 50% - and this is additive to other interventions. This benefit only becomes apparent up to 5 years from when intervention was first applied.
- iv See discussion on drug treatment of patients with lower CVD risk at www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm.
- v Target levels are to be used as guidance and are not definitive - expressed as mmol/L with mg/dL in parenthesis. In case LDL cannot be calculated because of high triglyceride levels, the non-HDL-c (TC minus HDL-c) target should be used which is 0.8 mmol/L (30 mg/dL) higher than the corresponding LDL-c target. Target levels for TG are not listed because an independent contribution from TG to CVD risk is uncertain and hence whether this condition should be treated (see p. 51).
- vi Evidence for benefit when used in persons without a history of CVD (including diabetics) is less compelling.

HIV ve KAH'nı özetlersek

- HIV'li hastalarda KAH önemi artan bir sağlık sorunudur ve risk X3 artmıştır
- HIV'li hastalarda KAH 10 yıl erken gelişir (N'de E >45 ve K >55 Y risk yaşıdır)
- Bu hastalarda geleneksel KAH risk faktörleri de vardır
- Kontrolsüz HIV KAH için ek risk oluşturur
- ART'nin risk katkısı klasik risk faktörlerinden ve tedavisiz enfeksiyondan daha düşüktür
- KAH açısından bakıldığında, ART'nin faydaları olası risklerinden üstündür

Osteoporoz: Kimlerde arayalım ?

- ≥ 65 Y K / E tüm bireylerde
- < 65 Y Riski olanlarda

I-Spontan (non-travmatik) fraktür öyküsü olanlar

II-Düz grafide (Lateral torakal/lomber) vertabral fraktür saptanması

(korpus vertebra yüksekliğinde $\geq$ %25 kayıp)

III-Sekonder osteoporoz nedenleri olanlarda → Bu gruba HIV eklendi

VKI (≤ 19 kg/ m²) /Hipogonadizm / erken menopoz / aile öyküsü

D vit eksikliği → 25 OH D vit düzeyine bakılmalı

Alkol bağımlılığı / Sigara / KS kullanımı (>7.5 mg prednizolon / 3 ay)

Malabsorbsiyon sendromu / Primer hiperparatridizm

Kronik aktif enflamasyon (kronik HIV enfeksiyonu dahil)

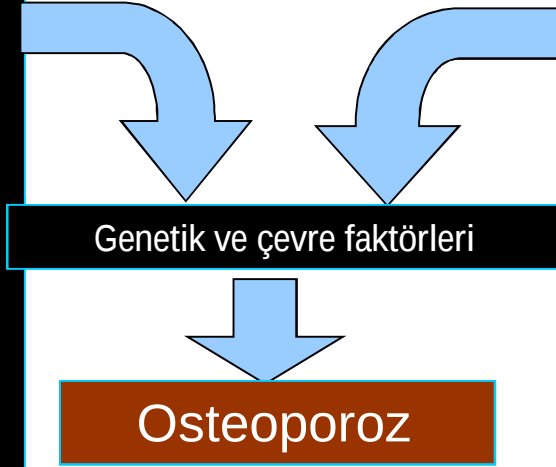
HIV ilişkili osteoporoz: Risk faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri

Geriatric yaş (>65 Y)
Kadın
Düşük VKI ($\leq 19 \text{ kg/m}^2$)
Sigara
Hareketsizlik
Steroid kullanımı (> 5mg /gün >3 ay)
Menapoz dönemi
Hipogonadizm
Alkolizm
D vit eksikliği
Ailede kalça kırığı öyküsü
Spontak kalça kırığı öyküsü

HIV'in Eklediği Risk Faktörleri

HIV ilişkili kilo kaybı
Malnütrisyon
Malabsorbsiyon (D vit eksikliği)
Hipogonadizm
HIV enfeksiyonu*



*HIV enfeksiyonu

- 1-Kronik T lenfosit aktivasyonuna yol açar
- 2-Bu durum proenflamatuvar sitokinleri artırır
- 3-Sitokinler osteoklastları aktive eder

HIV'lilerde ne zaman DEXA yapılmalıdır ?

- Son EACS Rehberi 10 yıllık kırık riskini belirlemek için FRAX 'ı önermekte
- Bu hesaplama klinik risk faktörlerine (yaş, aile öyküsü, sigara, KS) dayanarak yapılır
- DSÖ FRAX (yeni öneri) → Fracture Risk Assessment Tool (www.shef.ac.uk/FRAX)
- FRAX $\geq$ 40 Y taranmalıdır (FRAX yapılamıyanlarda DEXA yapılmalıdır)
- HIV tanısında, ART başında ve sonra her 2 yılda bir (ART alsa da almasa da)

Kemik bozuklukları

Bone disease: diagnosis, prevention and management

CONDITION	CHARACTERISTICS	RISK FACTORS	DIAGNOSTIC TESTS									
Osteopenia - Postmenopausal women and men aged ≥ 50 years T-score -1 to ≥ -2.5 - Premenopausal women and men aged < 50 years Z-score ≤ -2 Osteoporosis - Postmenopausal women and men aged ≥ 50 years T-score < -2.5 - Premenopausal women and men aged < 50 years Z-score ≤ -2 and fragility fracture	- Reduced bone mass - Increased risk of fractures - Asymptomatic until fractures occur Common in HIV - Up to 60% prevalence of osteopenia - Up to 10-15% prevalence of osteoporosis - Aetiology multifactorial	Consider classic risk factorsⁱ Assess risk score or need for DXA of spine and hip using FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX) - Only use if >40 years - May underestimate risk in HIV patients - Consider using HIV as secondary cause of osteoporosisⁱ - Assess risk biannually If not using FRAX® consider DXA in any patient with ≥ 1 of:ⁱⁱ - Postmenopausal women - Men ≥ 50 years - History of low impact fracture or high risk for falls^{iv} - Hypogonadism - Oral glucocorticoid use (minimum 5mg prednisone equivalent for >3 months)	DXA scan Rule out secondary causes if BMD abnormal^v Lateral spine Xrays if low BMD (lumbar and thoracic)									
Osteomalacia	- Defective bone mineralisation - Increased risk of fractures and bone pain - Vitamin D deficiency may cause proximal muscle weakness - High prevalence ($>80\%$) of vitamin D insufficiency in some HIV cohorts	- Dietary deficiency - Lack of sunlight exposure - Dark skin - Malabsorption - Renal phosphate wasting	Measure 25-OH vitamin D in all patients <table><tr><td></td><td>ng/ml</td><td>nmol/L</td></tr><tr><td>Deficiency</td><td><10</td><td><25</td></tr><tr><td>Insufficiency</td><td><20</td><td><50</td></tr></table> If low, check serum calcium, phosphate, alkaline phosphatase and PTH levels If hypophosphataemic, consider Fanconi syndrome (page 60)		ng/ml	nmol/L	Deficiency	<10	<25	Insufficiency	<20	<50
	ng/ml	nmol/L										
Deficiency	<10	<25										
Insufficiency	<20	<50										
Osteonecrosis	- Infarct of epiphyseal plate of long bones resulting in acute bone pain - Rare but increased prevalence in HIV	Risk factors: - Advanced HIV disease (low CD4+ T-cell counts) - Glucocorticoid exposure - Intravenous drug use	MRI									

i Classic risk factors: older age, female gender, hypogonadism, family history of hip fracture, low BMI (≤ 19 kg/m²), vitamin D deficiency, smoking, physical inactivity, history of low impact fracture, alcohol excess (>3 units/day), steroid exposure (minimum prednisone 5mg or equivalent for >3 months)

ii Although use of HIV as a secondary risk factor in FRAX® has not been validated, including HIV as a secondary cause in a risk assessment will help identify those patients NOT requiring further assessment / DXA

iii If T-score normal, repeat after 3-5 years in groups 1 and 2, no need for re-screening with DXA in groups 3 & 4 unless risk factors change and only rescreen group 5 if steroid use ongoing

iv Falls Risk Assessment Tool (FRAT)

(www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf)

v Hyperparathyroidism, hyperthyroidism, malabsorption, hypogonadism / amenorrhoea, autoimmune disease, diabetes mellitus, chronic liver disease

HIV'li Hastalarda Böbrek Hastalığı

- En sık neden HIV-ilişkili nefropatidir→FSGS(fokal segmental glomeruluskleroz)
- FSGS → HIV'lilerde ~%5 (Otopsi ile ~%50); genellikle renal Bx yapılmaz
- FSGS'de TİT → Diğer GN'in aksine idrarada aktif sediment bulgusu yok
- FSGS'de klinik→ Asemptomatik proteinüriden nefrotik sendroma kadar
- FSGS'da tedavi → Etkili tedavi yok; ART + RAAS blokajı (HIV'lide prognoz kötü)
- FSGS'da tedavi → KS + Siklosporinin önemi bilinmiyor (Primer FSGS'de faydalı)
- Membranöz veya membranoproliferatif GN→ HIV/HCV veya HBV ko-enfeksiyonu
- HIV tanısı konulduğunda TİT (proteinüri için), Kr ve GFR hesaplanmalıdır (MDRD)
- EACS Rehberi GFR <60 ise (evre III) nefroloğa göndermeyi önermekte
- TA <130 /80 olmalı (RAAS blokerleri ile)

Tenofovir içeren kombinasyonların kullanılması

Tenofovir → Fanconi sendromu yapar

- Fosfatüri → Hipofosfatemî (<2.5 mg/dl) → Osteomalazi
- Glikozüri
- Aminoasidüri
- Tip 2 (proksimal) RTA

Anyon açığsız metabolik asidoz (HCO_3^- ↓, pH ↓)

İdrar pH >5.5 (>özellikle 7.5)

İzleme: 3 ayda bir Kr, fosfat, TİT ve 2 yılda bir DEXA

Tenofovir dışı ART'ler kemik metabolizmasını etkilemez

Antiretroviral ilaçlar - 12/2009

1-NRTI

- | | |
|-----------------|-----|
| • Abacavir | ABC |
| • Didanosine | DDI |
| • Emtricitabine | FTC |
| • Lamivudine | 3TC |
| • Stavudine | D4T |
| • Tenofovir | TDF |
| • Zidovudine | ZDV |

2-NNRTI

- | | |
|-------------------|-----|
| • Delavirdine | DLV |
| • Efavirenz (MSD) | EFV |
| • Nevirapine | NVP |
| • Etravirine | ETV |

3-Fusion Inhibitor

- | | |
|---------------|------|
| • Enfuvirtide | T-20 |
|---------------|------|

4-PI

- | | |
|-----------------------------|-----|
| • Amprenavir | APV |
| • Atazanavir | ATV |
| • Darunavir | DRV |
| • Fosamprenavir | FPV |
| • Indinavir (Crixivan)(MSD) | IDV |
| • Lopinavir | LPV |
| • Nelfinavir | NFV |
| • Ritonavir | RTV |
| • Saquinavir | SQV |
| • Tipranavir | TPV |

5-CCR5 Coreceptor Antagonist

- | | |
|-------------|-----|
| • Maraviroc | MVC |
|-------------|-----|

6-Integrase Inhibitor

- | | |
|--|-----|
| • Raltegravir (Isentress tb) (MSD) (2-1011) | RAL |
|--|-----|

HIV enfeksiyonunda tedavi: HAART

- ~15 yıldır HAART rejimleri kullanılmaktadır
- Bu rejim genellikle 2NRTI + 1 NNRTI veya 2 PI içermektedir (3 veya 4 ilaç)
- PI ve NRTI kombinasyonu ve uzun süre kullanma lipodistrofi gelişmesi için önemli
- NNRTI ve yeni ART sınıfları (füzyon ve integras inhibitörleri) lipodistrofi yapmamaktadır
- NRTI (özellikle AZT) subkutan yağ dokusundaki mitekondrial DNA polimeraz γ 'nın inhibisyonu (mitokondrial toksisite) sonucu FFA'lerde ve lipoatrofide artma olabilir
- Lipodistrofide NRTI ve PI değiştirilmeli; mitokondrial toksisitesi daha az olan NRTI kullanılmalı
- PI kullanmama santral obeziteyi geriletmemektedir

Naiv hastada başlangıç kombinasyon rejimi

EACS 11/2009 rehberi

- ART'nin omurgası 2 NRTI'dır→

Buna ya 1 NNRTI ya da r ile güçlendirilmiş PI eklenir

2NRTI + 1NNRTI :TDF / FTC (Truvada tb 1x1) + EFV (Stocrin tb 600 mg 1x1)

2NRTI + 2PI : AZT / 3TC (Combivir tb 2x1) + LPV/r (Kaletra tb 2x2)

- Yüksek düzeyde dirençli viruslarda tedavi→ En iyi yanıt en az 2 aktif ilaç varsa olmakta

2NRTI + 2PI : TDF / FTC (Truvada tb 1x1) + Darunavir/ r (Prezista ve Norvir)

2NRTI + 1 İntegraz inhibitör : TDF / FTC (Truvada tb 1x1) + Raltegravir

2NRTI + 1NNRTI: TDF / FTC (Truvada tb 1x1) + Etravirin

HIV'li hastalarda metabolik hastalıkların taraması ve izlenmesi

- Öyküsü→ MI, DM, HT aile öyküsü (üçlü metabolik hastalık)

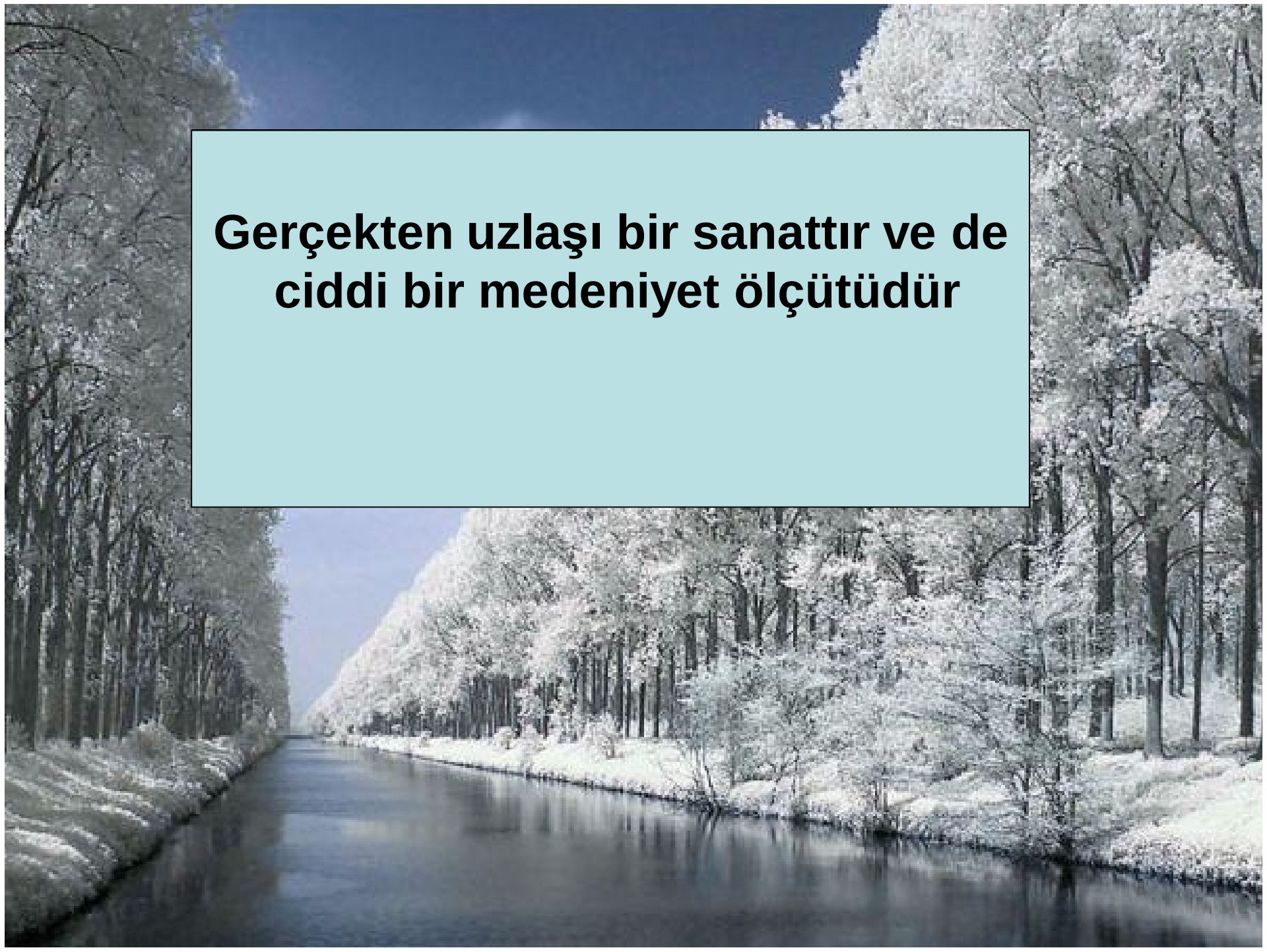
Yaşam biçimi (sigara /alkol / egzersiz)

- Lipid profili→Açlık TK,TG,LDL,HDL ; Başta, ART öncesi ve sonrası 6. ayda ve sonra yılda bir
- AKŞ→Başta, ART öncesi ve sonrası 6. ayda ve sonra yılda bir
- Obezite değerlendirmesi→ VKI, Bel çevresi, Bel-kalça oranı, klinik olarak lipodistrofi değerlendirmesi; ART öncesi ve sonrası 6. ayda ve sonra yılda bir
- HT → Başta, ART öncesi ve sonrası 6. ayda ve sonra yılda bir
- KAH (Risk değerlendirmesi / EKG): Başta, ART öncesi ve sonrası 6. ayda ve sonra yılda bir
- KBY değerlendirmesi→ GFR; Başta, ART öncesi ve sonrası 6. ayda ve sonra yılda bir

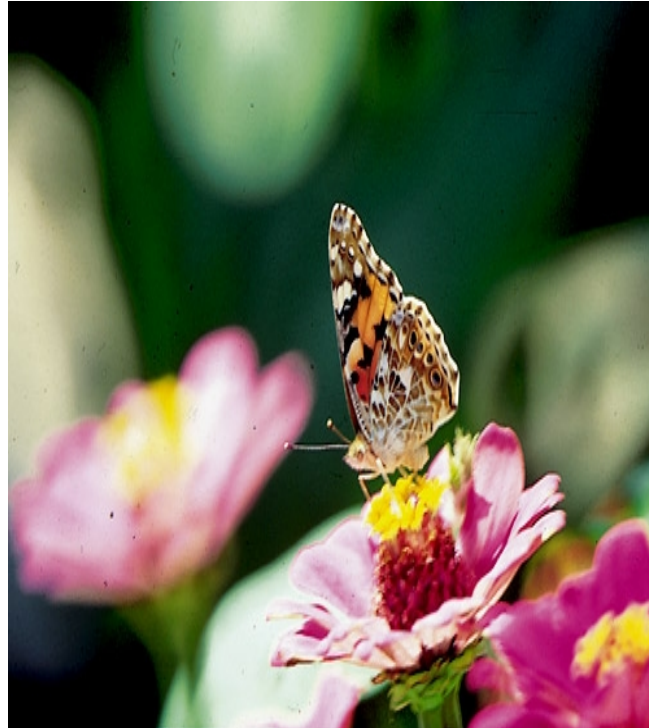
Sonuç olarak HIV-enfeksiyonu,

- Genel tıp bilgisini canlı tutmaktadır
- Hem koruyucu hem de tedavi edici hekimlik yönü vardır
- Multidisipliner yaklaşım son derece önemlidir
- Bu hastalığın yönetimi enfeksiyon hastalıkları uzmanıdır
- Bu nedenle enfeksiyon hastalıkları uzmanları HIV enfeksiyonunu çok iyi bilmek durumundadır
- Bu durum yeterince hasta görmek, bilgileri yenilemek ve bilgileri paylaşmakla sağlanır

**Gerçekten uzlaş  bir sanattır ve de
ciddi bir medeniyet ölçütüdür**



**Doğal olan herşey güzeldir
Çünkü onda asıl görülmesi gereken
görür ve hissedersin**



- Belki bir gün uçurtmaları birlikte uurma ve karanfilleri birlikte koklama umuduyla



Dikkatiniz İçin Teşekkürler

