HIV: Eşlik eden metabolik hastalıkların yönetimi (ko-morbiditeler)

Böbrek / OP / Obezite / NAFLD-AFLD / MS / DM / HT / KVH

Prof Dr Ali MERT

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD / Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

(2-2020)

Kaynak: UNAIDS Global HIV 2018 estimates.

	2000	2005	2010	2012	2014	2015	2016	2017	2018
People living with HIV	**24.9 million** [21.5 million–28.9 million]	**28.5 million** [24.5 million–33.0 million]	**31.7 million** [27.3 million–36.8 million]	**33.2 million** [28.7 million–38.6 million]	**34.8 million** [30.0 million–40.4 million]	**35.6 million** [30.7 million–41.3 million]	**36.4 million** [31.4 million–42.3 million]	**37.2 million** [32.1 milli…	…llion …n–…n]
New HIV Infections (total)	**2.8 million** [2.2million–3.6 million]	**2.4 million** [1.9 million–3.2 million]	**2.1 million** [1.6 million–2.7 million]	**2.0 million** [1.5 million–2.6 million]	**1.9 million** [1.5 million–2.5 million]	**1.9 million** [1.5 million…	**1.…**	…llion–2.3 million]	**1.7 m…lion** [1.4 million–2.3 million]
New HIV infections (aged 15+)	**2.3 million** [1.8 million–3.1 million]	**2.0 million** [1.6 million–2.6 million]	**1.8 million** [1.4 million–2.4 million]	**1.8 million** [1.4 million–2.3 …	**1.7…**	…llion–2.2 million]	**1.7 million** [1.3 million–2.2 million]	**1.6 million** [1.3 million–2.1 million]	**1.6 million** [1.2 million–2.1 million]
New HIV infections (aged 0–14)	**450 000** [300 000–700 000]	**410 000** [270 000–640…	**280…**	…000]	**200 000** [130 000–310 000]	**190 000** [120 000–290 000]	**180 000** [120 000–280 000]	**170 000** [110 000–270 000]	**160 000** [110 000–260 000]
AIDS-related de…	**1.4…**	…ion–2.3 million]	**1.2 million** [860 000–1.6 million]	**1.0 million** [770 000–1.4 million]	**920 000** [680 000–1.3 million]	**880 000** [650 000–1.2 million]	**840 000** [620 000–1.1 million]	**800 000** [600 000–1.1 million]	**770 000** [570 000–1.1 million]
Pe… …ng anti… …viral therapy	**576 000** [507 000–599 000]	**2.0 million** [1.8 million–2.1 million]	**7.7 million** [6.8 million–8.0 million]	**11.2 million** [9.9 million–11.7 million]	**15.1 million** [13.3 million–15.7 million]	**17.0 million** [15.0 million–17.7 million]	**19.1 million** [16.8 million–19.9 million]	**21.3 million** [18.8 million–22.2 million]	**23.3 million** [20.5 million–24.3 million]

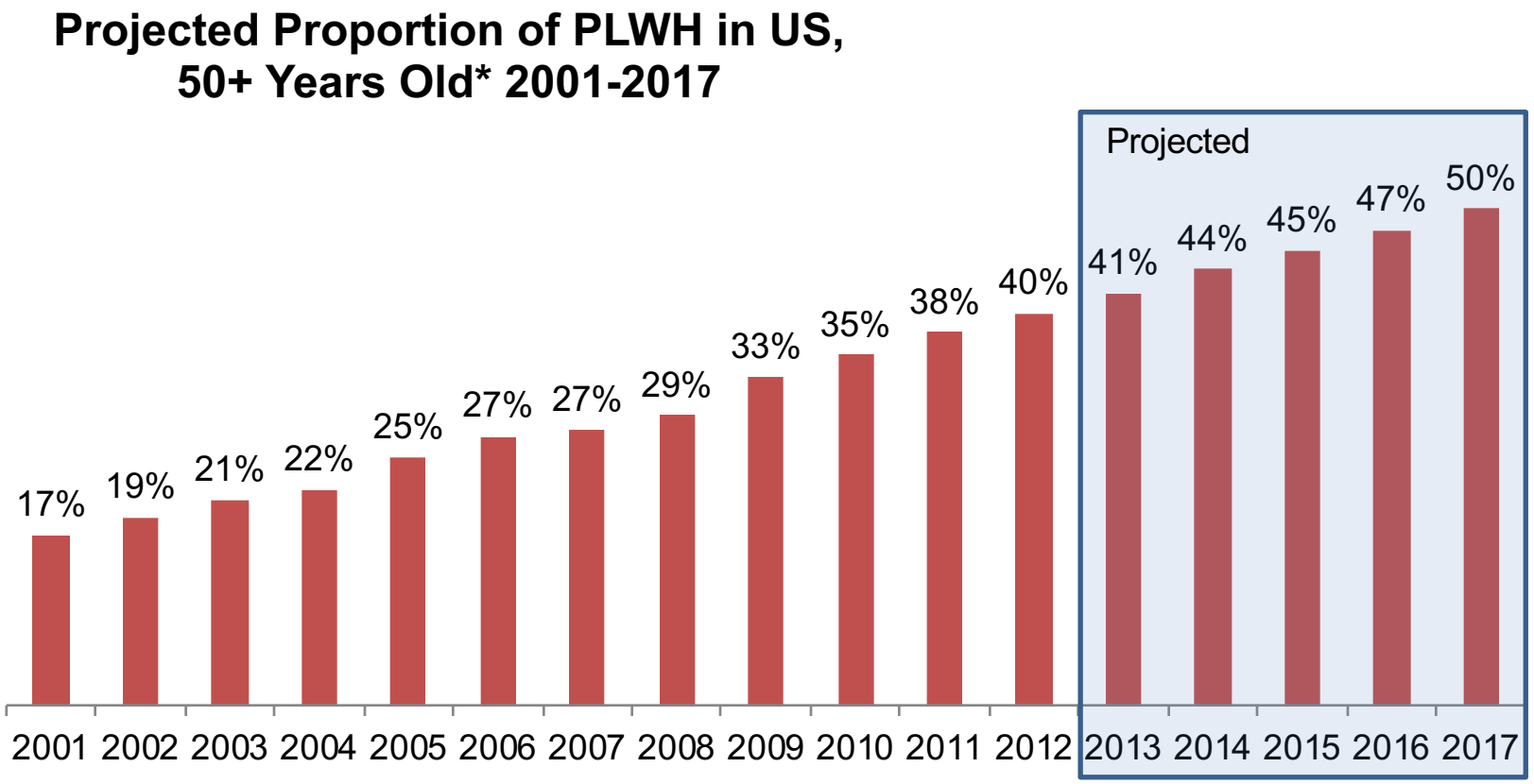
Küresel HIV'li olgu sayısı ART kullanımı ile gittikçe artmaktadır
2000'de 25 Milyon iken 2018 de 38 milyon

Küresel HIV yeni olgu sayısı 2000 de pik yapmıştır (~3 milyon); sonra gittikçe azalmaktadır
Küresel HIV mortalitesi 2006 da pik yapmıştır (~2 milyon); sonra gittikçe azalmıştır
Küresel HIV prevalansı ise ART ile gittikçe artmaktadır
2000 de 25 milyon; 2018 de ise 38 milyon / Artık HIV kronik bir hastalık olmuştur

HIV'lilerde ≥50Y yaşlı kabul edilmektedir

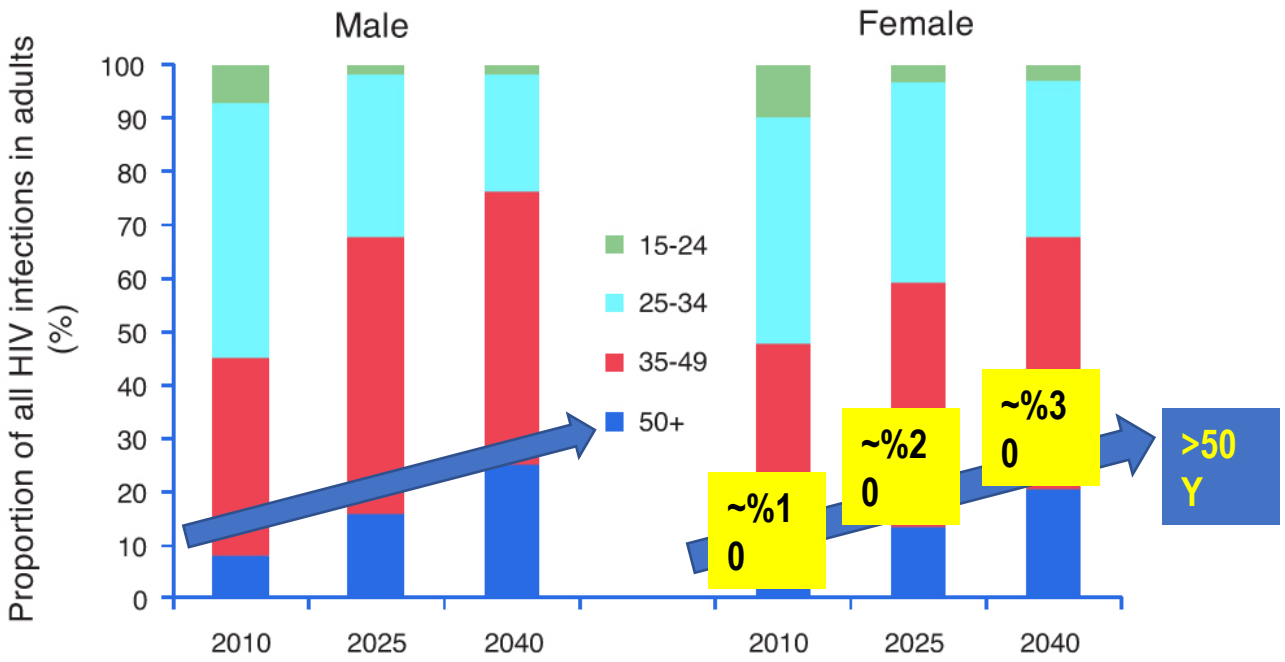
ABD'de günümüzde HIV'lilerin %50 si >50 Y

Nearly Half of HIV-Positive Persons in US Estimated to be >50 Years Old by 2017



Centers for Disease Control and Prevention. *HIV Surveillance Report, 2013*; vol. 25. http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/. Published February 2015. Accessed July 28, 2015

Güney Afrika da HIV'lilerde yaşlanma oranı



HIV prevalence over the period 2000–2040 in the Hlabisa sub-district of KwaZulu-Natal, South Africa, predicted with the STDSIM model

Jan AC. AIDS 2011;25:1665-1673

Ülkemizde: ≥50 Y HIV li olgu oranı %15

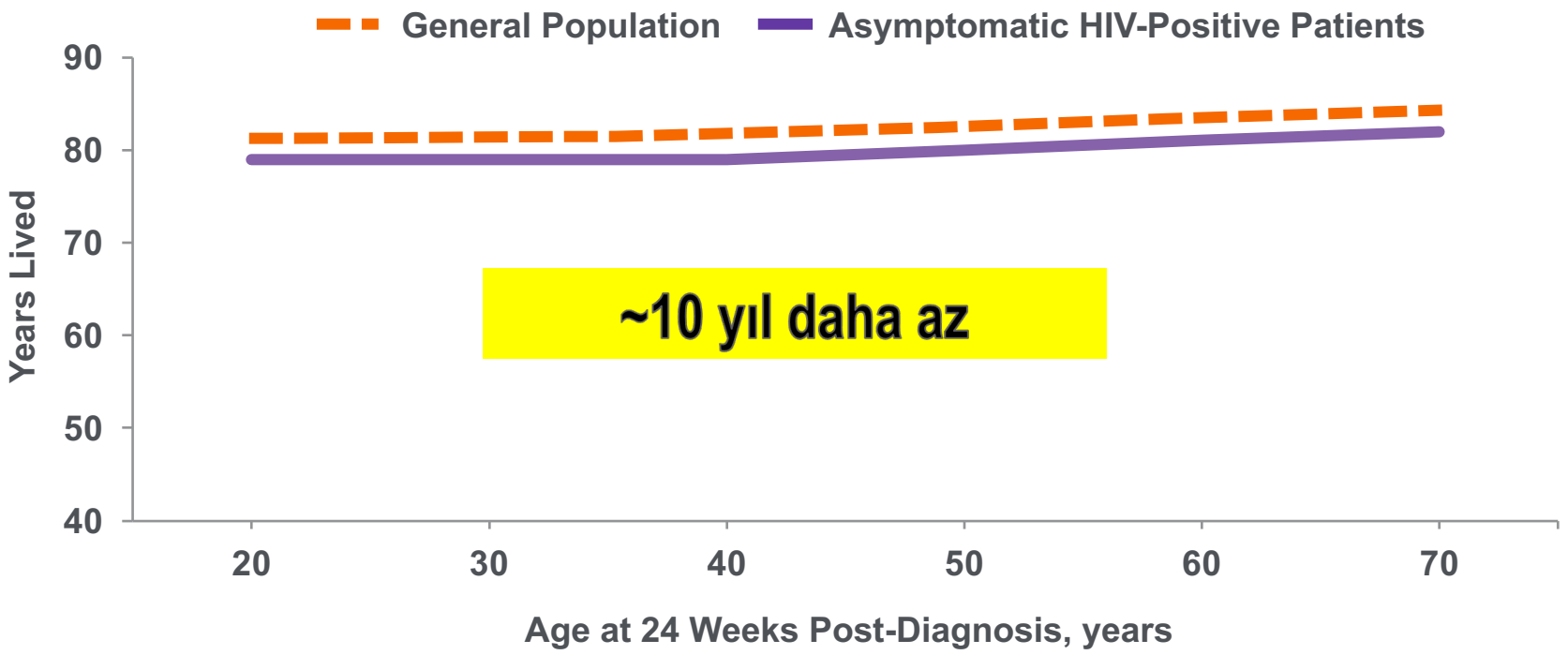
Tablo 4. HIV(+) Kişilerin Yaş Grubu ve Cinsiyete Göre Dağılımı (Türkiye 1985 – 31 Aralık 2018)*

YAŞ GRUBU	ERKEK	KADIN	TOPLAM VAKA
0	59	30	89
1-4	34	29	63
5-9	16	10	26
10-14	16	11	27
15-19	358	113	471
20-24	2065	510	2575
25-29	2911	755	3666
30-34	2758	732	3490
35-39	2315	588	2903
40-44	1622	421	2043
45-49	1337	276	1613
50-54	1019	218	1237
55-59	672	167	839
60-64	412	88	500
65 ve üstü	397	94	491
Yaşı Bilinmeyen	114	55	169
TOPLAM	**16105**	**4097**	**20202**

* 30 Haziran 2019 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar.

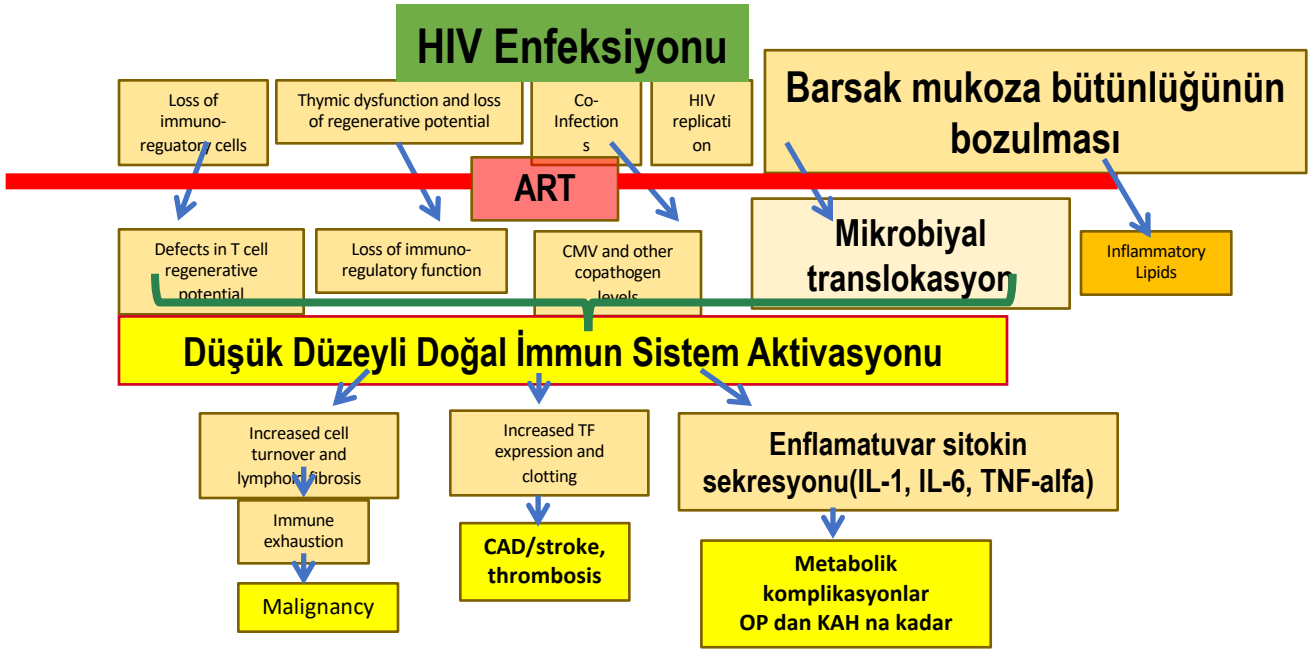
HIV (+) lerde güncel yaşam beklentisi: Genel toplumla benzer

Median Life Expectancy of 4174 Treated HIV-Positive Patients Compared with Age- and Sex-Matched Individuals from the General Population
(ATHENA Study, 1998-2007)



van Sighem AI, et al. *AIDS*. 2010;24:1527-1535.

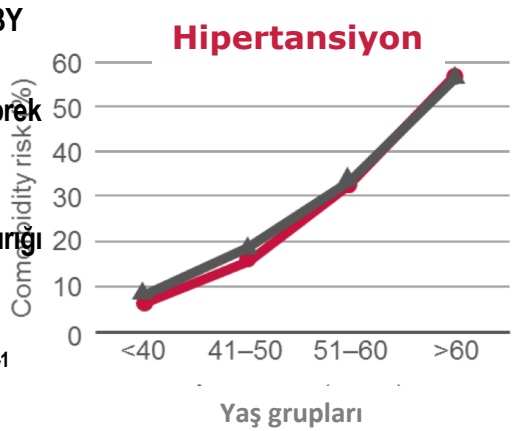
Tedavisiz HIV'lilerde niçin;
Metabolik komplikasyonlar artmaktadır?
Daha erken yaşlanmaktadırlar?

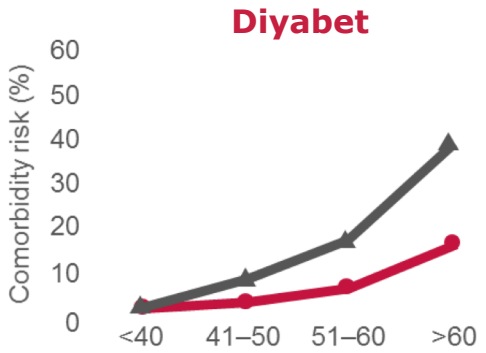


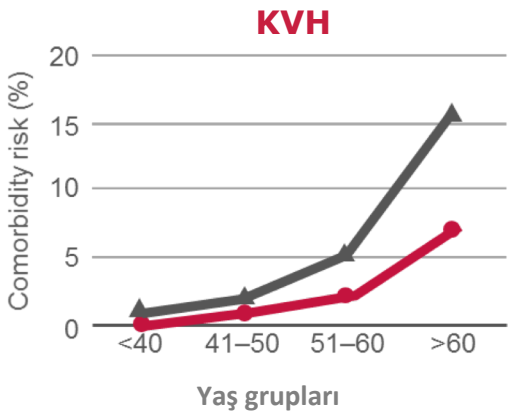
Deeks SG. 2001. Annu Rev Med, 62:141-55
Appay V, et al. J Pathol. 2008;214:231-241
Lederman ML, et al. Adv Immunol. 2013;119:51-83

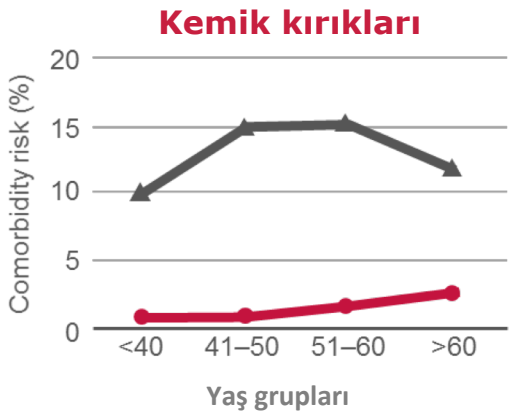
Günümüzde HIV'lilerde yaşlanmayla birlikte metabolik hastalıklar artmaktadır

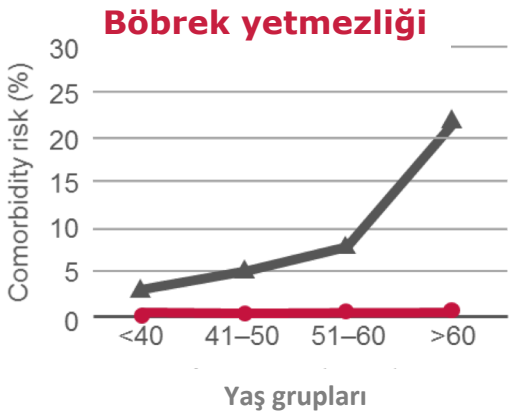
- HIV (+) lerde , HIV (-)'lere göre KVH, T2DM, OP ve KBY daha fazla görülmektedir[1]
  - 41-50 yaş kohortundaki HIV pozitif hastalarda böbrek yetmezliği gelişme olasılığı 24 kat daha yüksektir; >60 yaş kohortunda bu 63 kata çıkmaktadır[2]
  - <40 ila 60 yaş arası HIV pozitif hastalarda kemik kırığı riski, HIV negatiflere kıyasla 12-16 kat daha yüksektir[2]
- Bu komorbiditeler HIV (+) lerde daha erken gelişirler[1]







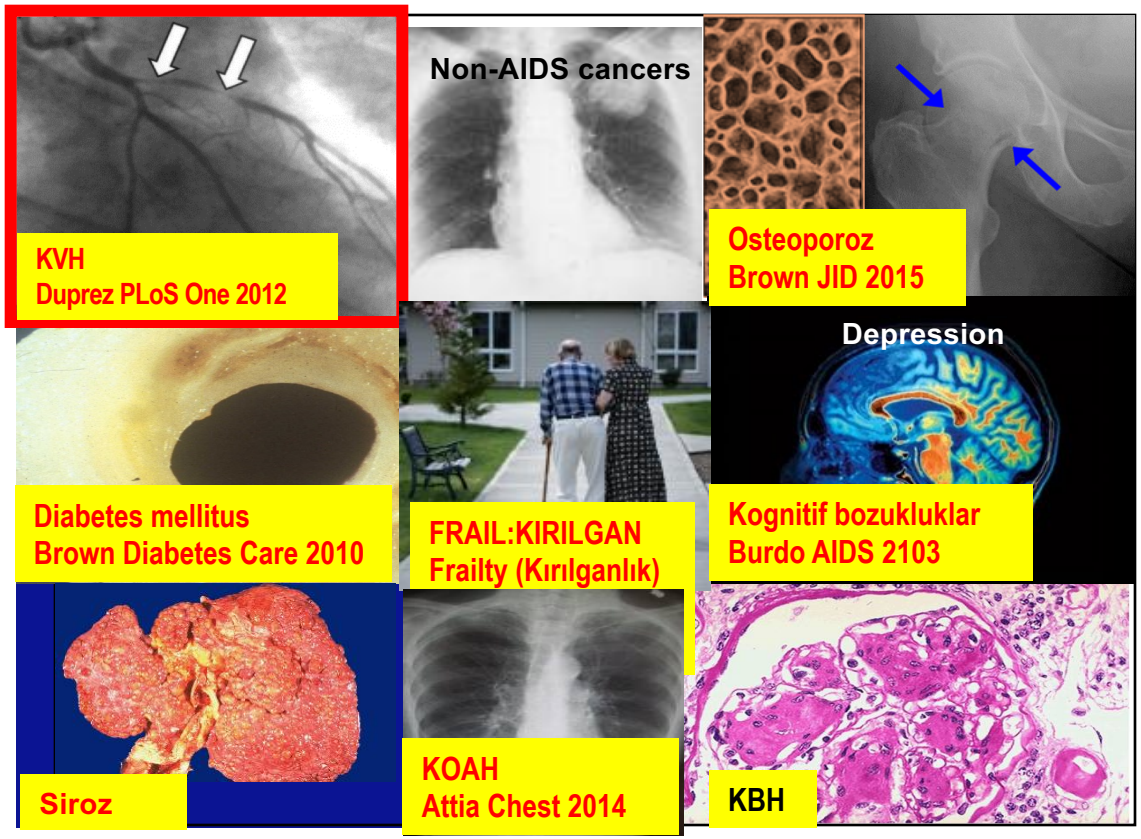




HIV- HIV+

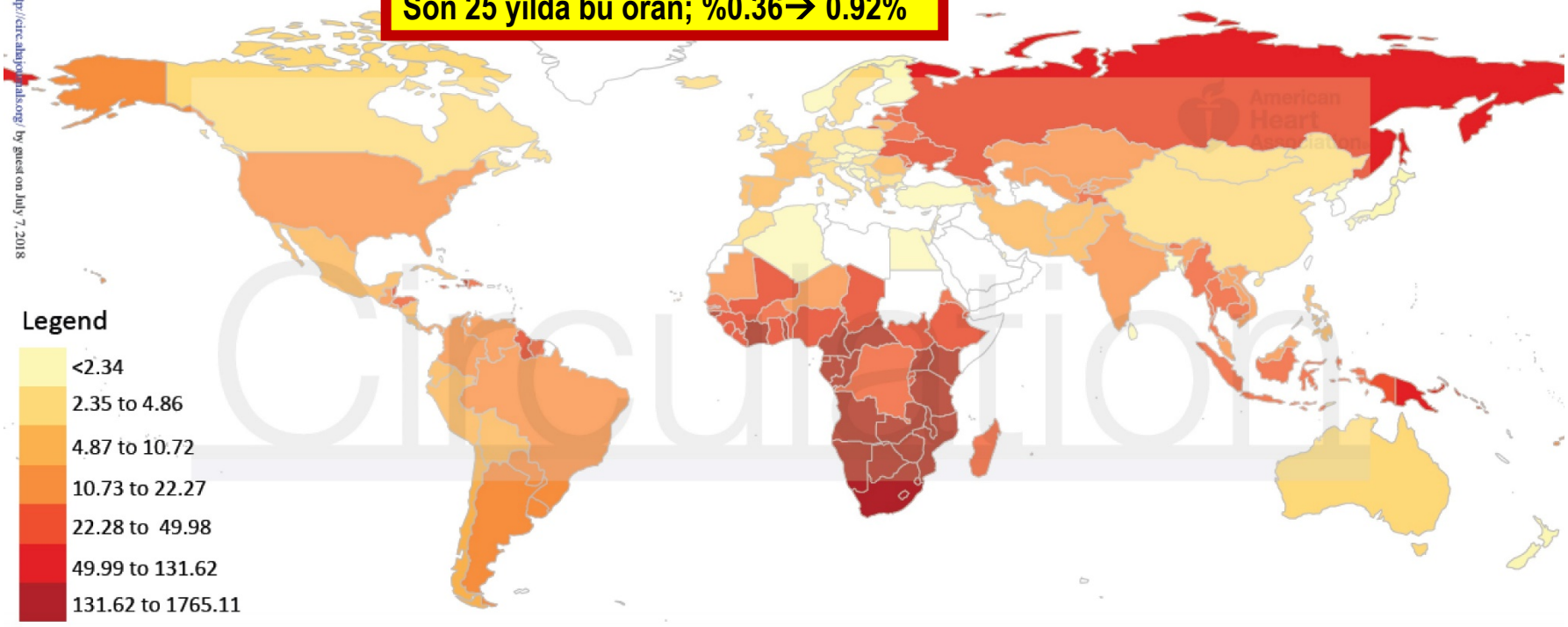
1. Adapted from Guaraldi G et al. Clinicoecon Outcomes Res 2013;5:481–488;
2. Guaraldi G et al. Clin Infect Dis 2011;53:1120–1126

İnnate immün aktivasyon ve non-AIDS komplikasyonlar ?



Küresel KVH olanlar içinde HIV'e bağlı KVH oranı artmaktadır

Son 25 yılda bu oran; %0.36→ 0.92%



Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ by guest on July 7, 2018

The Global Population Attributable Fraction of CVD due to HIV
0.36% → 0.92% over past 26 years

Adapted by Shah, et al Circulation, July 2, 2018

HIV li hastalarda önerilen güncel tedavi: Metabolik komplikasyonlar açısından güvenli

Önerilen güncel rejimler; INSTI bazlıdır

BIC/FTC/TAF (AI): GFR<30, Gebelere, Child C ve <18Y: Önerilmez		Biktarvy tb
EVG/COBI/FTC/TAF (AI): Genvoya tb EVG/COBI/FTC/TDF (AI):Stribild tb		
DTG/3TC/ABC (AI): HLA-B5701 (-) lerde:		Triumeq tb
DTG (Tivicay tb)	+	FTC/TDF (Truvada / Hivent / Sidatria tb)
RAL	+	FTC/TAF (AII) or FTC/TDF (AI)
DTG	+	LAM (A1)

TAF: Kemik ve Böbrek yan etkisi TDF'den daha az. TAF LDL düşürmektedir
RAL: 2x400 mg/gün veya günde tek doz 1200 mg (2 tane 600-mg tablet)

EACS Rehberi: NRTI'ların yan etkileri

NRTIs	Deri	GİS	Kc	KV	Kas-iskelet	Böbrek	Sinir sistemi	Vücut yağı	Metabolik	Diğer Other
ABC	Rash	Nausea, diarrhea		KAH						HLAB 5701 (+) lerde sistemik hipersensitivite sendromu
ZDV	Nail pigmentation	Nausea	Steatosis		Myopathy, rhabdomyolysis			Lipoatrophy	Dyslipidemia, hyperlactatemia	Anaemia
d4T		Pancreatitis	Steatosis				Peripheral neuropathy		Dyslipidemia, hyperlactatemia	
Ddl			Steatosis, liver fibrosis	KAH					Hyperlactatemia	
TDF			Hepatitis		Osteomalasi Osteopeni / OP ↑ Kırık riski	↓ eGFR, Fanconi syndrome				
3TC										
FTC										
TAF										

Güncel ART rejimlerinde bu NRTI'lar kullanılmakta ve metabolik yan etkileri yok

HIV : Böbrek

Prof Dr Ali MERT

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD / Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

(10-2019)

HIV Enfeksiyonunda Böbrek Hastalığı

Kaynak:

KDIGO executive conclusions: Kidney İnternational 2018; 93: 545-59

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

HIV enfeksiyonlularda ise bu hastalıklar;

1-Normal popülasyondan daha erken görülmektedir

2-Normal popülasyondan daha fazla görülmektedir

A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey the CREDIT study

Türkiye'de KBH'nin prevelansı %15.7'dir

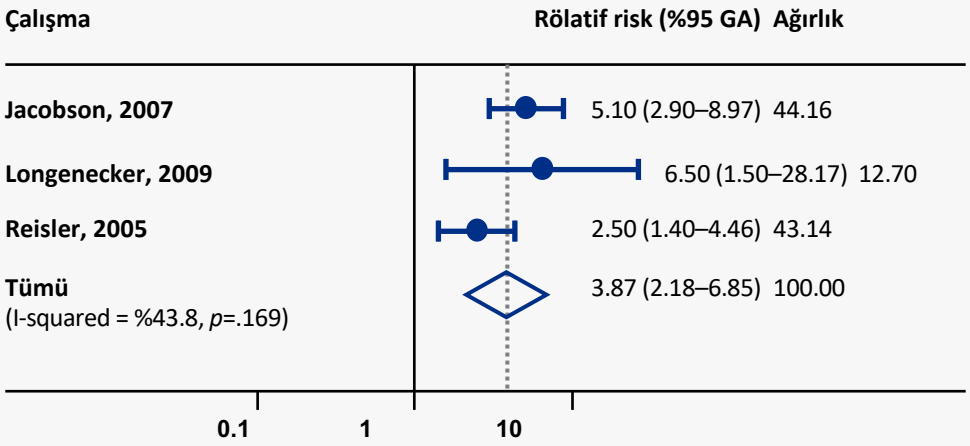
Chronic renal disease status	Hypertension		Diabetes mellitus		Dyslipidaemia		Obesity		Metabolic syndrome	
	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)
General population	32.7		12.7		76.3		20.1		31.3	
No CKD	31	reference	10.1	reference	75.8	reference	20	reference	29.8	reference
CKD (any stage)[a]	56.3	*2.86 (2.54–3.22)*	26.6	*3.22 (2.77–3.74)*	83.4	*1.60 (1.37–1.86)*	29.2	*1.65 (1.45–1.88)*	46	*2.01 (1.77–2.27)*
Stage 1 CKD[b]	34.8	1.19 (0.98–1.45)	16.4	*1.73 (1.33–2.26)*	74.3	0.92 (0.74–1.14)	23.7	*1.25 (1–1.55)*	31.1	1.06 (0.86–1.31)
Stage 2 CKD[c]	55.1	*2.30 (1.76–3)*	32.1	*2.41 (1.74–3.35)*	84.2	*1.85 (1.33–2.57)*	29.7	*1.36 (1.01–1.82)*	51.4	*2.34 (1.77–3.11)*
Stage 3 CKD[c]	79.8	*3.21 (2.36–4.36)*	32.3	1.01 (0.74–1.38)	92.6	*2.36 (1.50–3.70)*	34.7	1.26 (0.95–1.68)	57	1.26 (0.94–1.68)
Stage 4 CKD[c]	82.6	1.21 (0.40–3.64)	40.9	1.45 (0.60–3.49)	87.5	0.56 (0.16–1.97)	29.2	0.82 (0.33–2.04)	68.2	1.62 (0.64–4.06)
Stage 5 CKD[c]	92.3	2.53 (0.25–25.38)	45.5	1.20 (0.28–5.18)	91.7	1 57 (0.15–16.94)	33.3	1.14 (0.26–5.09)	66.7	0.93 (0.21–4.18)

Süleymanlar et al.: Nephrol Dial Transplant 26: 1862–1871, 2011

HIV hastalarında renal komplikasyon riski zaman içinde artmaktadır

Renal hastalık riski için hesaplanmış rölatif risk HIV pozitif ve HIV negatif karşılaştırması[1]

Bir meta-analiz: Orman grafiği

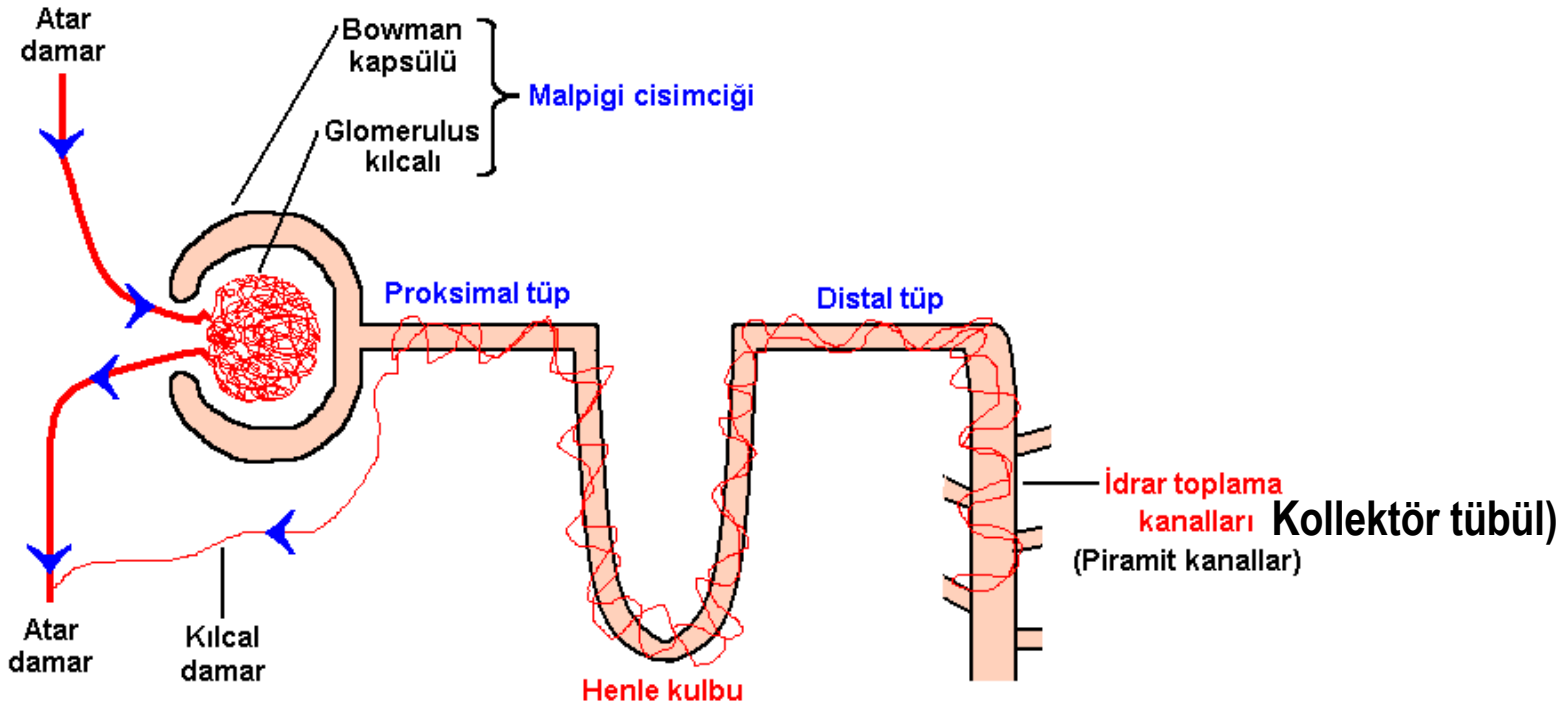


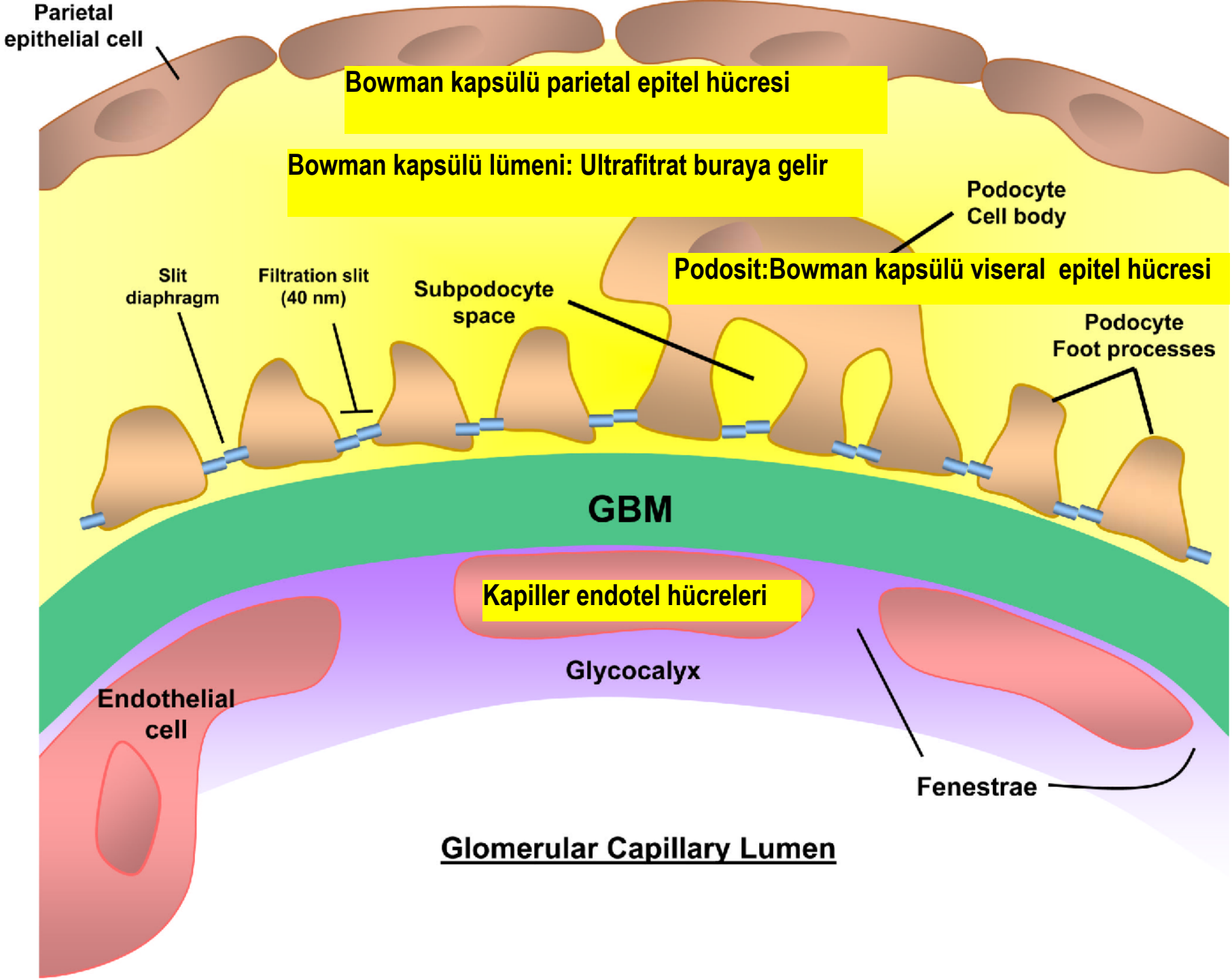
- HIV (+) lerde KBH riski, genel popülasyondan daha yüksektir
- Sağkalım uzadıkça bu oran daha da artmaktadır

Kohort araştırma (izlem araştırması): İnsidansı verir
RR: 2 grubuta insidanslar birbirine bölünerek bulunur

1. Islam F et al. BMC Public Health 2012;234:1–15; 2. Yanik et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Oct; 5(10):1836–1843; 3. Bickel M et al. HIV Medicine 2013;14(3):127–135; 4. Abraham A et al. J Infect Dis 2015;doi: 10.1093/infdis/jiv159 (epub ahead of print);

Nefronun yapısı: 2 böbrekte 2 milyon nefron var

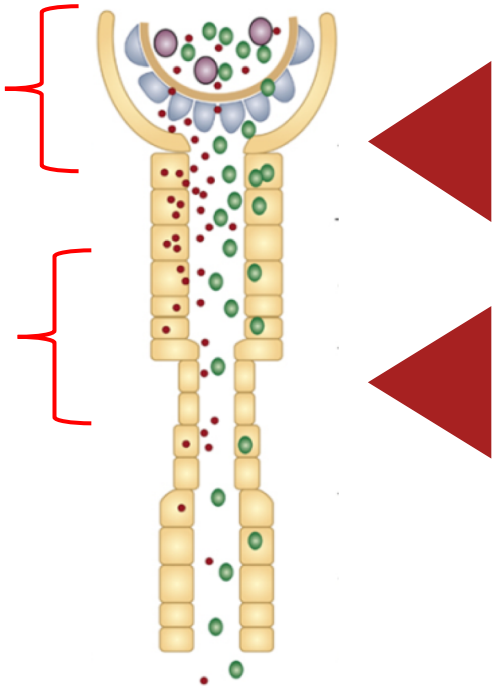



Parietal epithelial cell
Bowman kapsülü parietal epitel hücresi
Bowman kapsülü lümeni: Ultrafitrat buraya gelir
Podocyte Cell body
Podosit:Bowman kapsülü viseral epitel hücresi
Slit diaphragm
Filtration slit (40 nm)
Subpodocyte space
Podocyte Foot processes
GBM
Kapiller endotel hücreleri
Glycocalyx
Endothelial cell
Fenestrae
Glomerular Capillary Lumen

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan metodlar

Glomerülar fonksiyon

Tübüler fonksiyon



Klinikte kullanılanlar

I-eGFR:
CG, MDRD,CKD-EPİ

II-Glomerular proteinüri:
1-Dipstick: Sadece >300 mg/gün albumin
2-sAlbuminüri (UACR) ve sProteinüri (UPCR)

III-Tubular proteinüri:
1-sProteinüri (sAlbuminüri N ise)
2-RBP:Cr, B2M:Cr

- **UACR: Urine albumin to creatinine ratio**
- **UPCR: Urine protein to creatinine ratio**
- **RBP: Retinol-binding protein**
- **B2M: β_2 macroglobulin**

Guh JY. Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease. Nephrology (Carlton). 2010;15 Suppl 2:53-6.
Mcmahon GM, Waikar SS. Biomarkers in nephrology: Core Curriculum 2013. Am J Kidney Dis. 2013;62(1):165-78.
Post FA, Wyatt CM, Mocroft A. Biomarkers of impaired renal function. Curr Opin HIV AIDS. 2010;5(6):524-30.

Bir hastada ABH / KBH düşünülmüş ise bazal tetkikler ve Yorumu (Kr / TİT / sProteniüri / sAlbuminüri)

Serum Kr düzeyine göre; ABH tanısı ve evrelemesi
eGFR /TİT/ USG ile de KBH tanısını (>3 ay)
eGFR ile de KBH evrelemesini yapıyoruz
eGFR hesaplama yöntemleri;

1-Cockroft-Gault formülü (1973)

$$eCrCl = \frac{(140 - Age) \times Weight\ (kg)}{72 \times Creatinine_{serum\ (mg/dL)}} \times 0.85 \text{ if female}$$

2-MDRD formülü (1999 ve 2006) (Modification of Diet in Renal Disease)

3-CKD-EPI formülü (2009)

Serum Sistatin-C ile CKD-EPI formülü (2009)

(Bizde Nefrologlar hiç kullanmıyorlarmış)

1-Makroskopik görünüm
Normal idrar: Berrak ve açık sarının tonları

ÖZEL MEDİPOL MEGA HASTANESİ LABORATUVAR ANALİZ SONUÇLARI

Tam İdrar Tahlili (TİT): 3 inceleme yapılmaktadır

Hasta No	:	Kurumu	: GÜNEŞ SİGORTA AŞ
Doğum Tarihi	: 29.07.1978	Bölümü	: İç Hastalıklan
		Yazdırma Tarihi	: 05.09.2018 13:49

Numune No : 5601536 **Numune:** İDRAR **Num.Alma Tarihi:** 13.08.2018 20:44 **Kabul Tarihi:** 13.08.2018 20:

Test İsmi	Sonucu	Referans Aralığı	Birimi
Tam İdrar Tahlili			
Renk	Açık Sarı	SARI	
Görünüm	Berrak	BERRAK	
Dansite	1,012	1,000-1,030	
Reaksiyon (pH)	6	5,0 - 9,0	
Lökosit	Negatif	Negatif	
Nitrit	Negatif	Negatif	
Protein	Negatif	Negatif	
Glukoz	Normal	Negatif	
Keton	Negatif	Negatif	
Ürobilinojen	Normal	Normal (<1 mg/dL)	mg/dL
Bilirubin	Negatif	Negatif	
Eritrosit	Negatif	Negatif	
Mikroskobik İnceleme	-		
Eritrosit	1,4	<3	
Lökosit	0,6	<4	
Epitel Hücresi	Negatif	0-15	
Silendir	Negatif	<2	
Bakteri	Negatif	<100	
Kristal	Negatif	Negatif	
Maya Hücresi	Negatif	Negatif	
Böbrek Epiteli	Negatif	Negatif	
Patolojik Silendir	Negatif	Negatif	
Mukus	Negatif	Negatif	

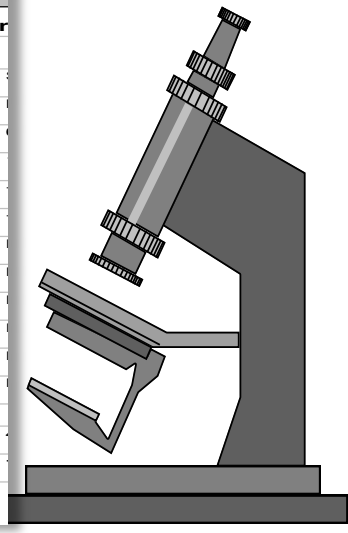
2-Kimyasal Analiz (Dipstick)

3-Mikroskopik İnceleme (idrar sedimenti)

TİT / İdrar sedimenti / sProteinüri / sAlbuminüri: Değerlendirmesi

Tam İdrar Tetkiki

Test		Sonuç	Birim	Referans Değerler
Tam İdrar Analizi (TİT)				
Renk		AÇIK SARI		
Görünüm		BERRAK		BERRAK
pH		5,0		4,5 - 8,0
Dansite		1,013		1,003 - 1,030
Protein	*	+++		NEGATİF
Glukoz (TİT)	*	+		NEGATİF
Keton		NEGATİF		NEGATİF
Bilirubin		NEGATİF		NEGATİF
Urobilinojen		NEGATİF		NEGATİF
Kan (Hb/Mb)	*	ESER		NEGATİF
Lökosit		NEGATİF		NEGATİF
Nitrit		NEGATİF		NEGATİF
Mikroskobi				
Eritrosit	*	14		0 - 3
Lökosit		2		0 - 5
Hiyalen Silendir		1		0 - 2



İdrar çubuğu ile saptanan protein albümin dir

İlaç nefrotoksistesine bağlı oluşan proteinüri tübülerdir (Dipstik ile saptanmaz)

Persistan proteinüri tanımı: 2 hafta ara ile bakılan 2 ölçümde de (+) olması (Dipstik ≥ 1 +)

Ölçüm	A1 (Normal)	A2 (Orta artmış)	A3 (İleri artmış)
sAlbuminüri (mg/g)	<30	30-300	>300
sProteinüri (mg/g)	<150	150-500	>500

2013 KDIGO, KIDNEY INTERNATIONAL, VOL 3 | ISSUE 1 | JANUARY (1) 2013

HIV –ilişkili böbrek hastalıkları

I-Glomeruler-baskın
- 1-Podositopatiler (yaygın podosit kaybı) (immün komleks birikimi yok)
  - a-Klasik HIVAN (kollapsing FSGS) (=Pan-nefropati)
  - b-Klasik FSG: ART alanlarda görülür
  - c-Minimal değişiklik hastalığı (nadir)
  - d-Diffüz mezenjiyal hipersellülerite (nadir)
- 2-İmmün kompleks-aracılıklı glomerul hastalığı (immün kompleks birikimi var) (MPGN)
  - HIVICK (HIV Immune Comlex Kidney disease) (Lupus-benzeri GN; fakat SLE yok)

II-Tübülointerstisyel-baskın:
- 1-Klasik HIVAN' da tübülointerstisyel hasar kuraldır
- 2-Proksimal tübülopati: TDF
- 3-Tübülointerstisyel nefrit (PIs)
- 4-İmmünolojik disfonksiyonla ilişkili tübülointerstisyel hasar (belirgin CD8 T-hücre infiltrasyonu var)
  - Diffüz infiltratif lenfositoz sendromu (%10): HIV'a karşı hiperimmün reaksiyon
  - İRİS: Nadir

III-Vasküler-baskın: AIDS'lilerde trombotik mikroanjiyopati

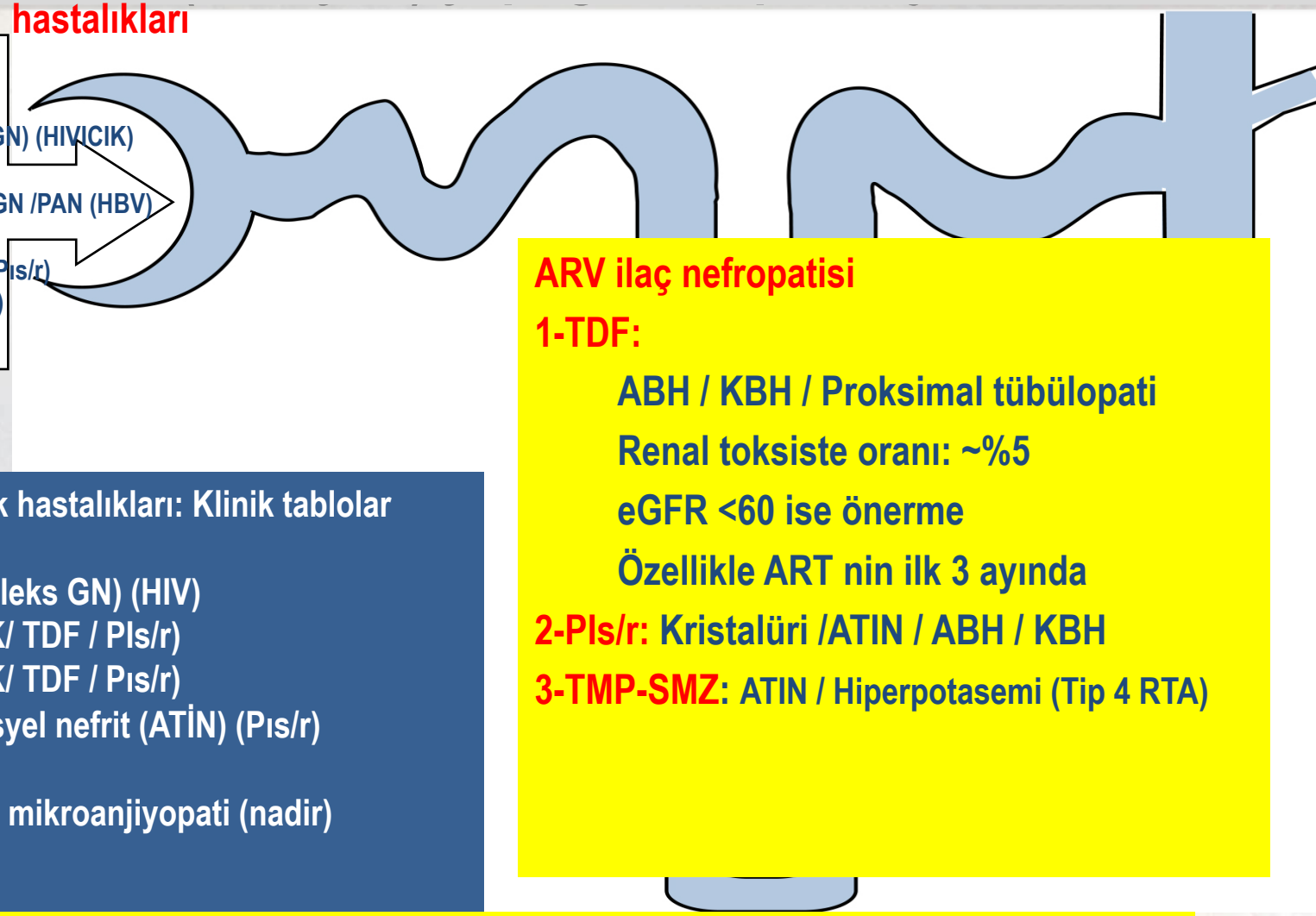
IV-HIV enfeksiyonlularda eşlik eden hastalığa bağlı glomerül hastalıkları
- 1-Membranöz nefropati (HBV, HCV veya anti-PLA2R antikorları)
- 2-Diyabetik nefropati: Artan epidemi
- 3-Arterinefrosklerozis: Artan epidemi

KDIGO executive conclusions: Kidney İnternational 2018; 93: 545-59

HIV/ART: Nefronda (2 milyon) yaptığı histopatolojik tablolar

Glomerul ve Tübül hastalıkları

1-FSGS
2-İmmün kompleks GN (MPGN) (HIVICIK)
3-MPGN (HCV)
4-Membranöz nefropati /MPGN /PAN (HBV)
5-Glomerulupati (DM / HT)
6-Tübülo-interstisyel nefrit (Pıs/r)
7-Proksimal tübülopati (TDF)



ARV ilaç nefropatisi

1-TDF:

ABH / KBH / Proksimal tübülopati

Renal toksiste oranı: ~%5

eGFR <60 ise önerme

Özellikle ART nin ilk 3 ayında

2-PIs/r: Kristalüri /ATIN / ABH / KBH

3-TMP-SMZ: ATIN / Hiperpotasemi (Tip 4 RTA)

HIV/ART ilişkili Böbrek hastalıkları: Klinik tablolar

1-HIVAN (FSGS) (HIV)
2-HIVICK (İmmun komleks GN) (HIV)
3-ABH (HIVAN / HIVCK/ TDF / PIs/r)
4-KBH (HIVAN / HIVCK/ TDF / Pıs/r)
5-Akut tübülo-interstisyel nefrit (ATİN) (Pıs/r)
6-Fanconi sendromu
7-HIV-ilişkili trombotik mikroanjiyopati (nadir)

HCV: Mikst kriyoglobulinemi sendromu yapar: Sistemik bir vaskülitdir

GN: ~%50 MPGN

HIV (+) Zenci–ABD'lilerde >3 g/gün proteinürisi olanlarda Renal Bx sonuçları

1-HIVAN (kollapsing FSGS): %55
   Kollapsin FSGS + Tübüler dilatasyon + TİN
2-Klasik FSGS: %20
3-HIVICK (Lupus benzeri immün-komleks GN): %5
4-Memebranoproliferatif GN (MPGN): %5

Atta et al. Am J Med 2005;118:1288

GN'in klinik tabloları

1-Asemptomatik (mikroskobik hematüri)
- Proteinüri: 150 mg- 3 gr/gün
- Hematüri: ≥5 eritrosit (albuminürisiz olmaz)

İzole albuminüri (DM)
GN'de izole mikroskopik hematuri olmaz
Albuminürü ile birliktedir
TA N ve albuminüri yoksa hematüri GN kaynaklı değil

2-Makroskopik hematüri (Ör: IgA nefropatisi)
- Kahve renkli ya da kırmızı
- Ağrısız ve pıhtı içermeyen hematüri
- Ataklar arasında asemptomatik proteinüri ve hematüri

3-Nefritik sendrom (5'li) (ABH yapar)
- Oligüri
- Ödem
- Hipertansiyon
- Hematüri
- Proteinüri <3g/gün

4-Nefrotik sendrom (4'lü)
- Proteinüri: > 3.5 g/1.73 m2 gün
- Hipoalbuminemi
- Ödem
- Hiperlipemi

5-Hızlı İlerleyici GN (ABH yapar)
- Böbrek yetersizliği: günler/haftalar içerisinde
- Proteinüri: <3g/gün
- Hematüri: eritrosit silendirleri
- Kan basıncı: normal veya yüksek

6-Kronik glomerulonefrit (KBH yapar)
- Hipertansiyon
- Proteinüri > 3 g/gün
- Böbrek boyutları küçülmüş
- Böbrek yetersizliği

Akut Böbrek Hasarı (ABH) (AKI): Tanısı (KDIGO)

KDIGO: The Kidney Disease Improving Global Outcomes (1-2015)

ABH tanımlaması; Aşağıdakilerden birinin varlığı

- Serum Kr'ninde 48 saat içinde ≥0.3 mg/dL artışın olması veya
- Serum Kr'ninde 7 gün içinde bazala göre ≥1.5 kat artması veya
- Son 6 saatte idrar volümü <0.5 mL/kg/s olması

ABH evrelemesi;

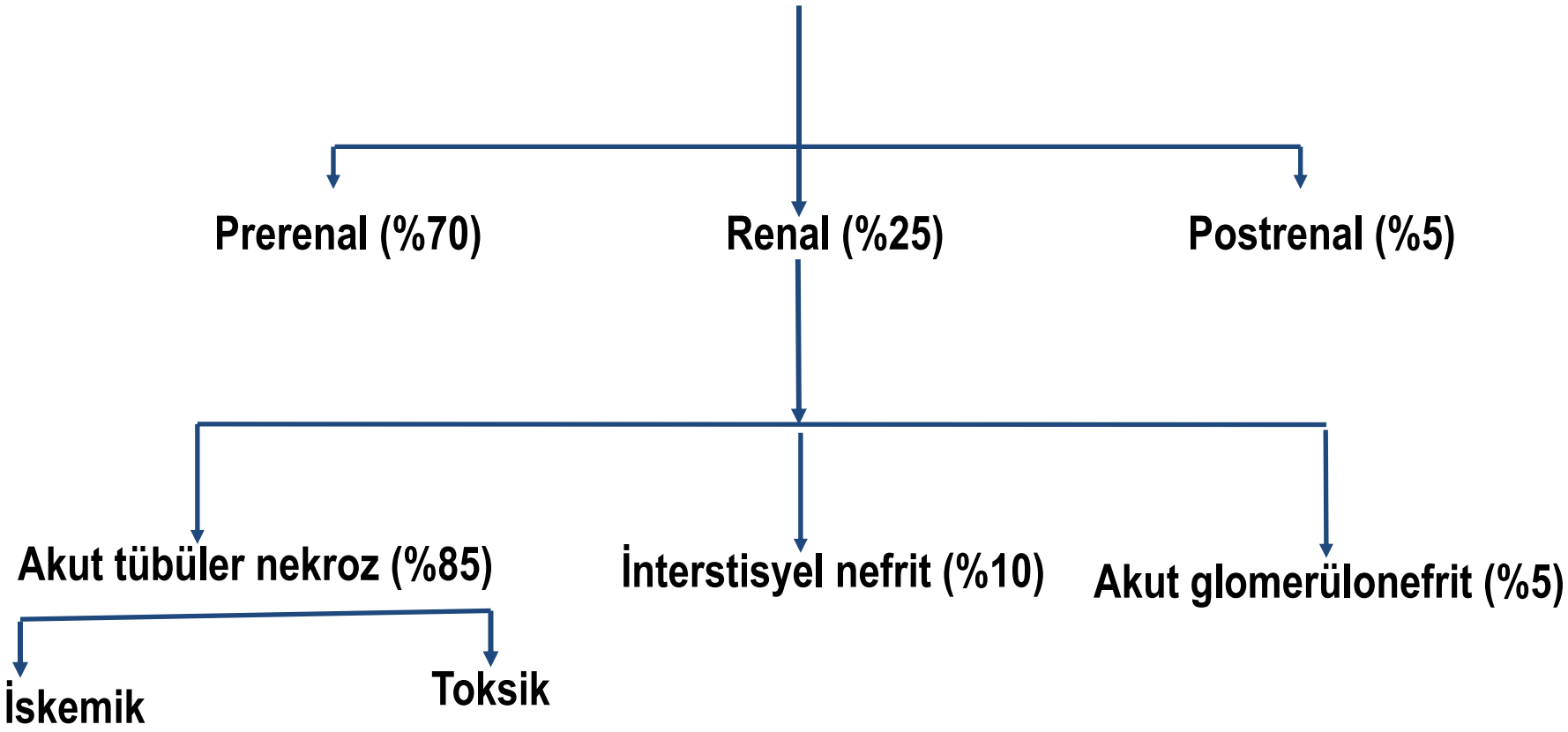
Evre 1: Serum Kr'de bazalin 1.5 - 2 kat artışı (veya ≥0.3 mg/dl artış)
İdrar çıkışı: 6-12 saat süre ile <0.5 ml/kg/saat

Evre 2: Serum Kr'de bazalin 2-3 kat artışı
İdrar çıkışı: 12-24 saat süre ile <0.5 ml/kg/saat

Evre 3: Serum Kr'de bazalin ≥ 3 kat artış (veya ≥ 4 mg/dl artış veya diyalize başlanması)
İdrar çıkışı: ≥24 saat süre ile <0.3 ml/kg/saat veya ≥12 saat anüri

- ABH çoğu zaman 3 hafta içinde geriler (ATN / ATİN) ve genellikle kronikleşmez
- 3 ayda Kr normalleşmemişse KBH geliştiği düşünlür
- Sadece platin grubu KT ilaçlarında düzelme daha geç olur
- Kalsinörin, aminoglikozidler, AmB ve kolistinde 3 hafta içinde düzelir

ABH-Etyoloji



Renal kaynaklı ABH'nın en sık nedeni akut tübüler nekroz'dur

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH): Tanısı

KBH tanımı:1) eGFR >90 ve ≥3 ay böbrekte anatomik bozukluğu olan
Albuminüri / USG'de Polikistik Böbrek Hastalığı
2) KBY: eGFR ≤60 mL/dk ve ≥3 ay

KBH'nın evreleri: National Kidney Foundation (NKF) sınıflaması
KBH ile KBY'ni birbirine karıştırma; KBH 5, KBY ise 3 evre

Evre	Tanımlama	GFR mL/dk/1.73 m2 ve Kr	Saptama, değerlendirme ve tedavi	Prevalans %
1	**Normal veya artmış GFR + İdrarda proteinüri**	>90 N	Tanı koy ve tedavi et (DM) Eşlik eden faktörleri düzel (HT) İlerlemeyi yavaşlat KVH'lar için riski azalt	2.8
2	**GFR'de hafif azalma**	60-90 N	İlerlemeyi belirle	2.8
3 3A 3B	**GFR'de orta azalma**	30-60 2 45-60 30-45	Komplikasyonları belirle ve tedavi ed	3.7
4	**GFR'de ciddi azalma**	15-29 4	**Nefroloğa gönder**	0.1
5	**Son dönem böbrek hastalığı**	<15 8	Replasman tedavisi	0.2

Stevens L, et al. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.

Kronik HIV enfeksiyonu: KBH Prevalansı

Ülkemiz de HIV (-) lerde KBH prevalansı (2010): %14

CREDİT çalışması: Süleymanlar G. Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1862–1871

HIV(+) lerde KBH prevalansı: %2.5-17

Milburn et al. Nephrol Dial Transplant 2017

Kronik Böbrek Hastalığı: Geleneksel risk faktörleri

1-DM: Artan epidemi (albuminürü arttıkça SDBY gitme hızlanır) (<1 gm/dl tut)
2-HT: Yaşlı nüfusla birlikte artmaktadır (HT varlığı SDBY gitmeyi hızlandırı)
3-Yaşlanma (>50Y) (Küresel ölçekte yaşlı nüfus artmaktadır)
4-Obezite: Bağımsız risk faktörüdür ve artmaktadır
5-Sigara
6-KVH
7-Nefrotoksik ilaçlar
8-Dislipidemi
9-Hiperürisemi
10-MS

Kronik Böbrek Hastalığı:Tetrat neden (en sık)
1-Diabetik nefropati: Kr 2 ise 2 yılda SDBY'ne gider
2-Hipertansif nefroskleroz
3-Kronik glomerülonefrit
4-Polikistik Böbrek Hastalığı:Kr 2 ise SDBY'ne yıllarca gitmez

Bazal Değerlendirme: Değerler patolojik çıkarsa 2 hafta içinde doğrulamak için tekrarla

- eGFR (CKD EPI)
- TİT (Proteinüri varsa ACR/PCR): Persistan proteinüri: 2 hf ara ile 2 ölçümde

HIV Medicine (2015), 16, 457–467

Kronik HIV enfeksiyonu: KBH risk faktörleri

Geleneksel risk faktörleri

+

HIV-ilişkili risk faktörleri

- **Düşük CD4 sayısı (<200) (AIDS)**
- **Yüksek viral yük (>100.000)**
- **IV ilaç kullanımı**
- **HCV /HBV infeksiyonu birlikteliği**
- **Afrika kökenli:APOL1 genetik varyantlar**
- **ART ilaçları ve tedavi süresi: TDF, PIs/r**
- **Nefrotoksik ilaç kullanımı: TMP-SMZ**

Campos P, et al. Clin Kidney J. 2016 Dec;9(6):772-781.

HIV'lilerde ART nin KBY geliştirme sıklığı

KBY (eGFR<60 ml/dk) geliştirme insidans her yıl TDF'de 1.14 dür

- TDF Tenofovir (HR 1.14 per year exposure)
- Atazanavir/r (HR 1.20 per year exposure)
- Lopinavir/r (HR 1.11 per year exposure)

Updated D:A:D Study 2016 *Mocroft et al* Lancet HIV 2016; 3: e23–32

.

	Hazard Ratio (95% CI)	P value
ATV/r	1.52 (1.14-2.03)	0.004
DRV/r	1.31 (0.94-1.81)	0.108
LPV/r	1.61 (1.1-2.6)	0.017
EFV	1	

Rockwood N, et al. Oral presentation IAS; 2011. Rome.

- Pls/r (ATV/r veya LPV/r) alanlarda KBY EFV e göre x1.5 daha fazla gelişmektedir
- TDF ~%1 PRT yapar

TDF alan hastalarda uzun-dönemli çalışmalar;

TDF alanlarda ~10 yılda olguların;
~%5 inde renal yan etkiler oluşur (%1 KBY)

Safety profile of TDF at Year 8

Adverse event, n (%)	Total (N=585)
Leading to study drug discontinuation	13 (2.2)
Deaths	12 (2.1)
Serious study drug-related adverse events	7 (1.2)
Grade 3 or 4 drug-related adverse events	6 (1.0)
Serum creatinine ≥0.5 mg/dL above baseline	13 (2.2)
Phosphate <2.0 mg/dL	10 (1.7)
Creatinine clearance <50 mL/min	6 (1.0)
Dose reduction, treatment interruption, or discontinuation for a renal event†	20 (3.4)
HCC events‡	14/641 (2.2)

- **KHB li hastalar da uzun süreli TDF kullanımda renal yan etkiler %2-8 olarak raporlanmıştır[1–3]**

1. Marcellin P, et al. AASLD 2014; Oral #229; 2. Fung S, et al. Gastroenterol 2014;146:980–8; 3. Fung S, et al. Hepatol 2015;62 (Suppl):1184–85A;
4. Gilead Sciences Europe Ltd. VIREAD (tenofovir disoproxil) SmPC, July 2017; Gilead Sciences VIREAD Swiss label, August 2018

†Dose reduction (n=18), temporary treatment interruption or drug discontinuation (n=1 each). ‡Cumulative 8-year total.
SmPC: summary of product characteristics; TFV: tenofovir

Klasik HIVAN (HIV-associated nephropathy):Tanı→Renal Bx

- Patogenez: Glomerul ve tübül epitel hücreleri HIV ile enfekte olmakta
- AIDS'lilerde görülür (CD4<200, HIV-RNA >4000, Afrikalı, Aile öyküsü)
- Hematürisiz albuminüri (Glomerülopati; podositopati)
- Genetik faktörlerden dolayı (APOL1 gen polimorfizmi) sıklığı bölgelere göre değişir
- Afrikan-Amerikalılarda x50 fazla
  (yüksek risk APOL1 genotip ile ilişkili=2 APOL1 risk allel taşıyıcısı)
- Batı Afrika da bu geni taşıyanların oranı ~%50
- Bu geni taşıyanlarda ömür boyu FSGS riski %5, HIV (+) ise bu oran %50
- ART ile HIVAN yüzdesi azalmıştır; çünkü hastalar AIDS olmuyor
- HIVAN hızla SDBY ilerler
- HIV sayısı arttığı için yıllık HIVAN sayısı da artmaktadır (~1000 olgu/yıl)
- Klinik: Nefrotik sendrom (ödem olmaması da karekteristiktir)

Klasik HIVAN (HIV-associated nephropathy): Tedavi

1-TDF siz ART hemen başlanmalıdır (PI/r; 3. seçenek olarak)

2-RAAS blokerleri: Proteinüri ve/veya hipertansiyon varsa

3-KS: ?

3-Nefrotoksik ilaçlardan kaçın

4-KBH'nın klasik risk faktörleriyle mücadele

5-Prognoz:

Hemen ART başlanmasına karşın çoğunda birkaç yılda SDBY gelişir

HD ünitelerinde izolasyon önerilmez

Tx yapılır (HIV pozitif donör uygundur)

FSGS:Anlamı
Glomerulların <%50 tutulacak
Tutulan glomerullarında tümü değil bir segmenti etkilecek
Glomerulların > %50 tutulmuşsa diffüz GN olur

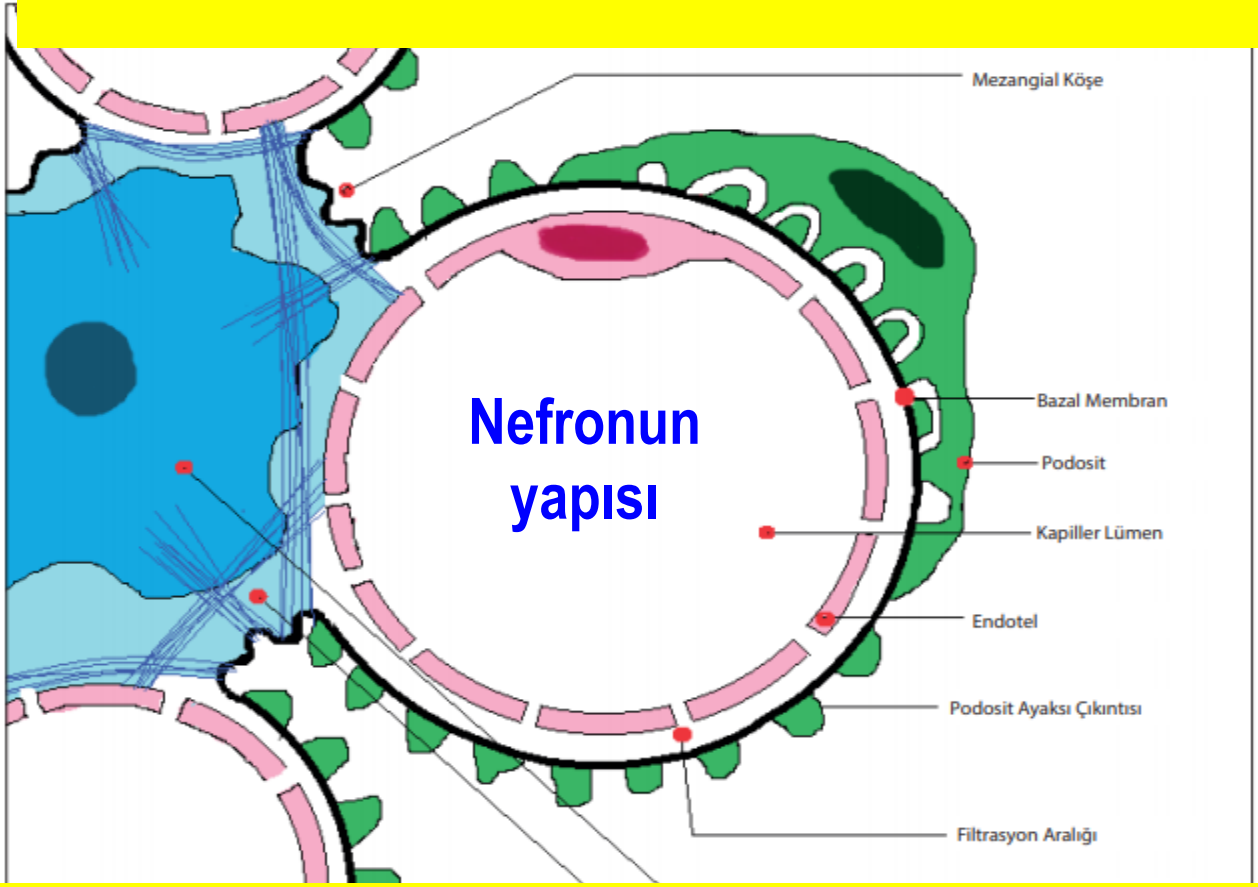
Kollapsing glomerulopati (Klasik HIVAN): Patogenez

HIV ile enfekte olan podositlerde hiperplazi ve hipertrofi gelişir

Glomerul bazal mebranın çökmesiyle kapiller lümenleri tıkanır

Psödokresent oluşur

Mikrokistik tübüler dilatasyon + İnterstisyel inflamasyon da eşlik eder



Podosit:

Bowman kapsülünün visseral epitel hücrelerine podosit adı verilir

Podosit ayakçıkları bazal membrana oturur

HIVICK:HIV Immün Complex Kidney disease

1-Renal Bx: MPGN'dir

Bazal membranda "kupa içinde top" reaksiyonu ile karakterize

2-HIV Böbrek Bx serilerinde en sık görülen patoloji olmaya başladı

3-Neden arttığı bilinmiyor

4-HIV kohortlarında hem ABH hem KBH gelişimi ile ilişkilidir

Tedavi: TDF içermiyen ART hemen başlanmalıdır
İmmünsüpressif tedavi faydalı olabilir

ARV-ilişkili Nefrotoksisite: Yeni ilaçlar nefrotoksik değil

ABH / KBH
TDF ve PIs/r ile birlikte verilince bu olasılık artar

ATİN
PIs/r: İndinavir (1996), Lopinavir (2001), Atazanavir (2005)
Kristalüri (nefrolitiyazis) ve ATİN (Akut tübüler hasar)

TDF: Proksimal tübülopati'den Fankoni sendromuna kadar
Kesme endikasyonu oluşturan tübülopati oranı %1

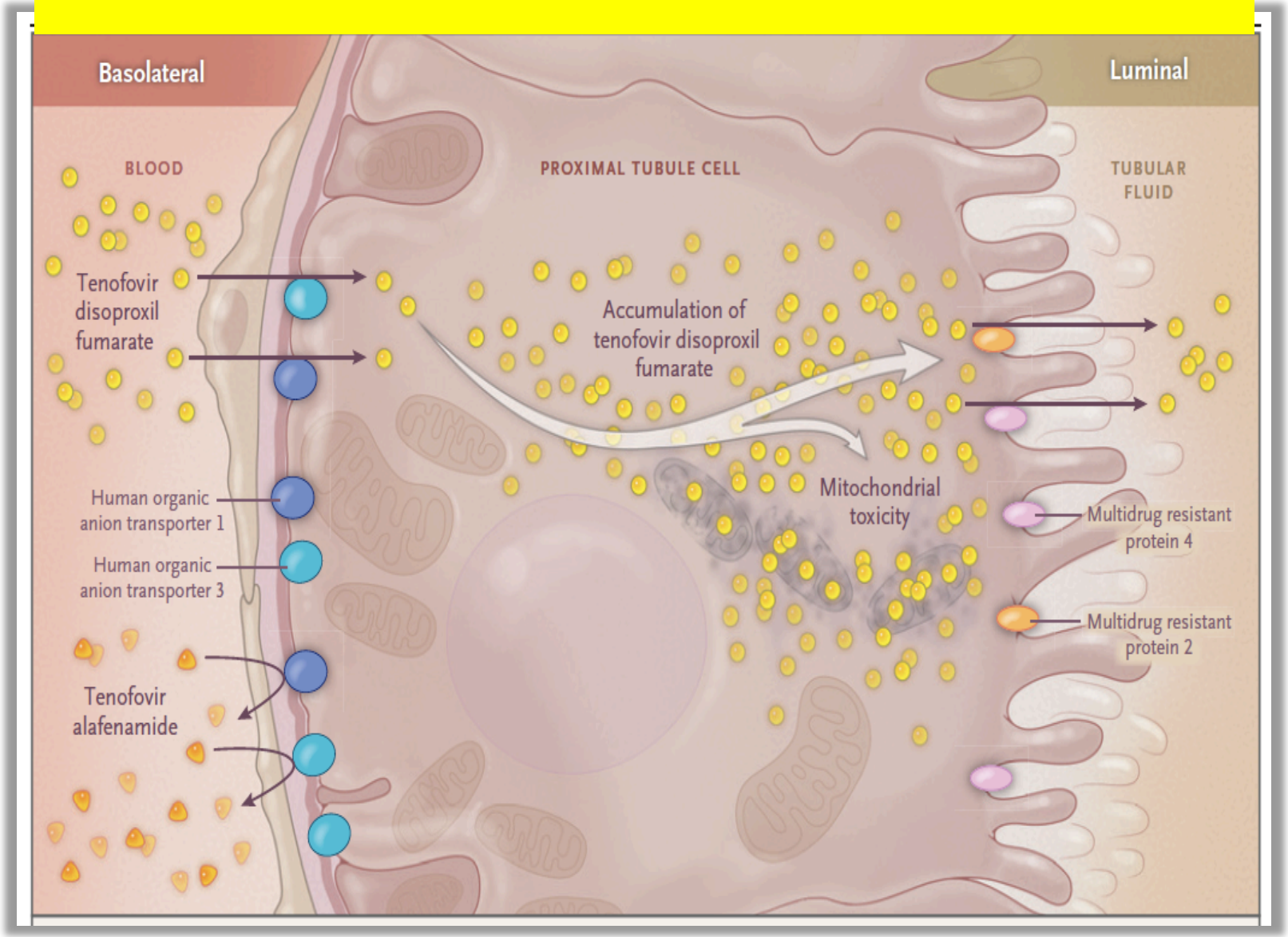
INSTI:

Campos P, et al.
Clin Kidney J. 2016 Dec;9(6):772-781.

Nefrotoksisite yok
KBY de doz ayarlaması yok
EVG: CYP3A4 ve UGT1A1 ile metabolize olur
RTG / DTG / BIC UGT1A1 ile metabolize olur
Cobi: CYP3A4 ün güçlü inhibitörüdür / Cobi bir pharmaco-enhancer dir
Kr prok tübüler sek azaltır ve geçici Kr yükselmesi yapar / Klinik önemi yok
TDF proksimal tübülopati ve AKI den ayrılmalıdır

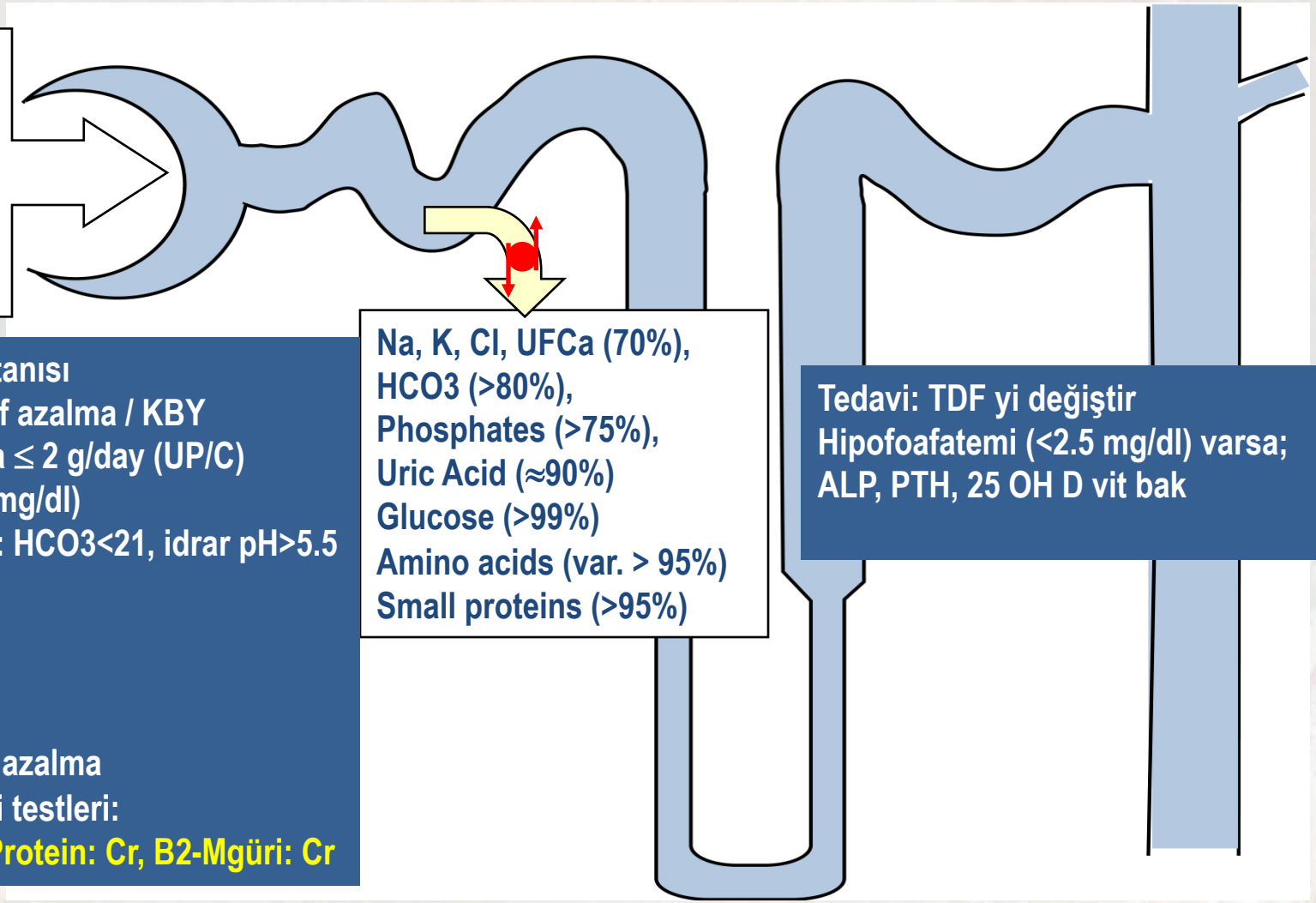
TDF: Proksimal tübüler hasar mekanizması

- TDF Proksimal tübül hücrelerinde birikir ve mitokondriyal hasar yapar
- TAF ise birikmez



N Engl J Med 2017

Ne zaman Fanconi sendromu düşünelim ?



Prosimal tübülopati tanısı

1-eGFR de progressif azalma / KBY
2-Tübüler proteinuria ≤ 2 g/day (UP/C)
3-Hipofosfatemi (<2 mg/dl)
4-Asidoz (Tip 2 RTA): HCO3<21, idrar pH>5.5
6-Glukozüri
7-Hipopotasemi
8-Aminoasidüri
9-Hipoürisemi
10-Kronikse KMY'da azalma
11-Tübüler proteinüri testleri:
Retinol Binding Protein: Cr, B2-Mgüri: Cr

The information portrayed on this slide is attributed to presenter's expert opinion

ARV ilaçlar ve KBY: Doz ayarlaması (eGFR <50 ise)

- NRTI: Tümünde doz ayarlaması var (ABC dışında)
- NNTRI: Tümünde doz ayarlaması yok
- PI/r veya c : Tümünde doz ayarlaması yok / Tümünde nefrotoksiste var
- INSTI: Tümünde doz ayarlaması yok / Tümünde nefrotoksisite yok
- Giriş inhibitörleri (maravirok, enfuvirtid): Tümünde doz ayarlaması yok

- EVG/c /Emtrisitabin/TDF (Stribild 150/150/200/300 mg tb): eGFR <70 ise verme

- EVG/c/Emtrisitabin/TAF (Genvoya 150/150/200/10 mg tb): eGFR <30 ise verme

- Abakavir/Lamivudin/Dolutegravir (Triumeq 600/300/50 mg tb): eGFR <50 ise verme

- Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide: Biktarvy tb:eGFR <30 ise verme

KBH: Korunma / Progresyonu azaltma

Risk faktörleriye mücadele edilmelidir

1-Yaş >50
2-Obezite
3-HT
4-DM
5-Sigara
6-KVH
7-Nefrotoksik ilaçlar
8-Dislipidemi:
9-Hiperürisemi
10-MS

+

Kronik HIV li hastaların uygun yönetimi
1-Viral yükün baskılanması
2-Nefrotoksik olmayan ARV ilaçların seçimi

İmmüno-virolojik kontrol ABH ve KBH riskini azaltmaktadır

The information portrayed on this slide is attributed to presenter's expert opinion

KBH'da SDBY'ne gidişi azaltan ve kanıt düzeyi I olan faktörler (Primer hastalığından bağımsız)

1-HT: Tedavi edlimez ise yıllık GFR kaybı 10 ml/dk (Hedef 130/85)
2-ACEİ/ARB kullanımı
Düşük doz başla: 14.gün Kr ve K bak (≥%30 ise kes) (K=5.5-5.9)
TA'na göre doz arttır ve 14.gün yine Kr ve K baktır
3-Proteinüri kontrolü: Albuminüri <1 gm/gün indir
4-Protein alımı kontrolü:
0.8 gm/kg/gün (normal toplumda 1 gm ve yaşlılarda 1.5)
Bitkisel protein ağırlıkta olmalıdır

KBY'de tedavide hedef değerler

1-LDL <100
2-A1C <7
3-Fosfor <5.5
4-Kalsiyum: Alt sınırda tutulmalı (8-8.5 mg/dL)
5-Hgb: ≤11 (Fe eksikliğini biz tedavi edeceğiz; EPO Nefrolog)
Hepsidin: Kc de yapılır ve duodenumdan Fe emilimini engeller
Ayrıca makrofajlarda bulunan Fe'in salınıp kullanımını engeller
KBY'de GFR <60 indikçe hepsidin artar ve anemi derinleşir
TSAT <%20 ve Ferritin <100 ise; İV ferrik karboksimaltoz
1000 mg İV Fe ver ve 1 ay sonra TSAT >%20 ve ferritin >100 ise
Hgb düzelmediyse EPO verilmelidir (Nefrolog verecek)
6- eGFR ≤30 olana kadar D vitamini replamanı bize ait (30-50 arasında tut)
Tedavi ve profilaksi KBH olmıyanlar gibi (aktif D vi Nefroloğa ait)
7-Fosfor: 2.5-5.5 arasında tutulmalıdır: KBH Evre 4'defosfat artar (öncesi N)
Fosfat yönetimi Nefroloğun

Yüksek dönüşümlü kemik hastalığı (Osteitis fibroza)

KBH Evre 4'de fosfat artar (öncesi N)

Fosfat yönetimi Nefroloğundur
1.25(OH)2 D azalır ve Ca ↓, Sekonder hiperparatroidi PTH ↑
Sekonder hiperparatroidi sonucu yüksek dönüşümlü kemik hastalığı (osteitis fibroza)
Fosfor yükseldikçe vasküler ve ekstravasküle kalsifikasyonlar olur
Tanı:
Kemik Bx altın standart (rutinde yapılmaz) / DXA önerilmez
Ca, P ve PTH (>600) sonucuna göre kara verilir
Tedavi:
Fosfor: 2.5-5.5 arasında tutulmalıdır
Normokalsemi sağlanmalıdır (8-8.5 arası) (alt sınırda tutulur)
Ca <1500 mg/gün
Fosfat:800-1000 mg/gün
Metabolik asidoz tedavi edilir (Hedef HCO3 =22)

Hiperfosfatemi yönetimi

1-Fosfat kısıtlayıcı diyet:
- Fosfat en fazla hayvansal proteinde var
- Bitkisel protein alınmalı
- İşlenmiş yiyecekler (et ve et ürünleri) / Cola / Kahve / Kuru yemiş kaldır
- Süt ve süt ürünleri: Kısmen azalt (Kaşar da fazla)

2-Fosfat bağlayıcılar:

En iyisi Lantanyum >Aliminyum > Kalsiyum astat > Sevelan

Aliminyum: 1 aydan fazla kullanma (artık kullanılmıyor)

Anti-fosfat: Kalsiyum karbonat ve Kalsiyum asetat

HIV hastasında HT ve Tedavi ile Hedef KB değerleri

- **Doktor ölçümü:> 140 / 90 mmHg**
- **Ev veya Ambulatuar KB ölçümü > 135/85 mmHg**

Evre	SKB	DKB
Evre 1 HT	140-160	90-100
Evre 2 HT	160-180	100-110
Evre 3 HT	≥180	≥110

Hedef değerler

1-KVH veya

2-KBY (evre ≥ 4) veya

3-T2DM (komplike)

Tedavi ile hedef KB değeri

Yaş 18-65: SKB <130

Yaş ≥65: SKB <140

Önerilen HT ilaçları

1-ACEİ: Perindopril, Ramipril, Lisinopril

2-ARB: Kandesartan, Losartan

3-KKB: Amlodipin

4-Diüretikler: İndapamit, HKT

EACS-2019

HIV'li hastalarda nefrotoksik ilaçlarında ne zaman kaçınalım ?

Nefrotoksik ilaçlar: TDF, PIs (İndinavir, Atazanavir, Lopinavir)

- ABH veya KBH varsa
  (eGFR <70 veya sAlbuminüri >300 veya sProteinüri >500)
- Yaş >65 ise

- Dolutegravir veya Ritonavir veya Cobicistat kullanalarda
- eGFR ~10 ml/dk (5-20) düşük çıkabilir; bu durum bilinmelidir
- Mümkünse sAlbuminüri veya sProteinüri bakılmalıdır
- Bakılamıyorsa TİT ve Kr, P bakmak yeterlidir
- Stabil hastalarda yılda bir
- TDF veya PIs alanlarda 6 ayda bir Kr,P, TİT ve eGFR bakılmalıdır

İlginiz için teşekkürler

Kronik Böbrek Hastalığı: İzleme sıklığı

Düşük Risk
eGFR > 60 ml/dak/1.73 m2
sAlbuminüri < 30 mg/g
sProteinüri < 150 mg/g

12 ayda bir değerlendir

eGFR > 60 ml/dak/1.73 m2
sAlbuminüri < 300 mg/g
sProteinüri < 500 mg/g

6 ayda bir değerlendir

eGFR <60 ml/dak/1.73 m2
sAlbuminüri < 30 mg/g
sProteinüri < 150 mg/g

3 ayda bir değerlendir

Nefroloğa gönder

1-eGFR'den bağımsız olarak
sAlbuminüri >300 mg/g veya
sProteinüri >500 mg/g
2-eGFR <60 ml/dk (KBY gelişmiş olanlarda)
sAlbuminüri >30 mg/g
sProteinüri >150 mg/g
3-eGFR <30 ml/dk ise (koşulsuz)
4-TİT'de albuminüri + Hematüri birlikte varsa
5-Fankoni sendromu varsa
6-ABH gelişmiş ise

HIV Medicine (2015), 16, 457–467

Kronik HIV enfeksiyonu: Osteoporoz

Prof Dr Ali MERT

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD / Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

(3-2019)

HIV de osteoporoz taraması

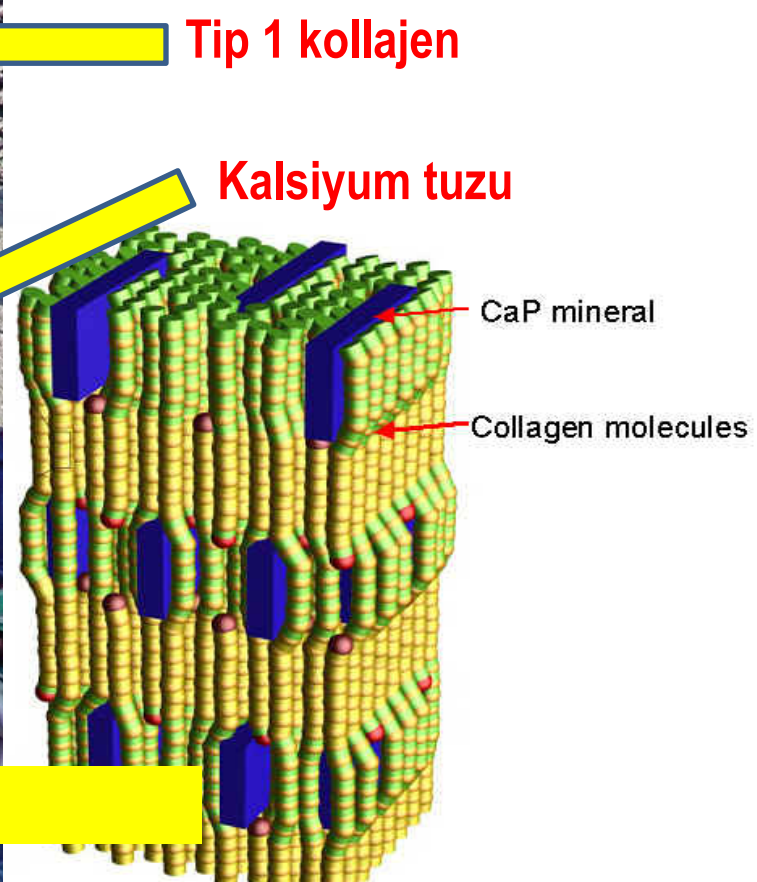
- Kemik yapısı ve Tanımlamalar
- Epidemiyoloji
- HIV de OP patogenezi
  - HIV den kemik kaybı
  - ART den kemik kaybı
- Tarama önerileri ve Tanı
- Tedavi ve İzleme
- Korunma

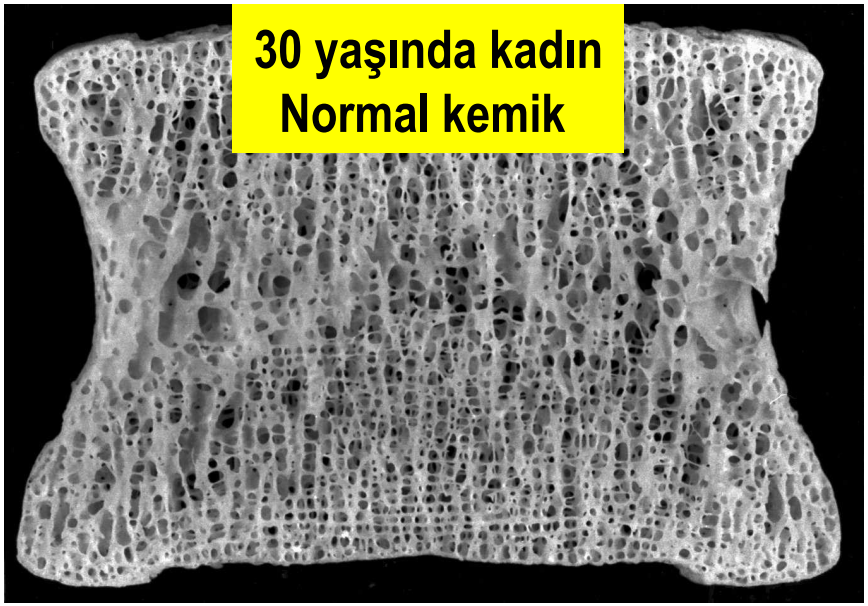
Kemik yapısı

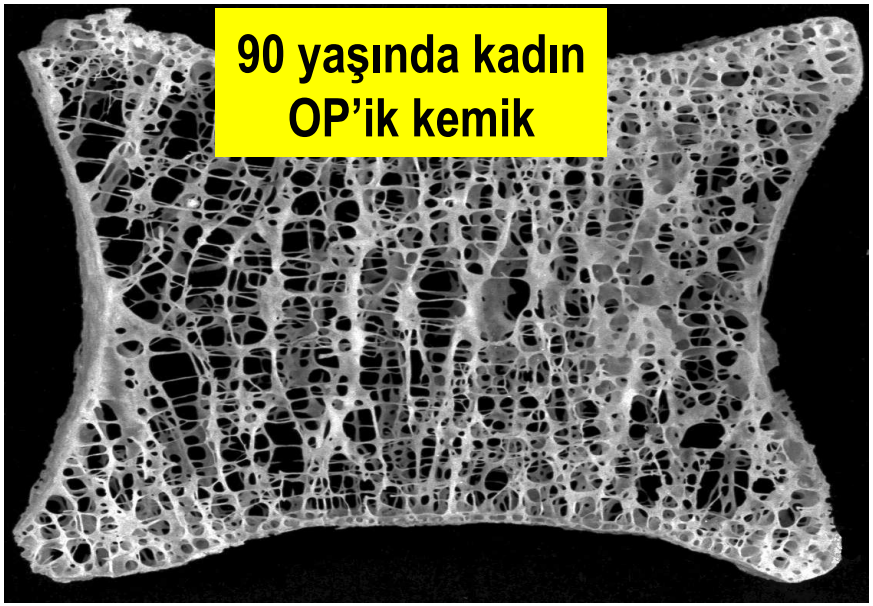
Oranik madde olan tip I kollajenden (%90) oluşan ağın
İnorganik kalsiyum tuzlarıyla mineralizasyonu sonucu oluşur (mineralize bağ dokusu)
Kemik; sürekli bir yapım (osteoblast) ve yıkım (osteoklast) süreci içerisindedir
≤30 kadar yapım, sonrasında yıkım ön plandadır
İnorganik madde temel olarak hidroksiapatit [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] kristalinden oluşur
Kemik; Vücut kalsiyumunun %99, fosfatın %90 ve magnezyumun %50'ini ihtiva eder.

Kemik yapısı: Tip 1 kollajen + Kalsiyum tuzu

Kalsiyum tuzu: Hidroksiapatit [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] kristali




30 yaşında kadın
Normal kemik


90 yaşında kadın
OP'ik kemik

Tanımlamalar

- **T-skoru**: Hastanın KMY ölçümünün genç popülasyonun KMY ortalaması ile karşılaştırma sonucu elde edilen standart deviasyon (SD)

- **Z-skoru**: Hastanın KMY ölçümünün kendi yaş grubunun KMY ortalaması ile karşılaştırma sonucu elde edilen standart deviasyon (SD)

- **Osteoporoz**: Kemikte yapım-yıkım dengesinin yıkım lehine bozulması
- **Osteopeni:** Kemikte yapım-yıkım dengesinin yıkım lehine bozulması
- **Osteomalazi** (erişkinde): Minerilizasyon yetersizliği
- **Raşitizm** (çocukta):Minerilizasyon yetersziliği
- **FRAX** (WHO Fracture Risk Assessment Tool): Kırık riskini öngörmede kullanılır
- **Frajilite fraktürü**: Sandelyeden düşmeyle oluşan kırık
- **KMY (BMD)**: Kemik yoğunluğu / Kemik alanı (veya volümü) …..mg/cm2
- **DXA:** Dual X-ray Absorptiometry

HIV de osteoporoz taraması

- Kemik yapısı ve Tanımlamalar
- Epidemiyoloji
- HIV de OP patogenezi
  - HIV den kemik kaybı
  - ART den kemik kaybı
- Tarama önerileri ve Tanı
- Tedavi ve İzleme
- Korunma

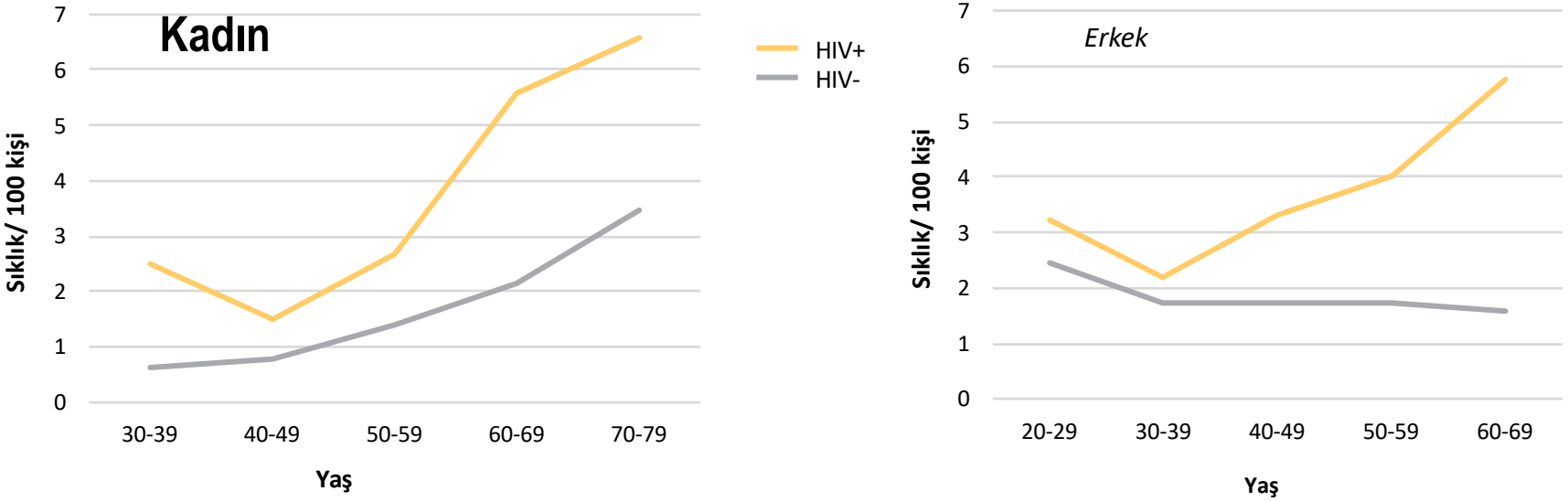
OSTEOPOROZ (OP) : Küresel pandemi

- Küresel ölçekte en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır
- Gelişmiş ülkelerde postmenopozal kadınlarda OP prevalansı ~%30
- Kronik HIV enfeksiyonlularda OP eşleştirilmiş normal topluma göre;
  Daha erken yaşta görülmeye başlar ve
  Daha sık görülür
- Ana neden;
  'Kronik düşük düzeyli doğal immünsistem aktivasyonu' ve
  TDF

- Kadınlarda OP'ik yıllık kalça kırığı insidansı: ~500 (100-600) /100.000
- Kadınlarda OP'ik yıllık vertabra kırığı insidansı: ~1000 (100-1400) /100.000
- HIV enfeksiyonlularda ise OP prevalansı ~%15 (HIV ve ART)
- Küresel ölçekte kadınlarda yıllık kalça kırığı insidansı: ~500/100,000 (TEP kadar)
- Vertabral kırık hızı > Kalça kırığı insidansı
- Türkiye'de 2010'da >50 Y FRAX kırık riski hesaplama çalışmasında;
  Kadınların ~% 14 / Erkeklerin ~% 7'sinde yüksek kırık riski saptanmıştır

HIV (+) hastalarda kemik kaybı ve kırık riski artmıştır

8.525 HIV pozitif hasta ve 2.208.792 HIV negatif kişi arasında, cinsiyete göre kemik kırığı insidansı, 1996–2008[2]



- **HIV (+) lerde , HIV (-) 'lere göre;**

  Osteopeni riski 6.4 kat

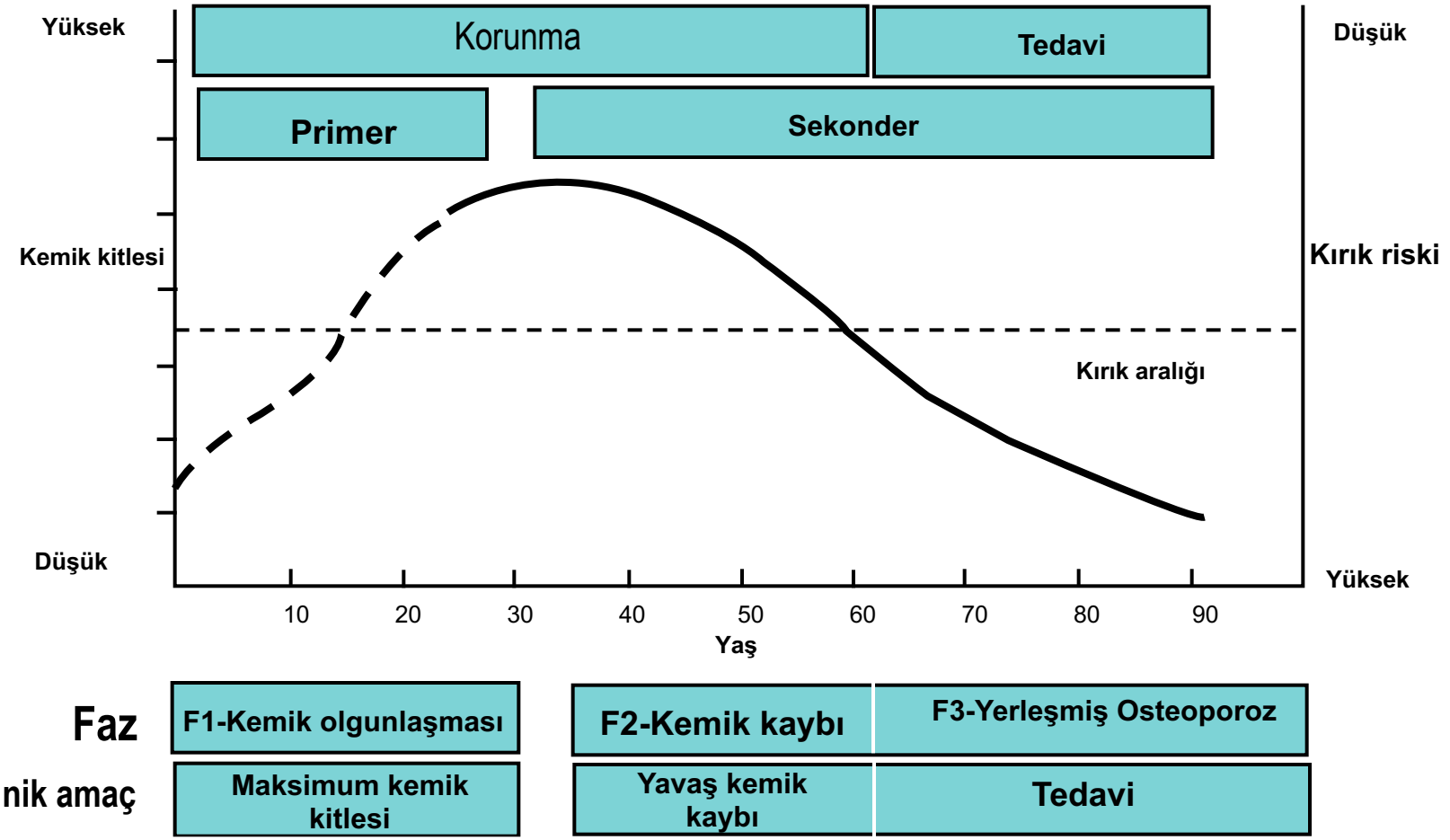
  Osteoporoz riski 3.7 kat daha yüksektir[1]

  OP'tik kalça kırığı riski 5 kat artmıştır

1. Brown TT et al. AIDS 2006;20:2165–2174; 2. Triant VA et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(9):3499–3504
3. Guerri-Fernandez R et al. J Bone Miner Res 2013;28(6):1259–1263;
4. Taras J et al. Patient Prefer Adherence 2014;8:1311–1316; 5. Mora S et al. AIDS 2001;15(14):1823–1829

KMY'da yaşlanmayla azalma

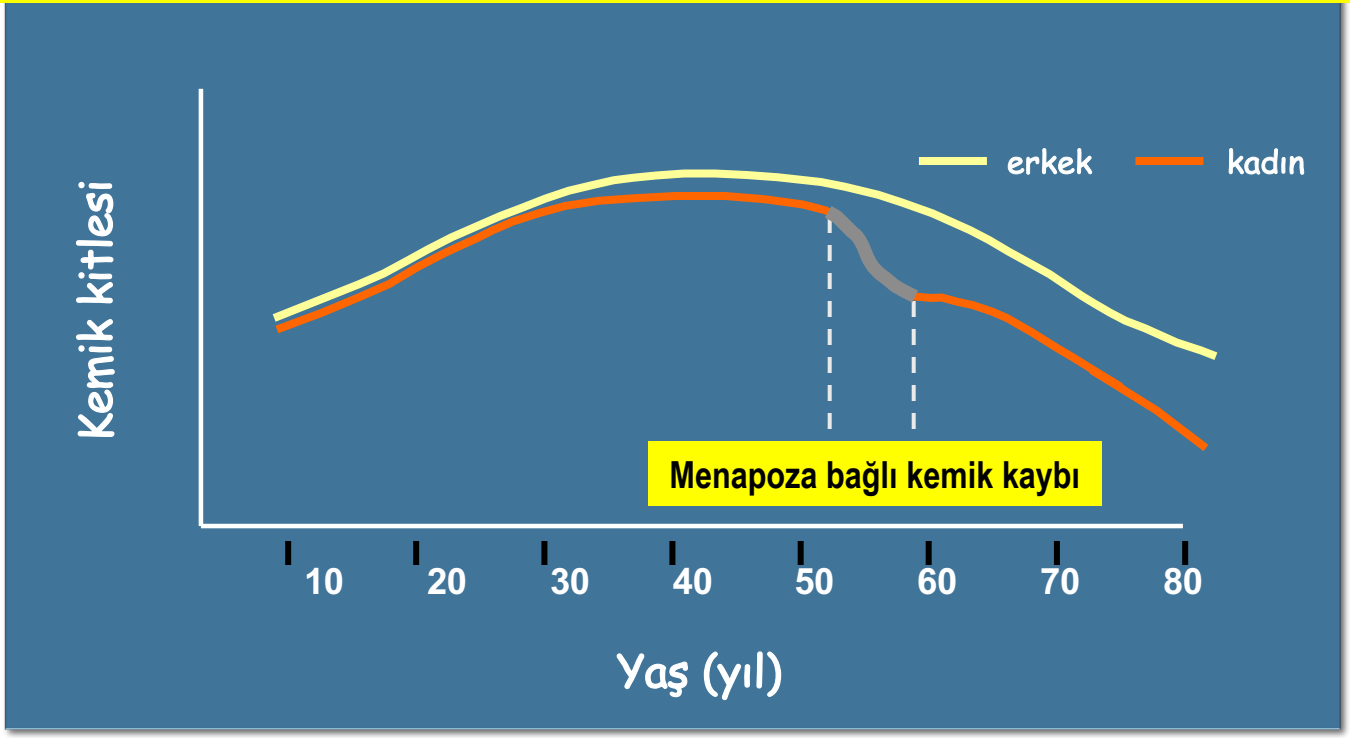
KMY (…? mg/cm2): Yıllık ≤ %2 kayıp fizyolojik
Yıllık ≥%3 kayıp patolojik



Wasnich RD, et al. *Osteoporosis: Critique and Practicum*. Honolulu, Banyan Press. 1989;179

Kemik kitlesi izlemi

Menapoz sonrası erken dönemde(ilk 10 yıl) kemik kitlesinin %20 si kaybolur



FinkelsteinRiggs BL, Melton LJ III. *N Engl J Med.* 1986;314:1676-86.

OSTEOPOROZ (OP): Küresel epidemi

1-Türkiye'de 2010 da yapılan Fracturk çalışmasında OP sıklığı: >50Y K %13, E %7.5

2-OP'lu K'ın ~%50'sinde ve OP'lu E'ise %30'unda OP'ik kırık gelişecektir (yaşam boyu)

3-Kalça kırığı olanlarda mortalite, kırık sonrası 2 yıl içinde %20'dir

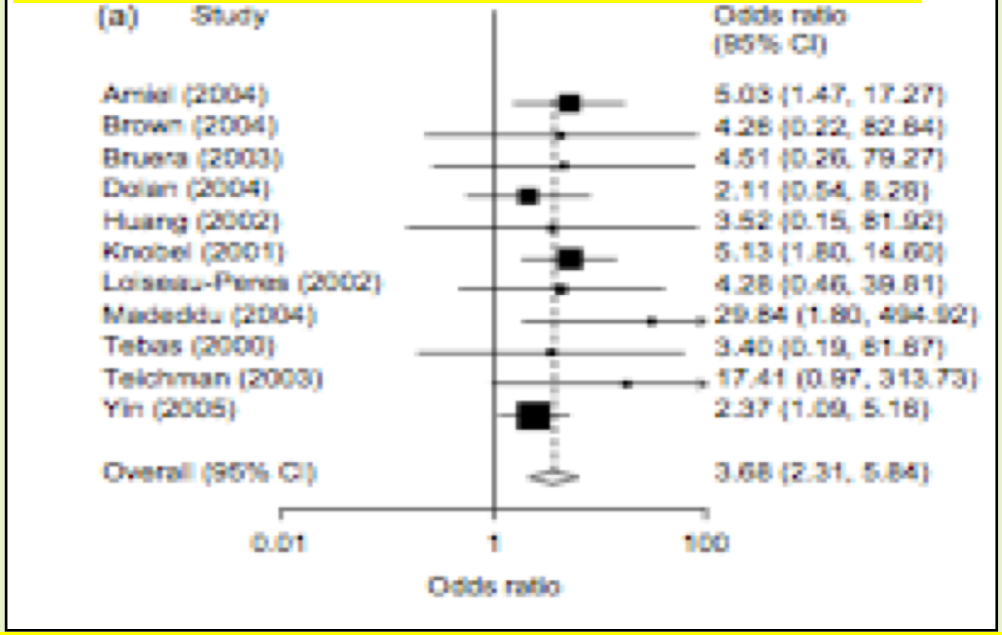
Age (years)	Men				Women			
	N	Mean	SD	OP (%)	*N*	Mean	SD	OP (%)
50–54	122	0.97	0.18	3.3	200	0.92	0.13	4.0
55–59	183	0.93	0.17	6.0	178	0.88	0.13	3.9
60–64	164	0.93	0.13	3.0	184	0.85	0.13	9.2
65–69	147	0.92	0.14	4.8	148	0.83	0.11	9.5
70–74	139	0.87	0.14	9.4	127	0.79	0.12	18.1
75–79	113	0.85	0.14	12.4	115	0.75	0.14	32.2
80+	76	0.82	0.16	22.4	69	0.74	0.12	37.7
50+	944	0.90	0.16	7.5	1,021	0.84	0.14	12.9

Tuzun S. Osteoporos Int 2012; 23:949–955

Epidemiyoloji

- Brown et al AIDS 2006: 11 cross-sectional çalışmanın meta analizi
  - 30-40 Y HIV (+) erkeklerin→ ~%70 osteopeni, %15 osteoporoz
  - OR (HIV+/HIV-): Osteopeni için 6.4; Osteoporoz için 3.7

Forest Plot: Orman Grafiği (Meta-analiz)



Odds ratio (OR): Prevalans çalışmalarıyla hesaplanır
Cross-sectional çalışma(kesitsel çalışma): Prevalans verir
Vaka-kontrol çalışması: İnsidans verir
RR: İnsidans çalışmalarıyla hesaplanır
Türkiye YBÜ de anlık enfeksiyon hızını belirlemek cross-sectional çalışma (prevalans çalışması)

HIV de osteoporoz taraması

- Kemik yapısı ve Tanımlamalar
- Epidemiyoloji
- HIV de OP patogenezi
  - HIV den kemik kaybı
  - ART den kemik kaybı
- Tarama önerileri ve Tanı
- Tedavi ve İzleme
- Korunma

Kemik yapım ve yıkımının fizyolojisi

KMY'da fizyolojik artma zirve yaşı: ≤30Y (25-30)

Bu yaşa kadar osteoblastik aktivite öndedir

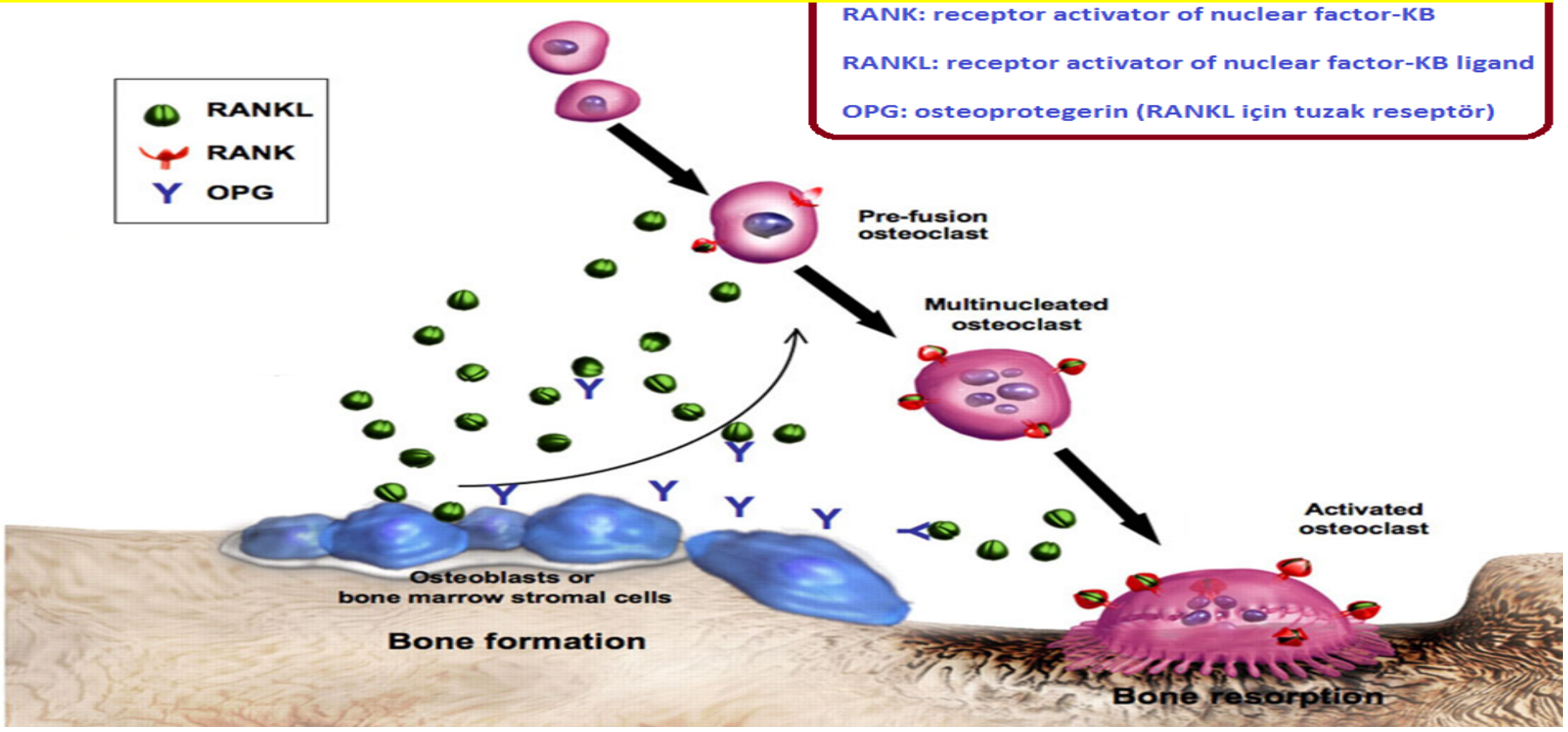
KMY da yıllık ≤%2 lik kayıplar fizyolojiktir

Osteoblastlar→ Osteoklastik aktiviteyi düzenliyen 3 önemli protein yapar

RANK: Osteoklasta bağlanır

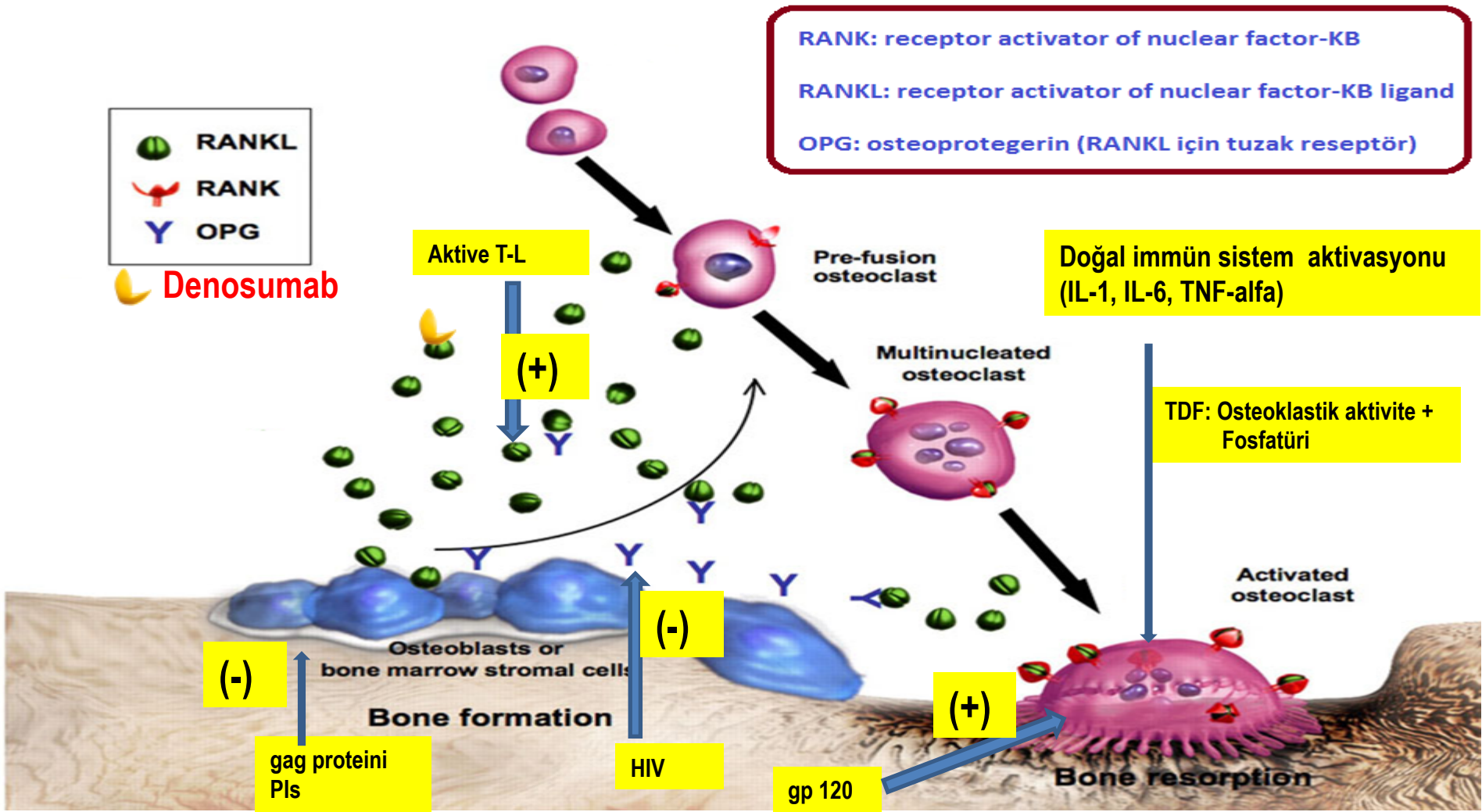
RANKL: RANK'a bağlanır ve osteoklastik aktiviteyi arttırır

OPG: RANKL'a bağlanarak osteoklastik aktiviteyi frenler



Patogenez: HIV ve TDF'nin OP yapması

Denosumab→ OPG gibi RANKL 'a bağlanır yani OPG görevi görür
Osteoklastların oluşumunu, fonksiyonunu engeller ve ömrünü kısaltır



HIV de osteoporoz taraması

- Kemik yapısı ve Tanımlamalar
- Epidemiyoloji
- HIV de OP patogenezi
  - HIV den kemik kaybı
  - ART den kemik kaybı
- Tarama önerileri ve Tanı
- Tedavi ve İzleme
- Korunma

OP Tarama önerileri

I- K > 65 Y ve E > 70 (Risk olmasa da yaşa bağlı tarama)

II-Post-menopozal K veya > 50 Y E (Riske bağlı tarama)

+

OP da geleneksel risk faktörlerinden ≥1 varsa

1-Ailede (1.derece) kalça kırığı öyküsünün olması (bana uyar)
2-Zayıflık (VKI <19 kg/m2)
3-Vitamin D eksikliği (gel de işin içinde çık)
4-Sigara içme: Erişkin dönemi boyunca sigara içenlerde KMY %10 azalıyor
5-Hareketsizlik
6-Basit travmayla (sandelyeden düşme) kırık oluşum öyküsü
7-Fazla alkol tüketimi (≥3 Ü=30 gr etanol) /gün
8-KS (Pred ≥5 mg/gün ≥3 ay)

III-Sekonder OP yapan hastalıklar (yaş önemsiz) : FRAX 'da kullan

Hiperparatroidizm / Hipertroidizm / Malabsorbsiyon S / Hipogonadizm /Siroz /KOAH

OP 'da geleneksel olmıyan risk faktörleri ?

1-PPI >1 yıl (postmenopozal K) (Erkek değil)
2-Kronik HIV enfeksiyonu (yaş önemli)
3-Kronik HBV enfeksiyonu (yaş önemli)

DXA yaptıramıyorsan FRAX kullan

OP Tarama önerileri

Prenizolon: ≥5 mg/gün ≥3 ay (OP için başka risk faktörü yok)

I-Premenopozal kadınlarda: KS OP'u nadirdir
- OP'dan korunma yaklaşımı (D vitamini ve Ca alınması)
- Gebelerde OP ilaçlarının fetüs için güvenirliği tam bilinmiyor
- Bu nedenle gebe kalma ihtimali olanlara verme
- OP ialçaları kemikte uzun süre kalıyor

II-<50 Y Erkeklerde: KS OP'u nadirdir
- OP için başka risk faktörü yoksa
- DXA yaptırmaya gerek yok
- OP'dan korunma yaklaşımı (D vitamini ve Ca alınması)

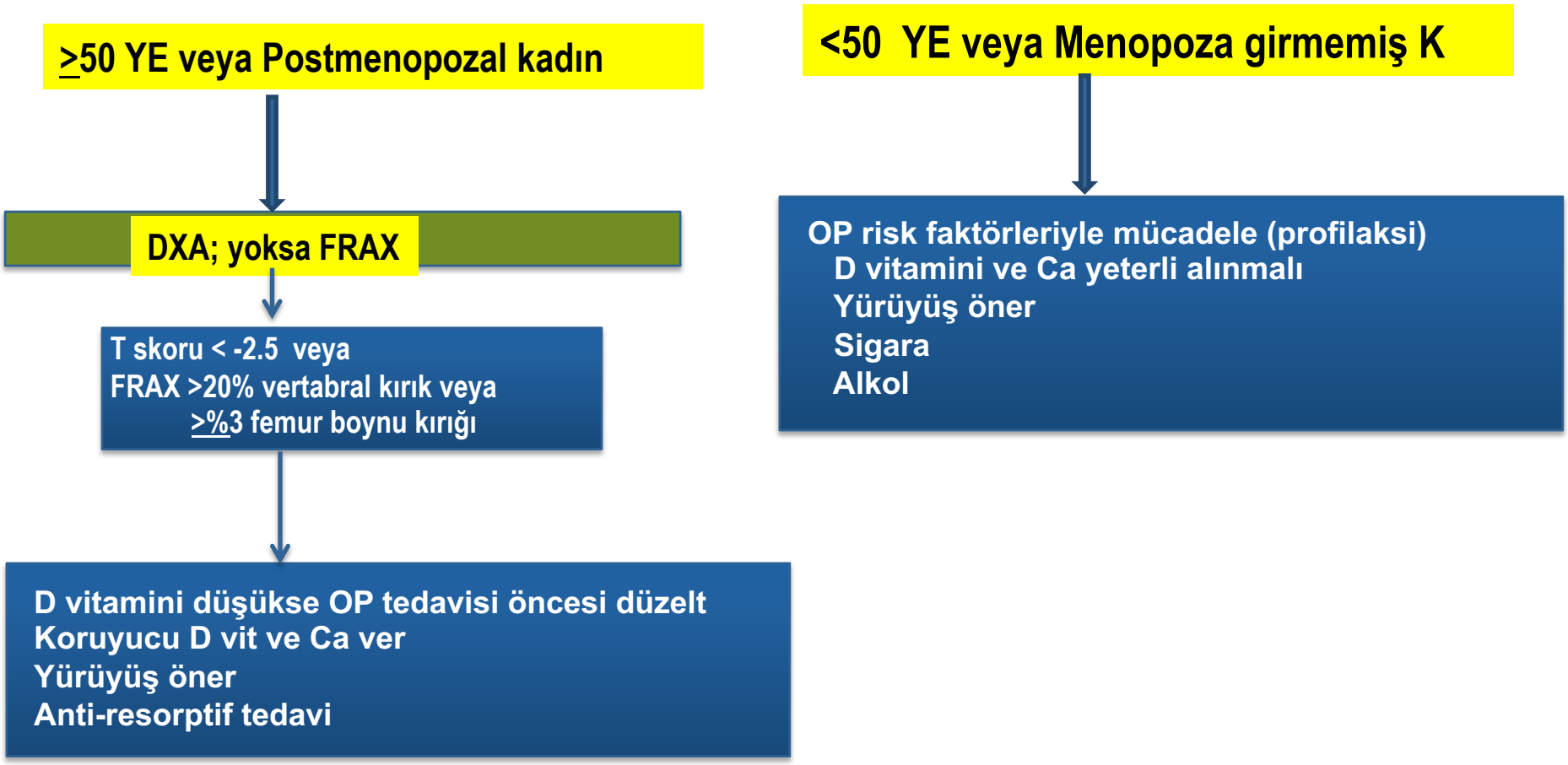
III-Postmenopozal K ve >50 Y E lerde ise
- Başta DXA yaptır; N ise yılda bir yaptır (yıllarca KS alanlarda)
- Oteopeni veya OP varsa tedavi başla

HIV hastalarında DXA endikasyonları (≥1 risk varsa)

1-Post-menopozal K veya ≥50 Y E
2-40-50 Y arası: FRAX'a göre majör kırık riski olanlar
3-Basit travmayla (sandelyeden düşme) kemik kırığı öyküsü
4-Klinik hipogonadizimli
5-KS (Pred ≥5 mg/gün ≥3 ay)

EACS-2019

HIV (+) lerde OP tarama önerileri (DXA ve/veya FRAX)



Brown TT, et.al. Clin Infect Dis, January 21, 2015

EACS 2018

OP: Tanı yöntemleri

DXA (Dual x-ray absorpsiometri): T veya Z skoru OP tanısı için

BMD (KMY): Tedavi takibi için (KMY:…mg/cm^2 değeri ile izlenir)

Dorsal vertebraların yan grafisi

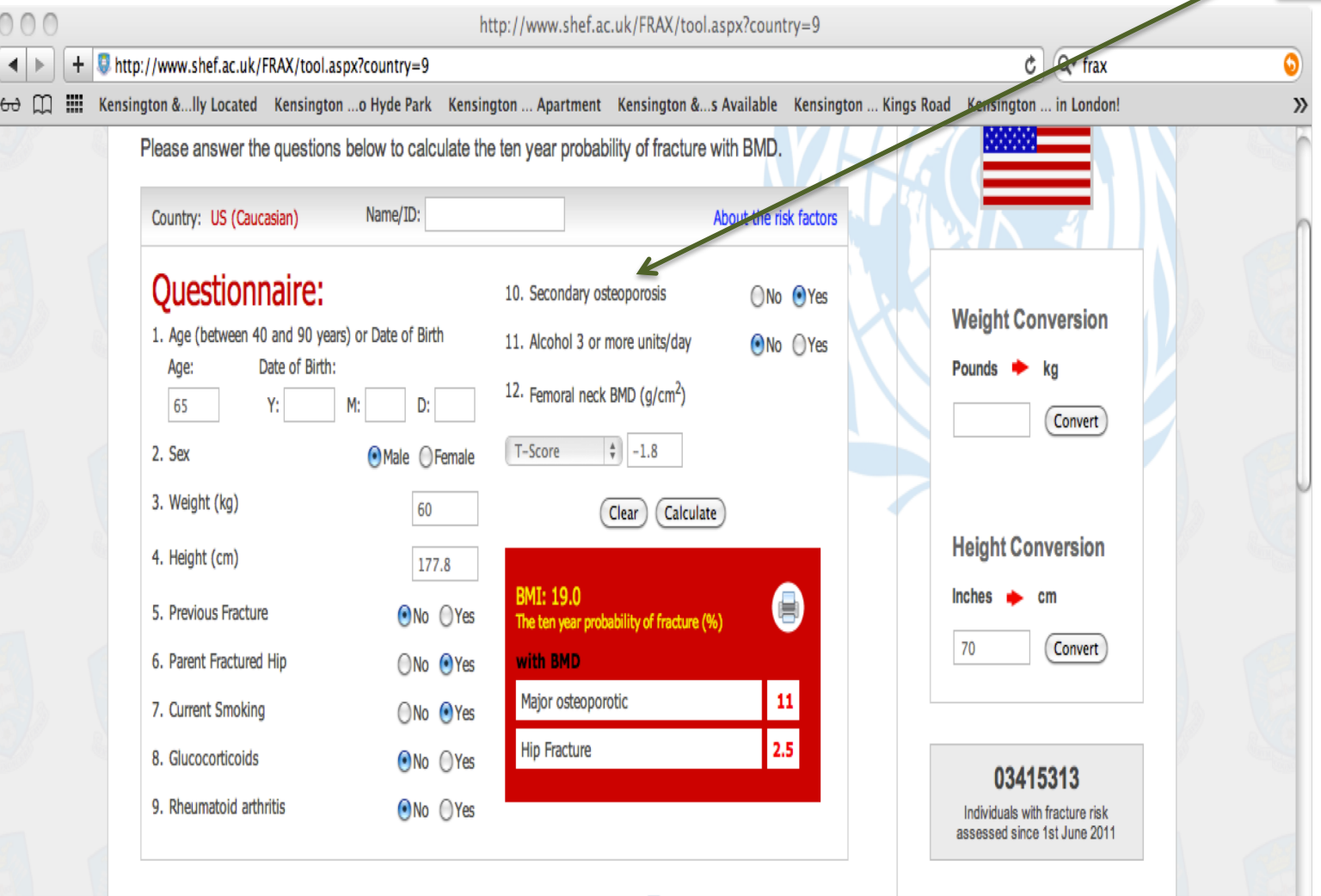
Bölge	KMY	Genç- erişkin		Benzer yaş	
	g/cm^2	%	T skor	%	Z skor
L1	0.801	70	-2.8	81	-1.5
L2	0.736	61	-3.9	70	-2.7
L3	0.703	60	-4.0	67	-2.9
L4	0.768	65	-3.5	75	-2.2
L1-L4	0.745	63	-3.7	73	-2.3

Bölge	sBMD (mg/cm^2)	Genç-Erişk T-skoru
Boyun	534	-3,0
Toplam	552	-3,2

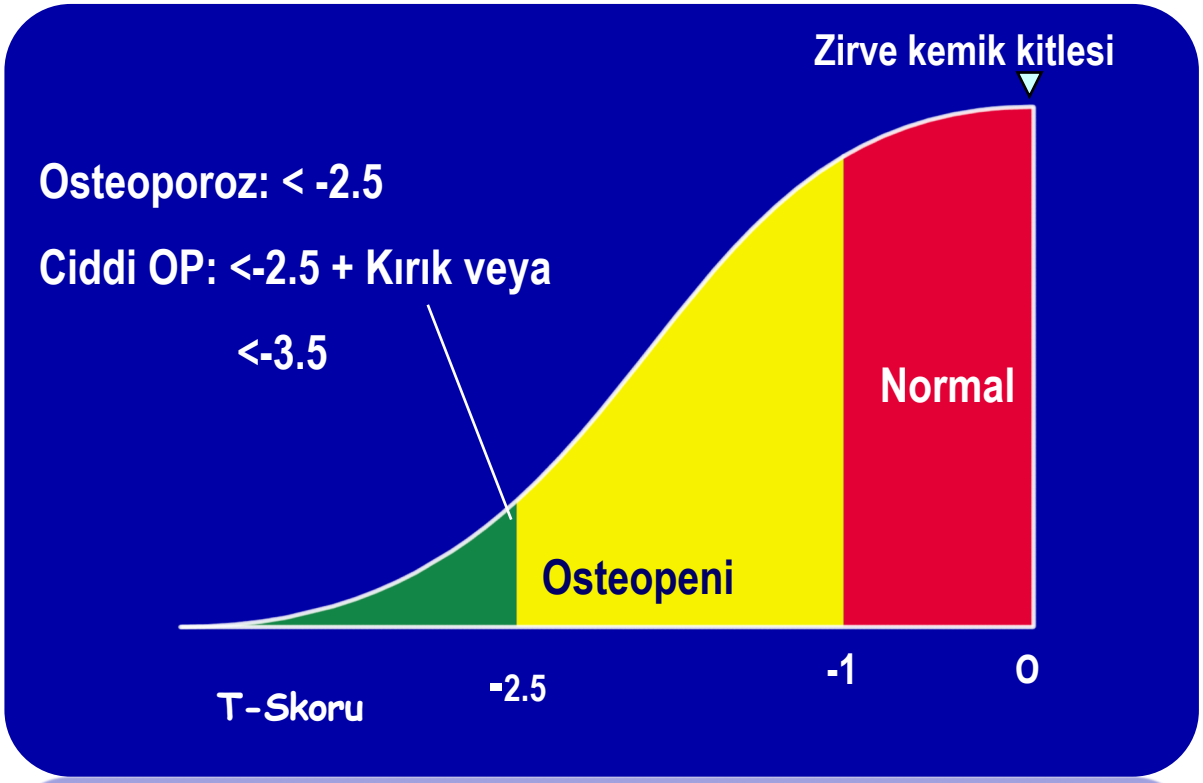
71YK: Şubat 2019 Medipol
Aclasta 5 mg 15 dk da infüzyon

Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) (40-90 Y arası) (DSÖ 2008)

HIV+: Evet
Sekonder OP



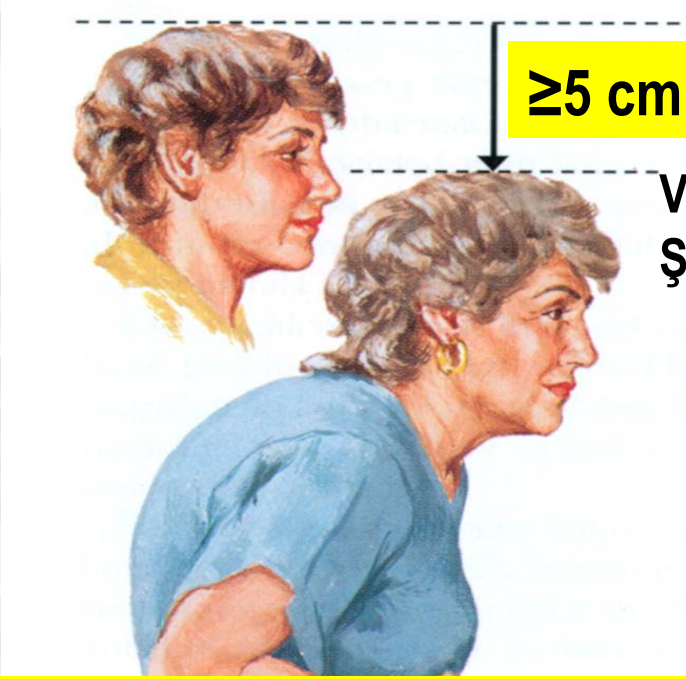
DXA ölçümüne göre DSÖ OP tanısı:
T skoruna göre: Postmenapozal kadınlar ve ≥50 y erkek



Osteoporoz: Kemik mineral dansitesi genc popülasyonun kemik dansitesinden (T skoru) - 2.5 SD altında olması

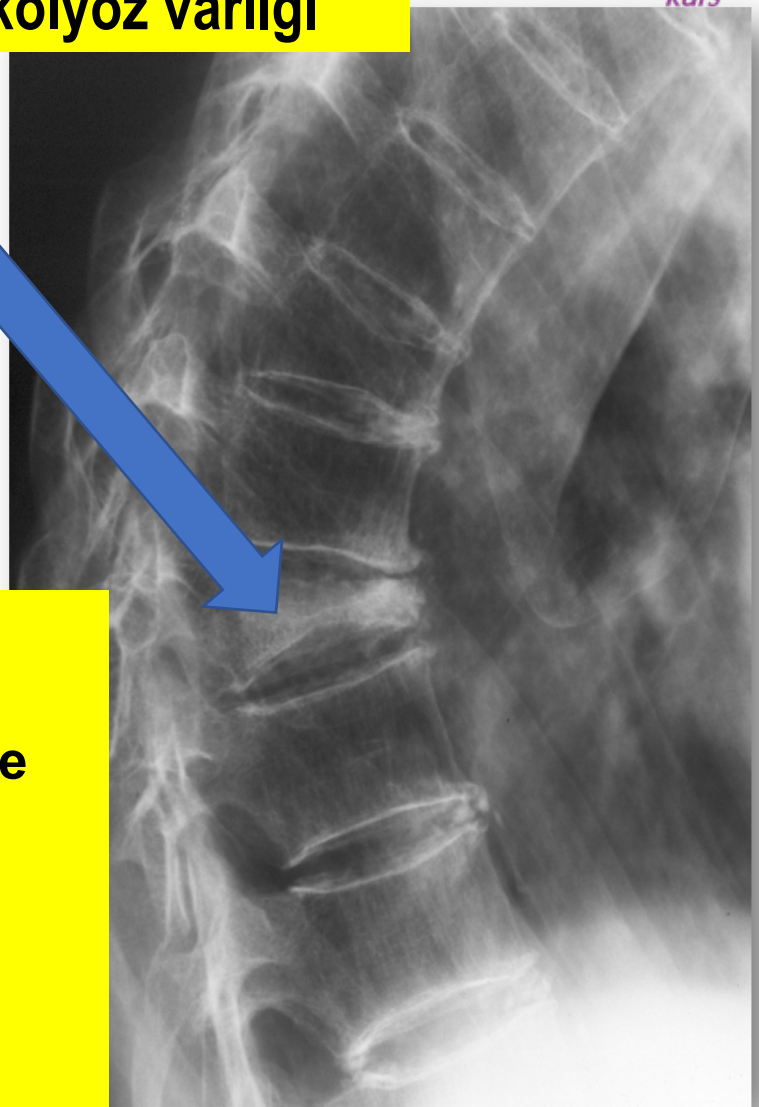
Premenapozal kadınlar ve <50 Y erkekler'de OP tanısı: Z-skoru ≤ -2.0

Lateral dorso-lumbar vertebra grafisi: Vertebra kırık değerlendirmesinde önemlidir



≥5 cm veya kifoskolyoz varlığı

Vertebra kırığı: Şiddetli OP



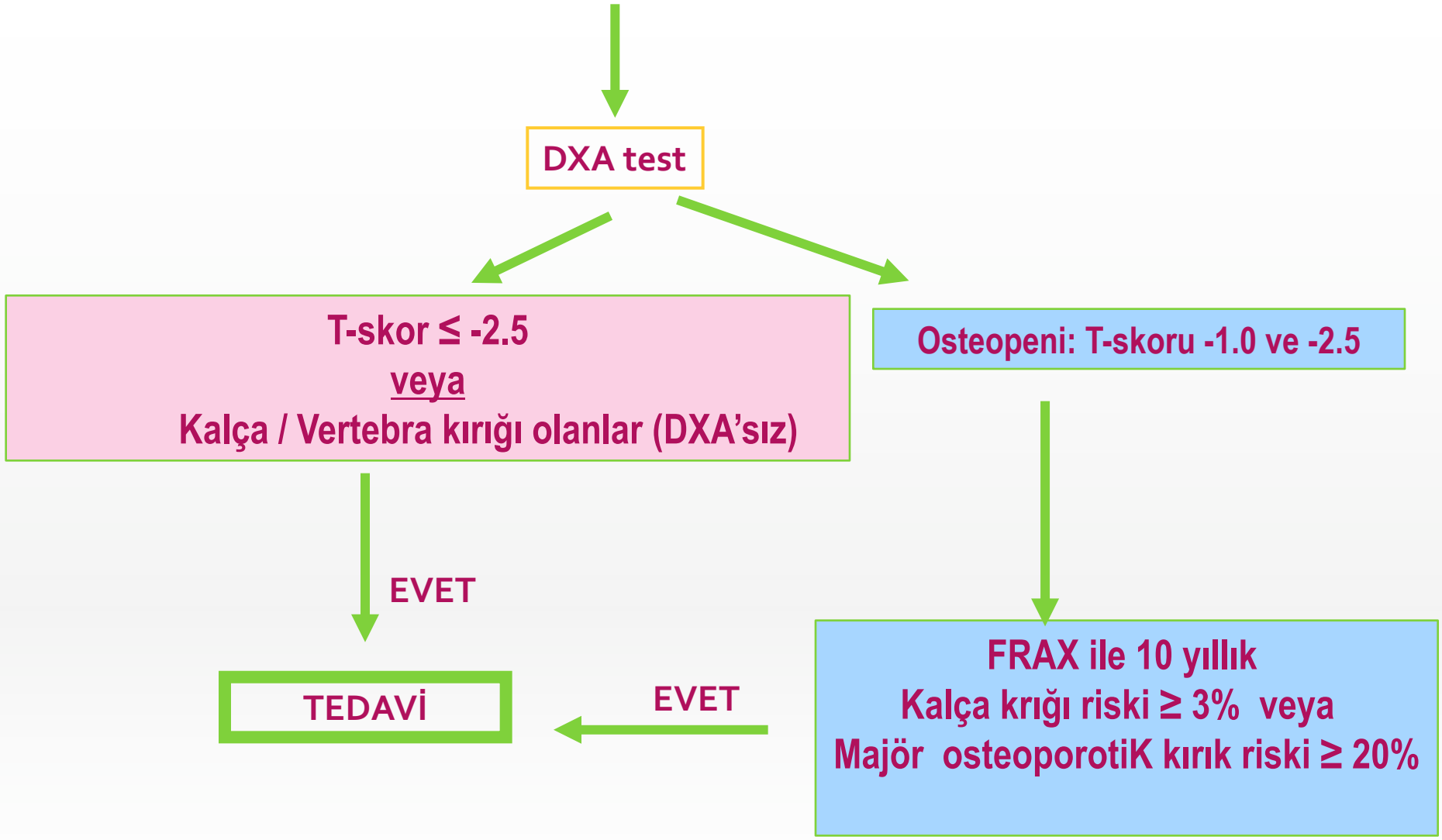
- **Vertebral kırığı olan kadınların;**
  Yeni bir vertebral kırığı olma riski 5 kat ve
  Kalça kırığı riski ise 2 kat fazladır

Black et al., J Bone Miner Res 1999
Melton et al, Osteoporos Int 1999

HIV de osteoporoz taraması

- Kemik yapısı ve Tanımlamalar
- Epidemiyoloji
- HIV de OP patogenezi
  - HIV den kemik kaybı
  - ART den kemik kaybı
- Tarama önerileri ve Tanı
- Tedavi ve İzleme
- Korunma

Kimleri tedavi edelim?



HIV OP lularda: İlk tercih bifosfonatlardır ve ARV ilaçlarla etkileşimi yoktur

Tedavi seçenekleri: Enfeksiyon uzmanı yazamıyor

A-Anti-resorbtifler (Bifosfonatlar ve Denosumab)
B-Anabolizanlar (Teriparatid)

Tedavi öncesi D vit açığını kapat
Sonra koruyucu D vi + Ca ver

I-Bifosfonatlar (İlk tercih)

IV infüzyon

- Yılda bir kez zolandronik asit 5 mg
- Uyum problemi olanlarda
- Oral ilaç kullanamayanlarda

- eGFR <35 kontrendike (Evre IV KBY)
- Sirozda güvenle kullanılır

II-Denosumab

- Etkinlik: Bisfosfonatlar ile benzer
- KBY (eGFR<30) ve Sirozda doz ayarlaması yok
- KBY de hipokalsemi yönünden yakınen izlenmeli

III-Teriparatid

- Önceki tedaviler yetersiz kalanlarda

OP ilaçları: Etkinlikleri

	Vertebral kırık	Kalça kırığı	Dozları
Alandronat	+++	++	10 yıl (T skoru <-3.5 veya kırık varsa)
Risedronat	+++	++	
Zolendronik asit	+++	+++	Yılda bir 5 mg 15 dk'da IV infüzyon 6 yıl (T skoru <-3.5 veya kırık varsa)
İbandronat	++	-	Ayda 150 mg oral 3 ayda bir 3 mg 15-30 sn'de IV infüzyon
Stronsyum ranelat	+++	+	
roleksifen	+++	-	
PTH: Teriparatid Rekombinan PTH	+++	++	Forsteo 20 mcg SC/gün,2 yıl
Denosumab	+++	+++	60 mg SC, 6 ayda bir
kalsitonin	+	-	

Bifosfonatlar: Verilme süresi

Alendronat / Risedronat veya zoledronik asit

- T skoru: -2.5 ile -3.5 arasında
- OP kırık yok
- KMY tedavi süresince stabil

Alendronat/ Risedronat 5 yıl

Zoledronik asit 3 yıl

- Tedavi öncesi veya sırasında OP kırık
- Kırık yok ancak T skoru <-3.5 ise

Alendronat / Risedronat 10 yıl

Zoledronik asit 6 yıl

Ülkemizde Teriparatid'in Ödeme Koşulları

- > 65 yaş kadın veya erkek
- T skoru <-3.5 (L1-4 veya femur total)
- ≥ 2 kırık (grafi ile tanı konmuş)
- 6 ay sonra rapor yenilenir (Endokrin uzmanı şart)
- Toplam süre 18 ay

OP: DXA ile takip süreleri

- >65 YK ve >70YE DXA normal ise 2 yılda bir
- Bifosfonat tedavisi alanlarda yılda bir yaptır
- Fakat tedaviye yanıtı 2. yılda değerlendir
- Sekonder OP olanlarda ve KS alanlarda yılda bir
- Teriparatid tedavisi alanlarda 6 ayda bir
- KMY aynı (veya <%5 azalma) veya düzelme varsa 2 yıl devam et
- KMY da ≥%5 azalma varsa oralı IV bifosfanata geç
- Bifosfanat alırken kırık olursa (T <-2.5+Kırık)
- Teriparatide geç; 2 yıl kullandıktan sonra denosumab ile devam et

Brown TT, et.al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV Clin Infect Dis, January 21, 2015

HIV de osteoporoz taraması

- Kemik yapısı ve Tanımlamalar
- Epidemiyoloji
- HIV de OP patogenezi
  - HIV den kemik kaybı
  - ART den kemik kaybı
- Tarama önerileri ve Tanı
- Tedavi ve İzleme
- Korunma

Osteomalazi ve Osteoporoz farkı

	Klinik	25-OH Vita D	Ca	P	ALP	PTH
Ostaeomalazi	(+)	↓↓ (<10 ng/ml) %100	↓ veya N (%30)	↓ veya N (%30)	↑ (%100)	↑ %100
Osteoporoz	(-)	N veya ↓ (10-30 ng/mL)	N	N	N	N

Osteomalazi kliniği: Asemotomatik
Kemik-eklem ağrıları, kaslarda güçsüzlük (%90)
Kırık %75
Yürümede güçlük ve ördek yürüyüşü (%25)

DXA: KMY düşük çıkar (OP ve Ostemalaziyi ayırmaz; önerilmez)

Tedavi: Klinik iyileşme haftalar içinde hızla olur
KMY: 3-6 ay içinde düzelir (1 yıl sürebilir)

HIV'li hastalar;
<50 Y (özellikle <40) ve sekonder OP nedeni yoksa DXA yaptırma
25 OH Vitamin D <10 ise ostemalasi ara ve tedavi et

OP:Korunma

- Her HIV hastasında bazal D vitamini ve fosfat baktırlmalıdır
- 25 OH Vitamin D: <30 ng/ml yetersizlik / <10 ng/ml eksiklik (PTH, Ca, Fosfat, ALP)

Tedavi: (<30 ise) D-COLEFOR 20.000 İU kaps haftada 2 tane ve toplam 8 hafta (3.ayda kontrol et)

Replasmandan sonra idame tedavisi: D vit 800 IU / gün + Ca 1200 mg/gün

Calacimax D3 tb'leri hastalar sevmiyor

D-COLEFOR kaps'den her 2 haftada bir tane kaps (~1400 Ü/gün)

Yazın güneşleniyorsa almıyabilir

Günde 1000 mg oral Ca ihtiyacını ise süt ve süt ürünleriyle gidesin

HIV ve ARV ilaçların Vit D eksikliği ile ilişkisi yoktur

HIV kohortlarında %80 eksiklik bulunmuştur (kışın yaza göre %20 daha düşük)

- KMY kaybı ARV tedavinin ilk yılında daha fazladır
- TDF OP varsa kullanılmamlıdır
- Günde 30 dk yürüyüş
- Güneşli günlerde en az 15 dk yüz, boyun ve kollarına güneş göster
- Akılcı beslen, alkol ve sigaradan uzak dur

Ca düşüklüğü + Fosfat düşüklüğü + ALP yüksekliği + Vit D eksikliği+PTH↑= Osteomalazi

D vit eksikliği sekonder hiperparatroidiye yol açmaktadır

25-OH vit D eksikliğinin değerlendirilmesi ve tedavi

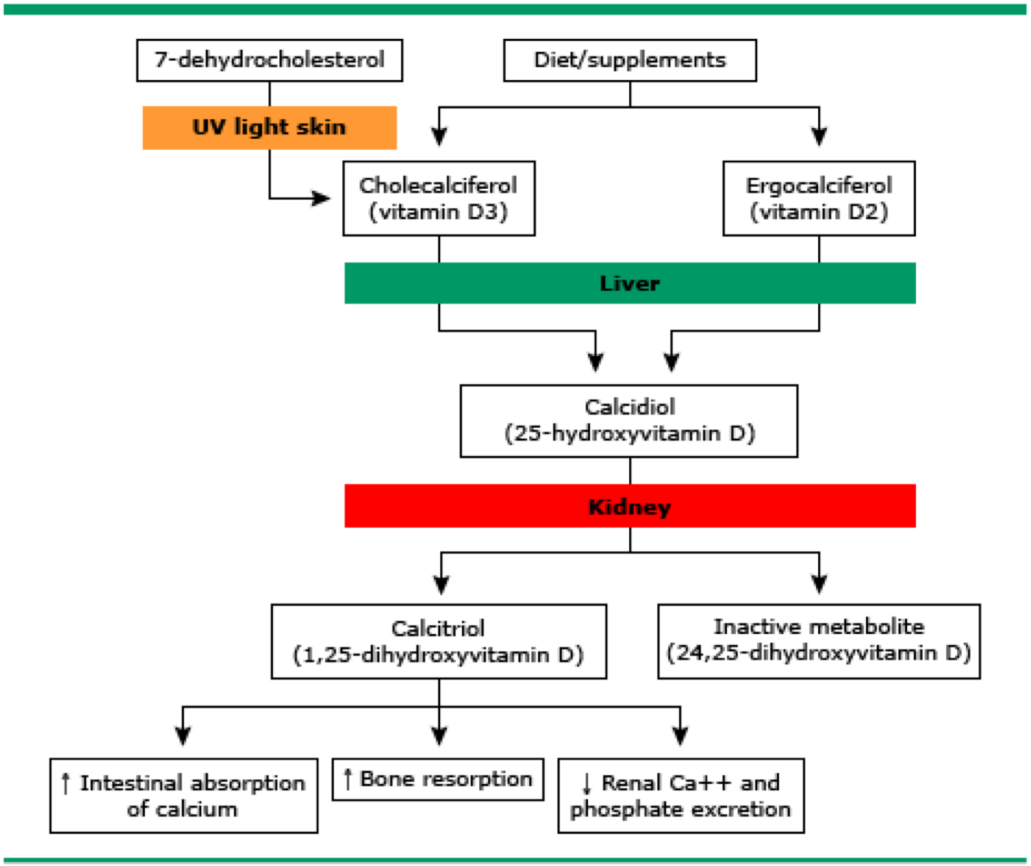
- Optimal 25-OH vit D serum düzeyi tartışmalıdır
- Asemptomatik normal toplumun taranması önerilmez

- <10 ng/mL ise
  Ca,P, ALP, PTH, Kr ,anti-TG IgA
  Kemik ağrıları varsa düz grafi
  Tedavi başlangıcının 3.ayı dolunca kontrol

- 10-20 ng/mL
  anti-TG IgA
  Tedavi başlangıcının 3.ayı dolunca kontrol

- >20 mg/ml

Vitamin D sentez yolları



1,25-dihidroksi vitamin D=Calcitriol

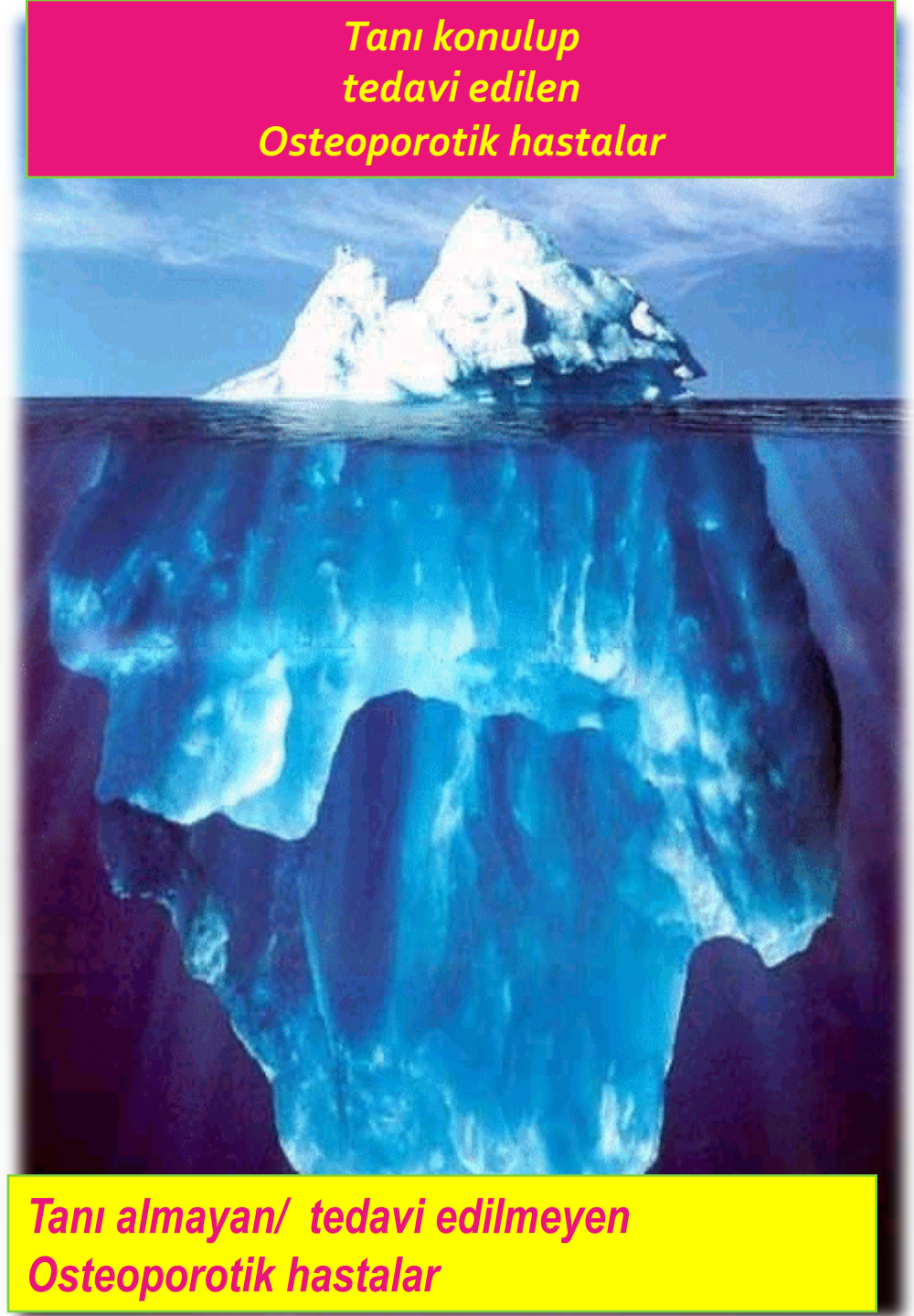
TDF'li rejim alan HIV li hastaların fosfat yönetimi

- Serum fosfat düzeyi (N:2.5-4.5 mg/dl): Bazal ve 6 ayda bir bakılmalıdır
- Hipofosfatemi: Ana neden D vit eksikliği olabilir (düzeltilmelidir)
- >2 mg/dl:
  Fosfat diyeti
- 1-2 mg/dl arasında ise:
  Fosfat diyeti + Günde 1 mmol/kg elemental fosfor (40-80 mmol) (3 doza böl)
- <1 mg/dl
  Fosfat diyeti + Günde 0.25 to 0.50 mmol/kg 8-12 s(< 80 mmol)

- Oral fosfor solüsyonu: 4x25 cc /gün
- Na 2HPO4 7H2O 145 g
- Na H2PO4 2H2O 18 g
- Distile su 1000 g

Fosfat diyeti:
Kabak çekirdeği: 2 avuç /gün
Balık
Kola
1 L süt: 1000 mg fosfat

- Fosfat saşe (Fosfat 1-2 mg/dl ise): Günde 2x1 /15 gün sonra fosfat kontrolü (30 tane)
- İTF karşısında Eroğlu Eczanesi
- Parenteral solüsyon: Glycophos plastik 20 ml şişe (Fosfat 20 mmol)



İlginiz için
Teşekkür ederim

Obezite / NAFLD / AFLD / Metabolik sendrom

Sunum planı

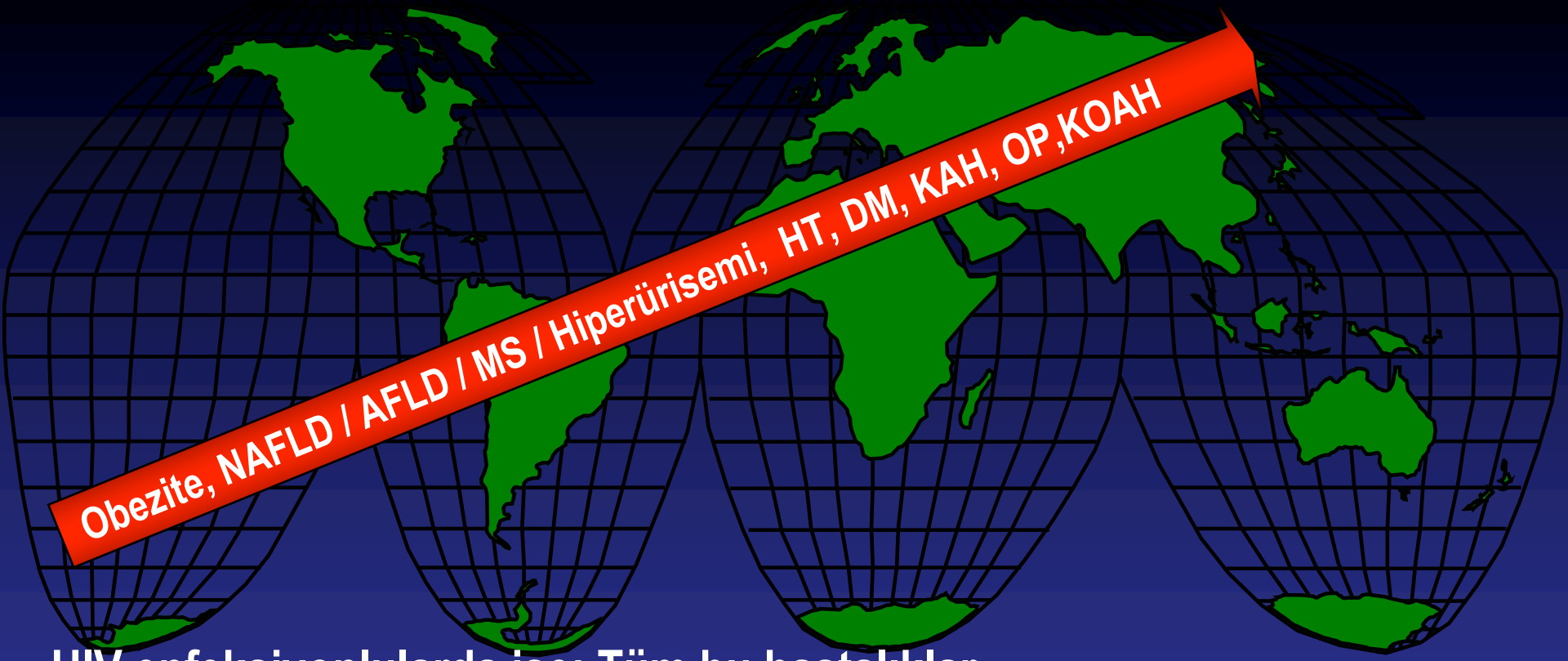
1-Prevalans / Patogenez

2-Tarama endikasyonları / Tarama yöntemleri

3-Tanı ve Tedavi

4-Korunma

Son 50 yıldır yaşlanmayla gittikçe artan metabolik hastalıklar: Artan epidemi



HIV enfeksiyonlularda ise; Tüm bu hastalıklar

Yaşla eşleştirilmiş HIV (-) popülasyondan

Daha erken ve daha fazla görülmektedir

Obezite prevalansı →Gelişmiş ülkelerde: ~%25

ABD / Ülkemizde: ~%40 (K>E) / Gelişmiş ülkelerde (~%25) >Gelişmemiş ülkelerde

Obezite; HIV'lilerde daha fazla

Obezite:
Kronik bir hastalıktır
Birçok kronik hastalık için bağımsız risk faktörüdür

Obezite:
KAH için bağımsız risk faktörüdür

NAFLD

Obezite;
KBH için bağımsız risk faktörüdür

Dislipidemi

I-Primer dislipidemiler

1-Yüksek LDL (≥190 mg/dL) prevalansı (KAH olmıyanlarda): ~%7

Bu oranın %75'i poligenik, %25'i ise ailevi (familyal) hiperkolesterolemi

Ailevi hiperkolesterolemi: Heterozigot: 1/300 / Homozigot:Nadir (1/300.000)

Yüksek LDL'lilerde kontrollere göre (LDL ≤130 mg/dL) KAH riski x6 yüksek

Ailevi olanlarda ise KAH riski x22 yüksek (odds ratio 22)

2- Primer hipertrigliseridemi (≥1000 mg/dL): Sıklığı: ≤1/5000

II-Sekonder dislipidemiler

1-Hipotroidizm: Hiperkolesterolemi: ~%50 / TK ve TG yüksekliği: %30

İzole hipertrigliseritemi: %1.5 / Lipit profil normalliği: %10

2-T2DM ve MS: Aterojenik dislipidemi

3-HIV: Aterojenik dislipidemi (Zidovudin:Lipoatrofi / PIs: Lipohipertrofi)

Lipid profili bakma sıklığı

- Her erişkinde ≥18 Y bir kez lipit profiline baktırılır ve normal ise
  E'lerde 45, K'larda ise menopoza kadar her 5 yılda bir tekrarlanır
  Sonrasında ise yılda bir tekrarlanır

- Dislipidemisi olanlarda
  Tedavi endikasyonu yoksa yılda bir lipit profiline bakılır
  Tedavi verilenlerde ise;
    Lipit profili normale gelene kadar 3 ayda bir bakılır
    Lipit profili normale gelmişlerde ise 6 ayda bir bakılır

HIV'lilerde: Bazal ve yılda bir

AACE Guidelines 2012

NAFLD

Küresel prevalansı: ~%25 (HIV lilerde daha fazla)

Tarama

1-USG: NAFLD tanısında ilk tercih yöntemdir (Taramada Fibroscan önerilmez)

2-Karaciğer biyopsisi:

Steatozis / Hepatosit balonlaşması / Mallory cisimciği / Lobuler enflamasyon

NAFLD'lılarda Kc Bx sonucu: ~%5 NASH
NAFLD (~20 yılda): ~%10 siroz gelişiyor

NAFLD: Risk faktörleri ve Tedavi

NAFLD'da fibrozise ilerleyişi arttıran risk faktörleri

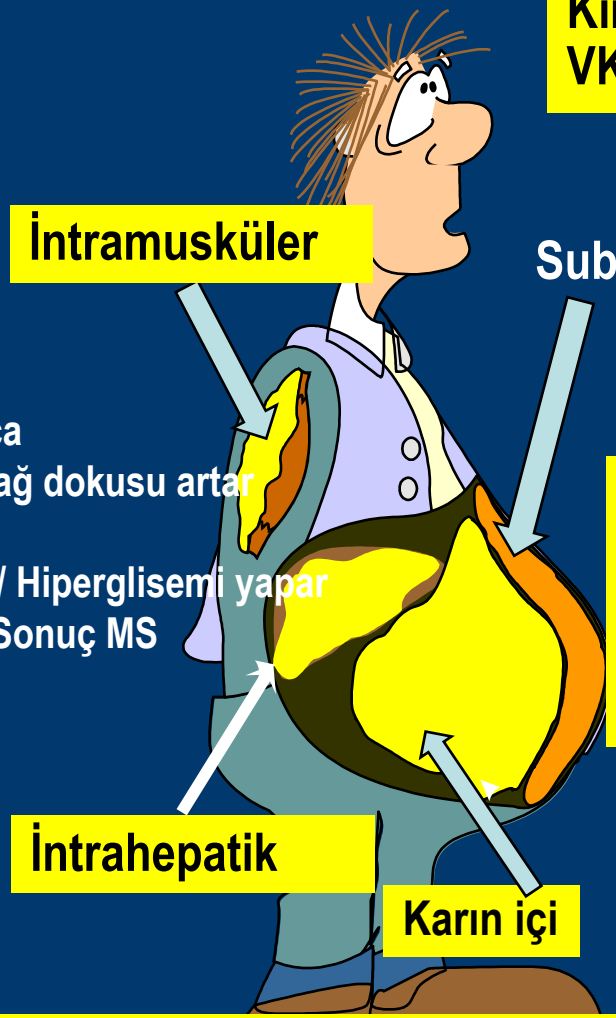
1-Yoğun etanol tüketimi (E≥20 g/gün, K≥10 g/gün)

NAFLD /AFLD (yoğun alkol tüketimi) (~10 yılda): ~%25 siroz

2-VKI ≥28
3-DM / Prediyabet
4-Yaş >50
5-Kc Bx de;
NASH / Hepatosit balonlaşması / Mallory cisimciği / Fibrozis varlığı
7-ALT ≥2 XNUS
8-HBV / HCV / HIV varlığı

Metabolik sendromda (MS): Prevalans ~%25

MS'u
Kimlerde tarayalım ?
VKI ≥30 olanlarda



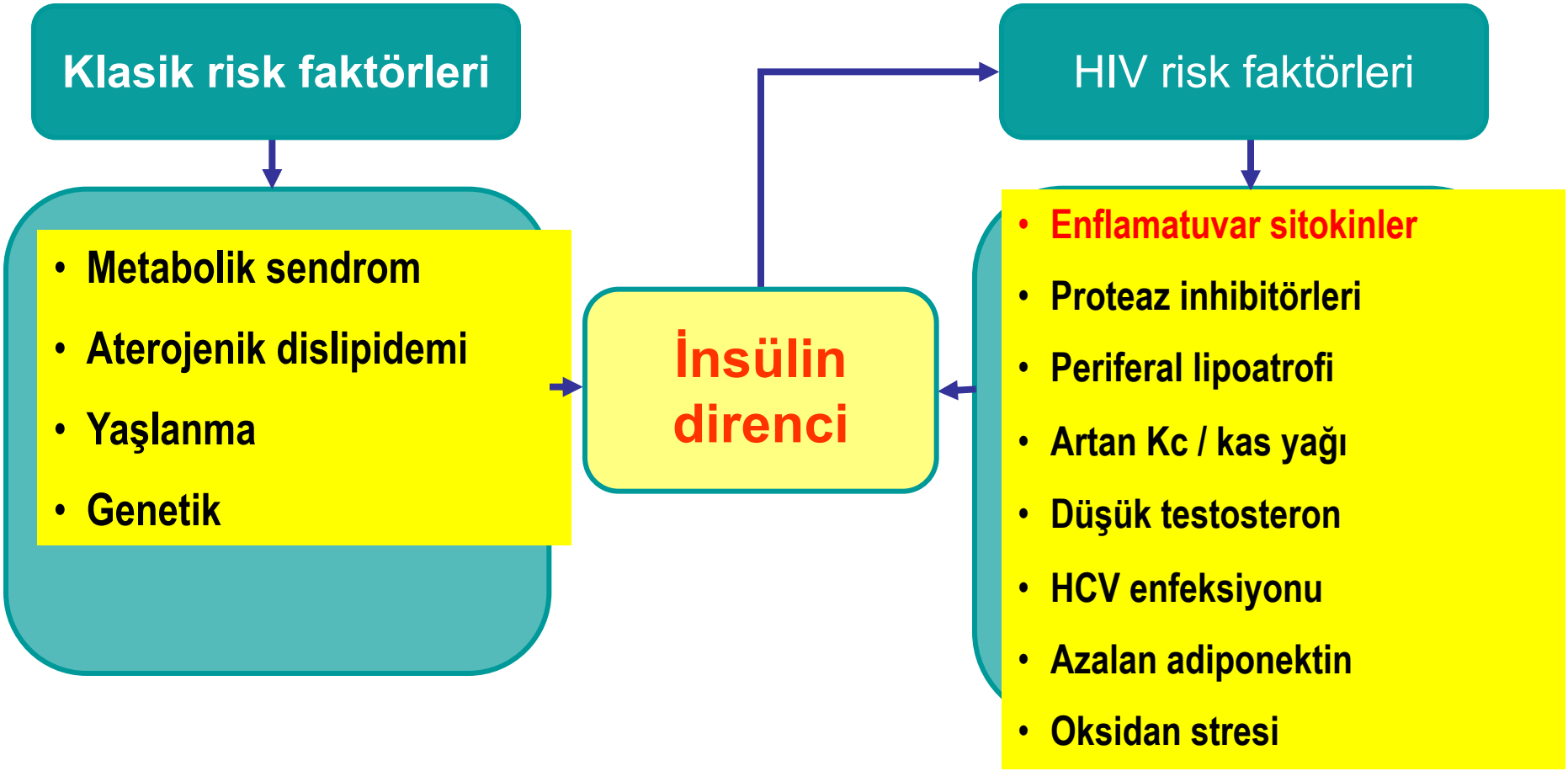
MS'da yağ dağılımı: VKI arttıkça
Karın içi / Kc içi / Kas içi /SK yağ dokusu artar
Bu da insülin direncini arttırır
İnsülin direnci de TA yükseltir / Hiperglisemi yapar
Aterojenik dislipidemi gelişir: Sonuç MS

Tanı kriterleri:5 den 3 tane

1-Bel çevresi: ATP III ve IDF
E ≥102 ve 94 / K ≥88 ve 80 cm
2-TA ≥130/85
3-Prediyabet veya DM
4-TG≥150 mg/dl
5-HDL E <40 mg/dL, K <50 mg/dL

Aterojenik (diyabetojenik) dislipidemi: TG yüksek, HDL düşük
MS'da; prediyabet / diyabet ve aterojenik dislipidemi var
MS'luların ≥%50 hiperürisemi var

HIV enfeksiyonu: İnsülin direnci



Klasik risk faktörleri + HIV enfeksiyonunun getirdiği riskler

Dubé MP et al. *Clin Infect Dis* 2000;31:1216–1224

HIV'de MS ve NAFLD: Tedavi yaklaşımı

1-Yaşam biçimi değişikliği:

Anlamlı kilo verme(%5-7; 0.5-1 kg/haf) çok önemlidir

Histolojik iyileşme sağlar

2-Farmakoterapi: Pioglitazon, E vit

3-Endikasyonu varsa statinler güvenle kullanılabilir

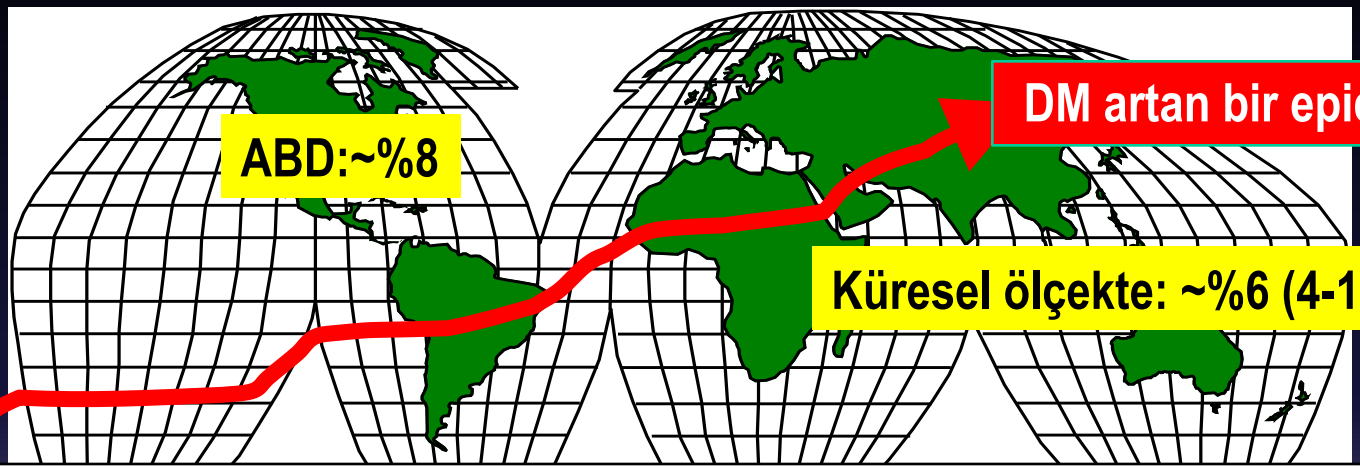
4-PIs kullanıyorsa; değiştirilmelidir

5-Bariatrik cerrahi

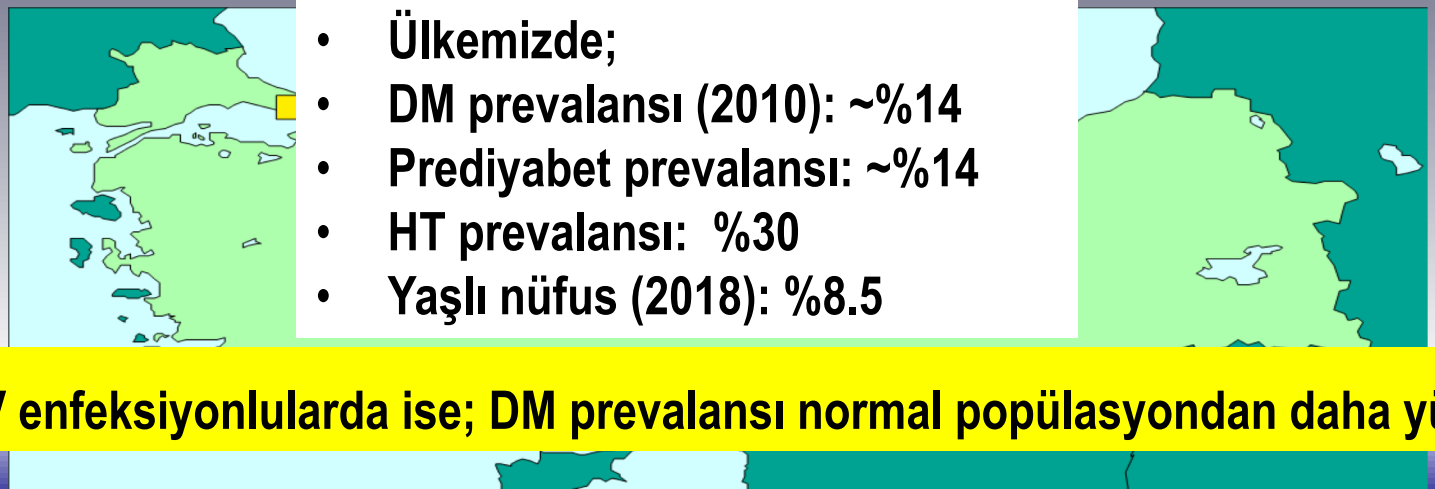
TG
1-Hafif: 150-500 mg/dL
2-Orta:500-900
3-Ciddi:≥900 (Prevalansı: ≤1/5000)

Hipertrigliseritemi: Tedavi
1-Hafif: Diyet
2-Orta:Diyet (pankreatit ender)
3-Ciddi:Diyet + Fenofibrat (pankreatit olabilir)
Önceden pankreatit geçirenlerde TG >500 ise fenofibrat verilir
Statinler: TG ~%40 düşürebilir

DM prevalansı



	1990	2000	2015	2035
Toplam	80	160	~400	~600



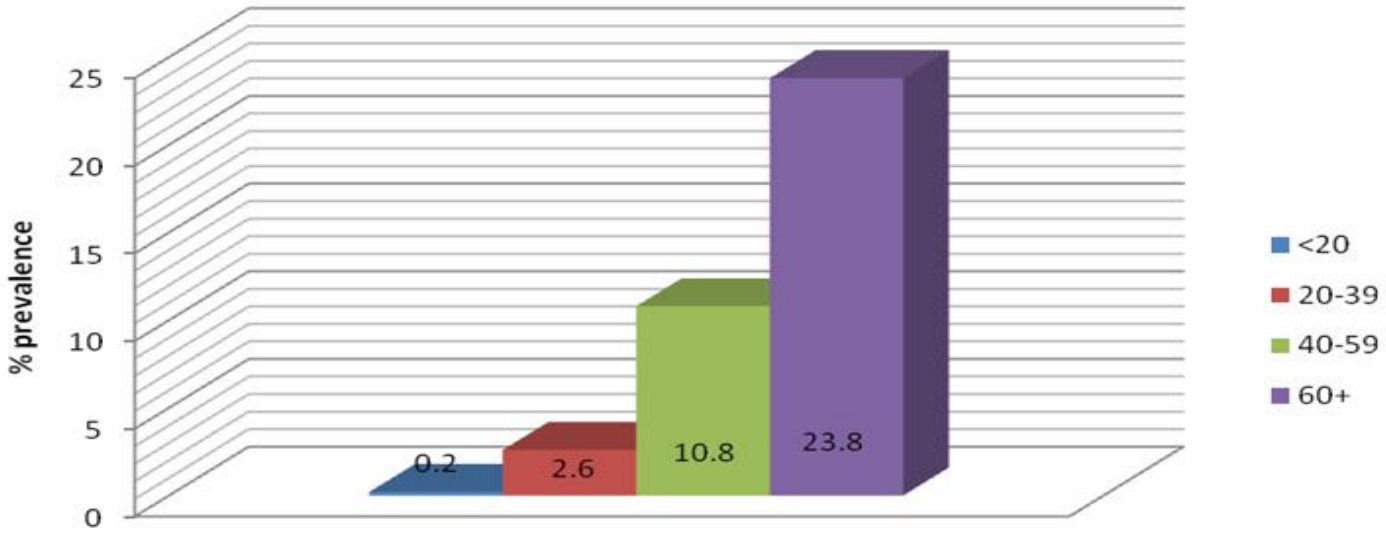
- Ülkemizde;
- DM prevalansı (2010): ~%14
- Prediyabet prevalansı: ~%14
- HT prevalansı: %30
- Yaşlı nüfus (2018): %8.5

HIV enfeksiyonlularda ise; DM prevalansı normal popülasyondan daha yüksektir

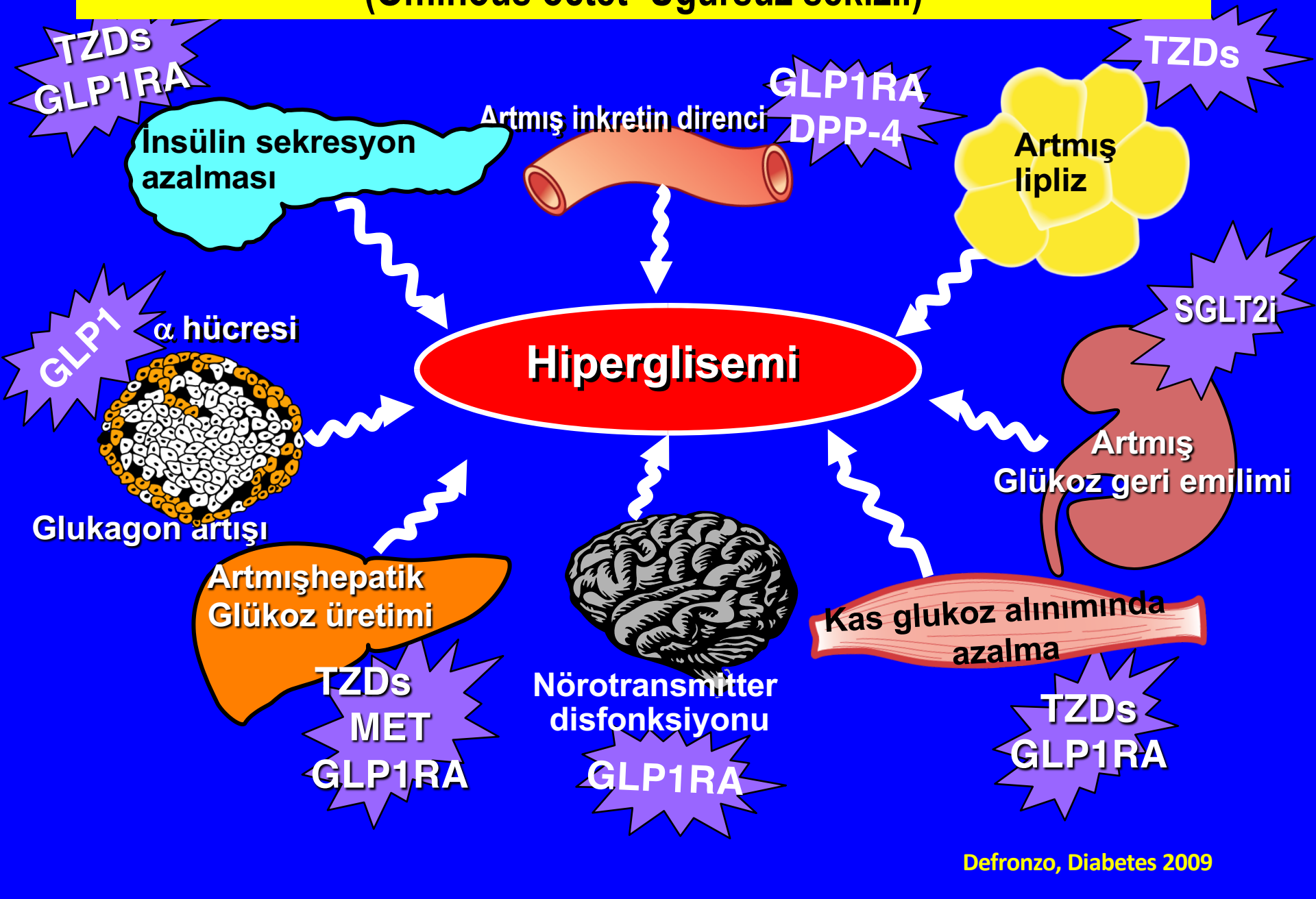
T2DM: Artan epidemi

1-Son yıllarda çocuklarda obezite epidemisi harektersizlik sonucu
2-T2DM eşik yaşında önce de (<40 Y) artmaya başladı
3-Ailesinde T2DM olan 2 yaşındaki çocuklarda bile görülmiye başladı
4-Çoğu ülkelerde çocuklarda T2DM T1DM den fazla görülmektedir

ABD'de 2007 de yaşa göre T2DM prevalansı



T2DM gelişimine yol açan 8 patofizyolojik defekt (Ominous octet=Uğursuz sekizli)



Defronzo, Diabetes 2009

Asemptomatik erişkinlerde tip 2 DM tarama kriterleri (ADA önerisi)

I-Yaşdan bağımsız tarama

1-VKI≥25 olanlarda aşağıdakilerden ≥ 1 tanesi varsa

- 1. derece yakınlarında DM varsa
- KVH varsa
- HT (≥ 140/90 mmHg) varsa
- Aterojenik (Diyabetojenik) dislipidemisi varsa (HDL < 35 mg/dL ve/veya TG > 250 mg/dL)
- PKOS lu ise
- Sedanter yaşam biçimi (hareketsiz ise)
- İnsülin direnci ile ilgili diğer klinik tablolar varsa

Test sonucu N çıkarsa 3 yılda bir tekrarla

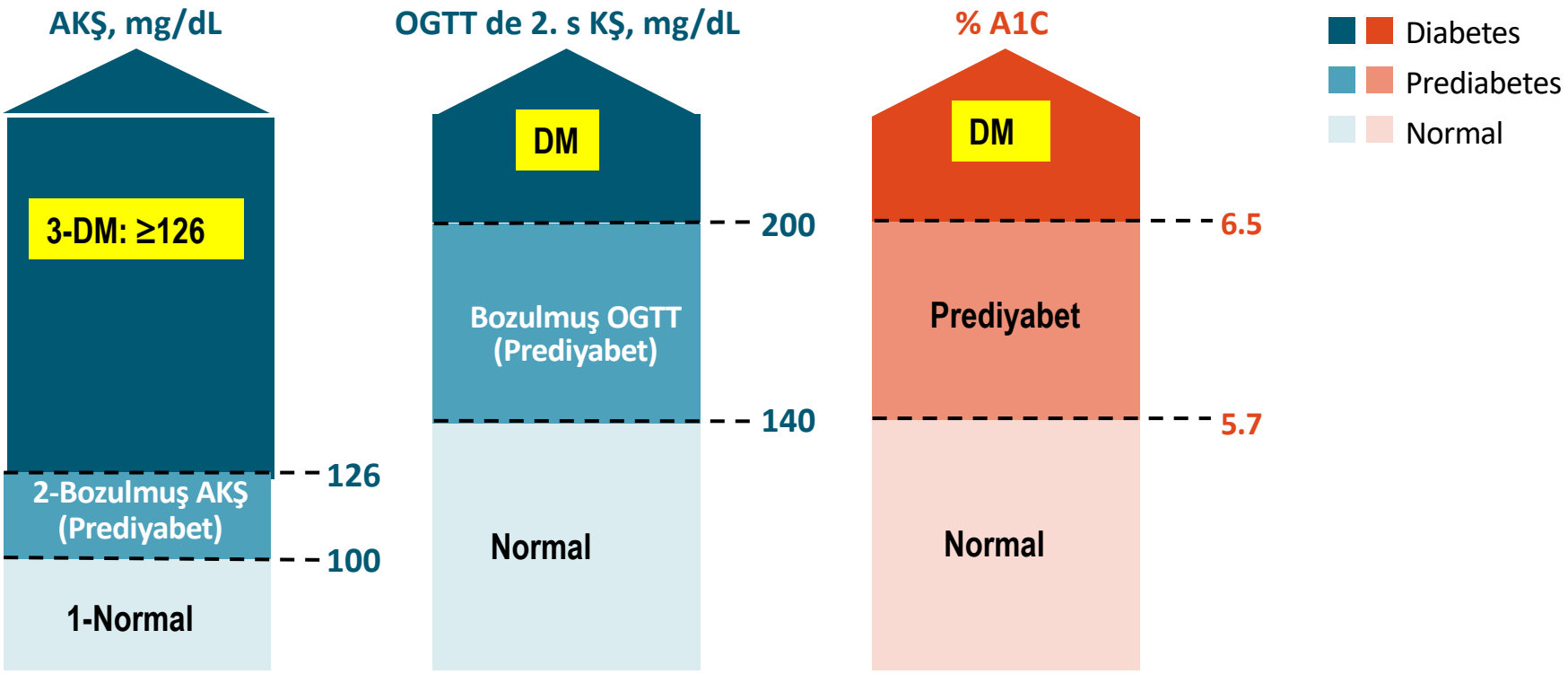
2-Prediyabetli hastalar: Yılda bir

3-Gestasyonel DM'li kadınlar: Yılda bir

II-Yaşa bağlı tarama (≥45 Y): Test sonuçları normal ise 3 yılda bir tekrarla

- Kronik HIV enfeksiyonu da DM için bir riskdir
- Yaştan bağımsız her hastayı başka risk olmasa da başta tarayalım
- Prediyabet / Diyabet çıkmaz ise 3 yılda bir tarayalım

DM tanısı: ADA kriterleri

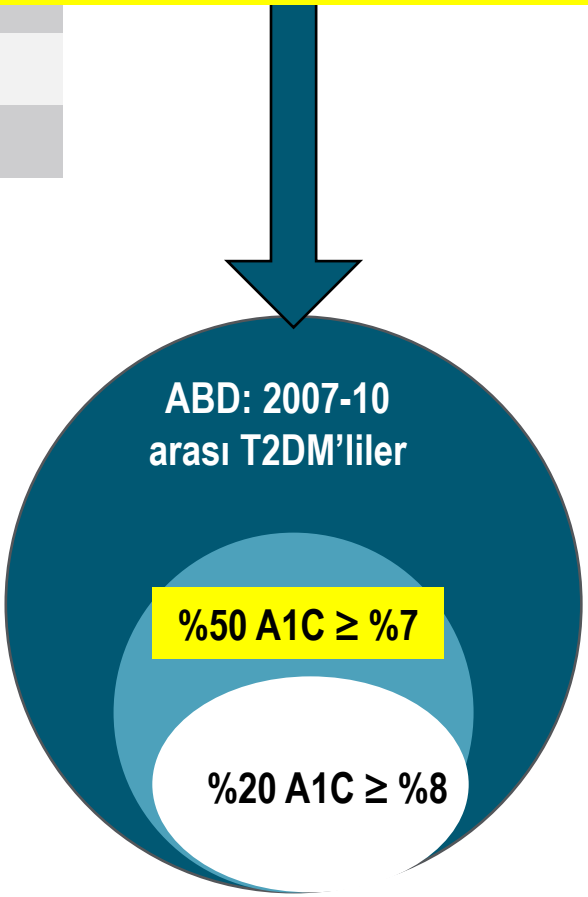


Gün içinde açlık veya toklukla ilişkisiz kan glükozu ≥200 mg/dl + Hiperglisemi semptomları varsa
Hiperglisemi semptomları: 3P+Zayıflama

Tedavi ile glisemik kontrol hedefleri

Glisemik hedef	ADA
A1C, %	< 7.0
AKŞ, mg/dL	80-130
Tokluk kan şekeri, mg/dL	< 180

Hedefler çoğuzaman bir hayal ürünü olarak kalır



Bireyselleştirilmiş glisemik hedefler

- Yaş
- Ömür beklentisi
- Eşlik eden hastalıklar
- KVH: Hipoglisemi riski
- Mikrovasküler hastalığının olması: DM süresi
- Hastanın motivasyonu ve ilaç uyumu

1. ADA. Diabetes Care. 2018;41:S55. 2. Garber. Endocr Pract. 2018;24:91.

T2DM: Metabolik kontrol

Kategori	ADA Önerileri
Diyet ve egzersiz	▪ Kilo kaybı: > %5 ▪ Fiziksel aktivite : ≥ 150 dk/hafta
Glisemik kontrol	▪ A1C < 7% (çoğu hastalar için)
Kan basıncı	▪ < 140/90 mmHg (KVH, DM ve KBY olanlarda: ≤130/80)
Lipid kontrolü	▪ LDL cholesterol < 70 mg/dL ▪ HDL cholesterol ≥ 50 mg/dL (kadın), ≥ 40 mg/dL (Erkek) ▪ Triglycerides < 150 mg/dL

HbA1C: 3 aylık tedavi sürecinde;
İlk 1 ayda %60 azalır, 2.ayda %30, 3.ayda ise %10 azalır

KVH mortalitesini TKŞ yüksekliği daha fazla ↑

ADA. Diabetes Care. 2018;41:S1.

DM komplikasyonlarını önleme yaklaşımları

1-HbA1c N'e gelene kadar 3 ayda bir, sonrası 6 ayda bir
2-Yıllık göz muyenesi
3-Yıllık albuminüri kontrolü
4-Her vizitte ayak muayenesi
5-TA < 130/80 mm Hg (Diyabetik nefropati varsa)
6-LDL yi statin tedavisi ile bazala göre %50 düşürmek

T2DM Tedavi Yönetimi: ADA

I-Yaşam biçimi değişikliği (eğitim, diyet, egzersiz)

II-Antidiabetik ilaç seçimi

1-Sülfonilüreler: Artık önerilmiyor

2-α- glukozidaz inhibitörleri: Artiık önerilmiyor

3-Meglitinidler: Artık önerilmiyor

4-Biguanidler: Metformin

5-Tiazolinedionlar (Glitazonlar): Pioglitazon (Beta hücrelerini korur)

6-İnkretinler (İncreatin): DPP4i (Beta hücrelerini korumaz)

GLP1 RA (Beta hücrelerini korur)

7-SGLT2i

8-İnsülinler: Glargin

III-KVH ve Nefropatiyi önleme yönünde ilaç seçimi

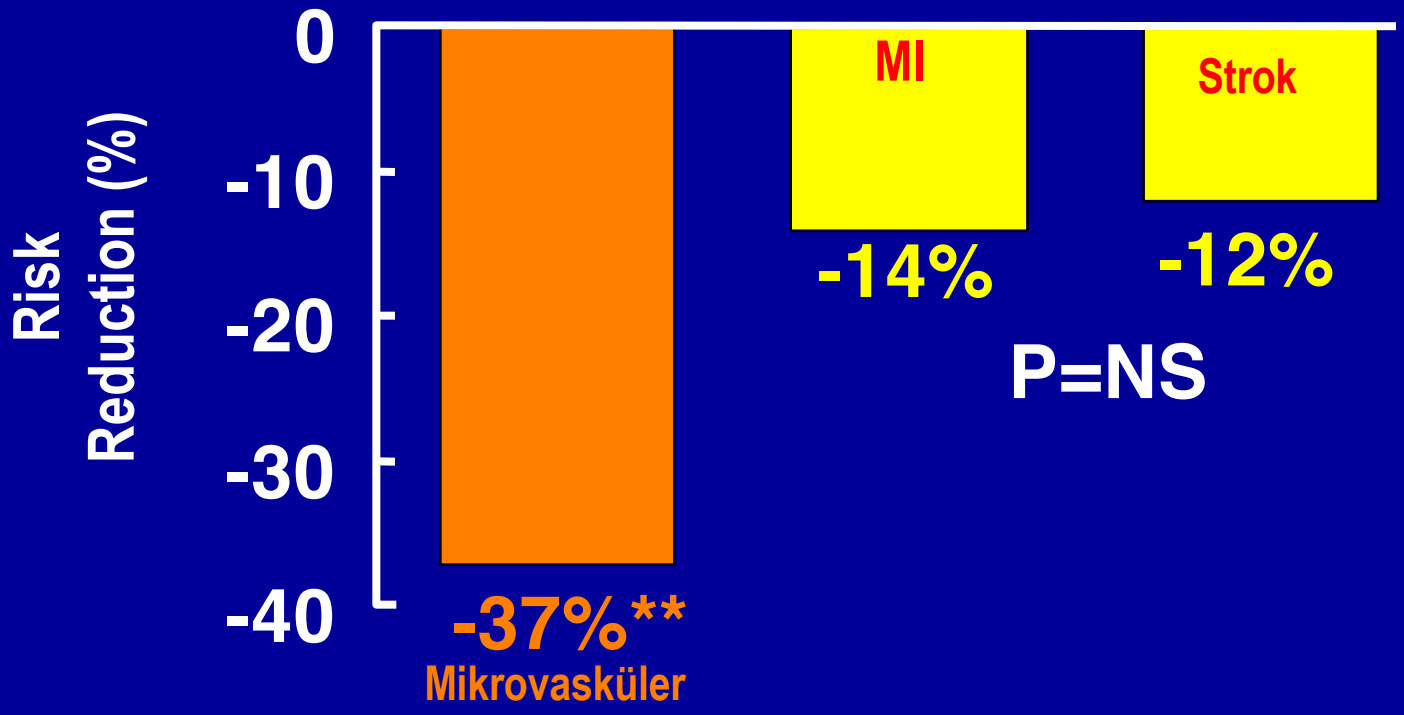
IV-Metabolik cerrahi

V-Pankreas adacık transplantasyonu

T2DM de komplikasyonlar

T2DM'de Glisemik kontrol (HbA1C'de %1 lik düşme)

- **Mikrovasküler komplikasyonları azaltır**
- **Makrovasküler komplikasyonları azaltmaz: İnsülin direnci kırılınca azalır**
- **Makrovasküler komplikasyonlar (MI,Inme, KY) insülin direnciyle ilişkilidir**

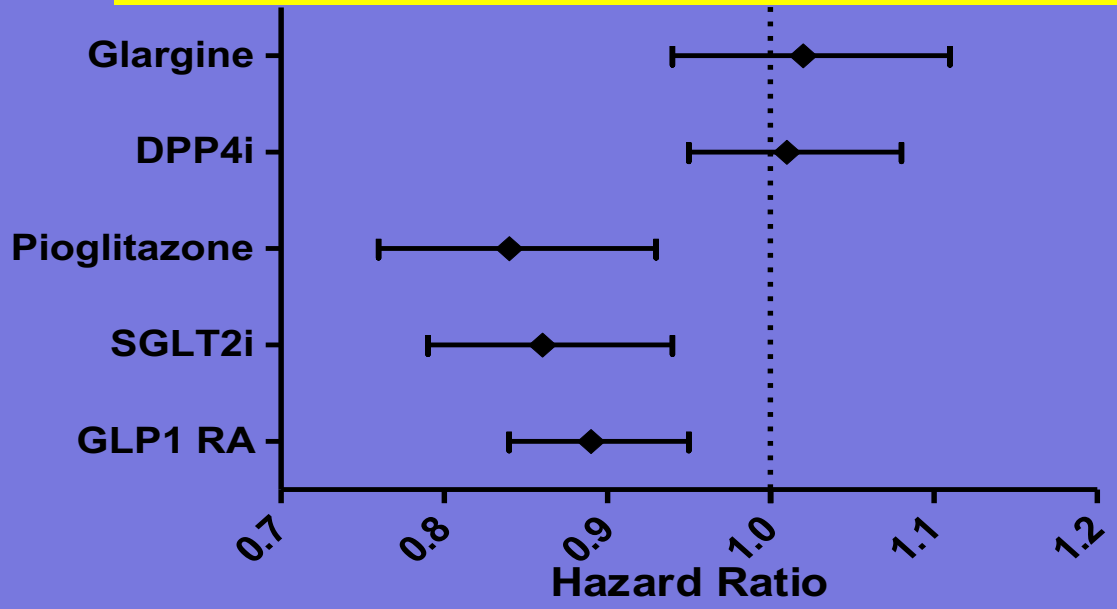


UKPDS, Lancet 352:837-853, 1998
Makrovasküler: ADVANCE/ACCORD/VADT

KVH mortalitesine antidiyabetik ilaçların etkisi

Hazard Ratio ile sağ kalım analizi: Meta-analiz (Orman grafiği)

3-Point MACE:Major adverse cardiovascular events
CV ölüm / Nonfetal MI / Nonfetal iskemik strok



1.02(0.94 - 1.11), p=0.63

1.01(0.95 - 1.08), p=0.70

0.84(0.76 - 0.93), p=0.001

0.86(0.79 - 0.94), p=0.001

0.89(0.84 - 0.95), p=0.001

FDA uyarısı:
Sulfonilürea'lar KV mortaliteyi arttırmaktadır
Metformin: KV mortalite üzerine etkisiyle ilgili veri az (nötr)
Pioglitazon: %16 oranında mortaliteyi azaltmış (yanız KKY de önerilmez)

Hazard Ratio (Hazard=Hazard diye okunur)

I-RR, OR ve HR: Üçü de bir risk oranıdır

II-HR: Sağ kalım araştırmalarında hesaplanan bir risk oranıdır

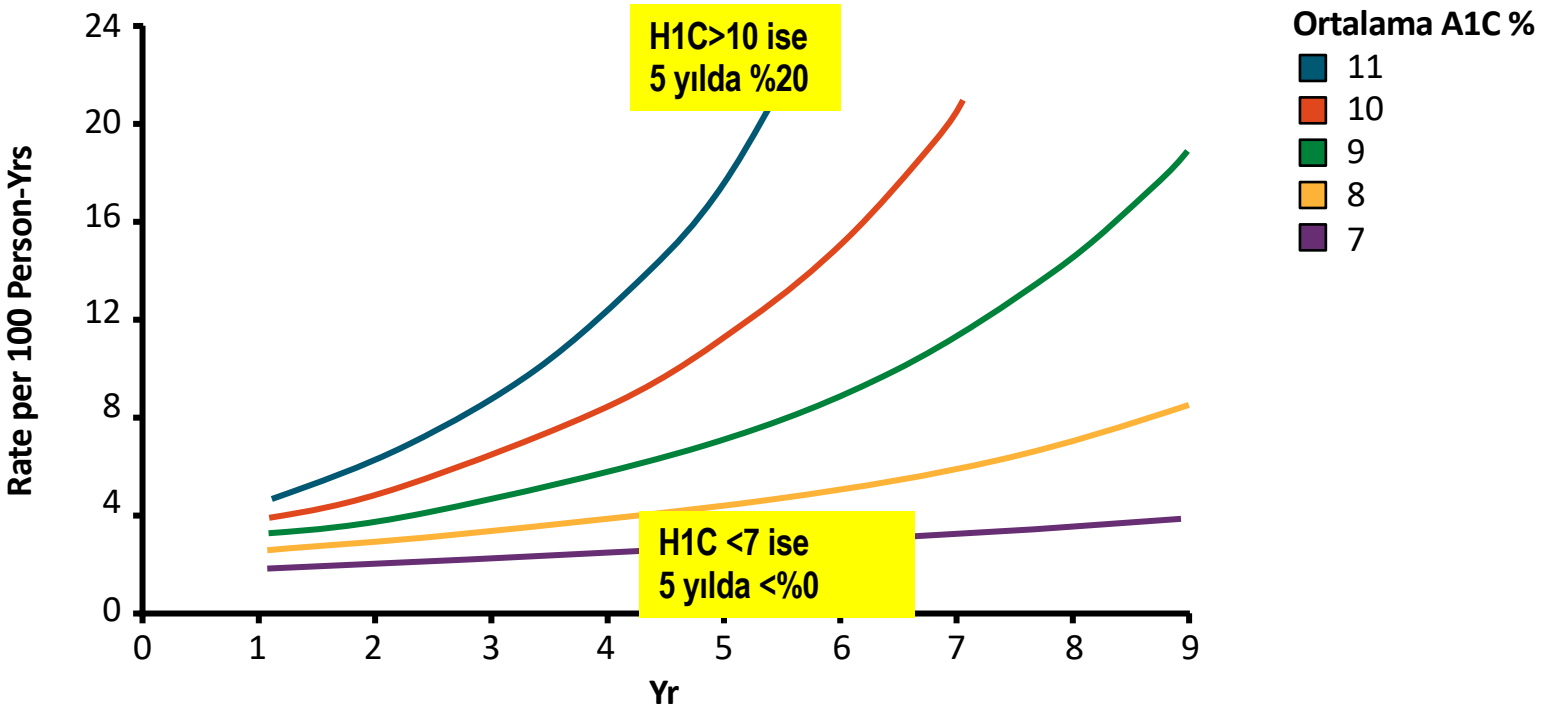
Sağ kalım analizlerinde kullanılan istatistiksel yöntemler

1-Hazard Ratio

2-Kaplan Meier

3-Cox regresyon analizi

DCCT: Yıllara göre A1C düzeyi ile Retinopati gelişme oranı



DCCT Research Group. Diabetes. 1995;44:968.

DPP-4 Inhibitorleri:(….gliptin'ler): Etkinlikleri aynı (FDA onaylı)

Vilda-gliptin: Galvus tb 50 mg 2x1

Sita-gliptin: Januvia tb 100 mg 1x1

Saksa-gliptin: Onglyza tb 2.5 / 5 mg (1x1 tb /gün)

Lina-gliptin: Trajenta tb 5 mg 1x1 (Safrayla atılıyor)

KBY ≤45 doz ayarlanır

Faydaları

- Hipoglisemi riski düşük
- Kilo aldırma nötr
- KBY'de kullanılabilir

KVH etkileri: Nötr

Sınırlılığı

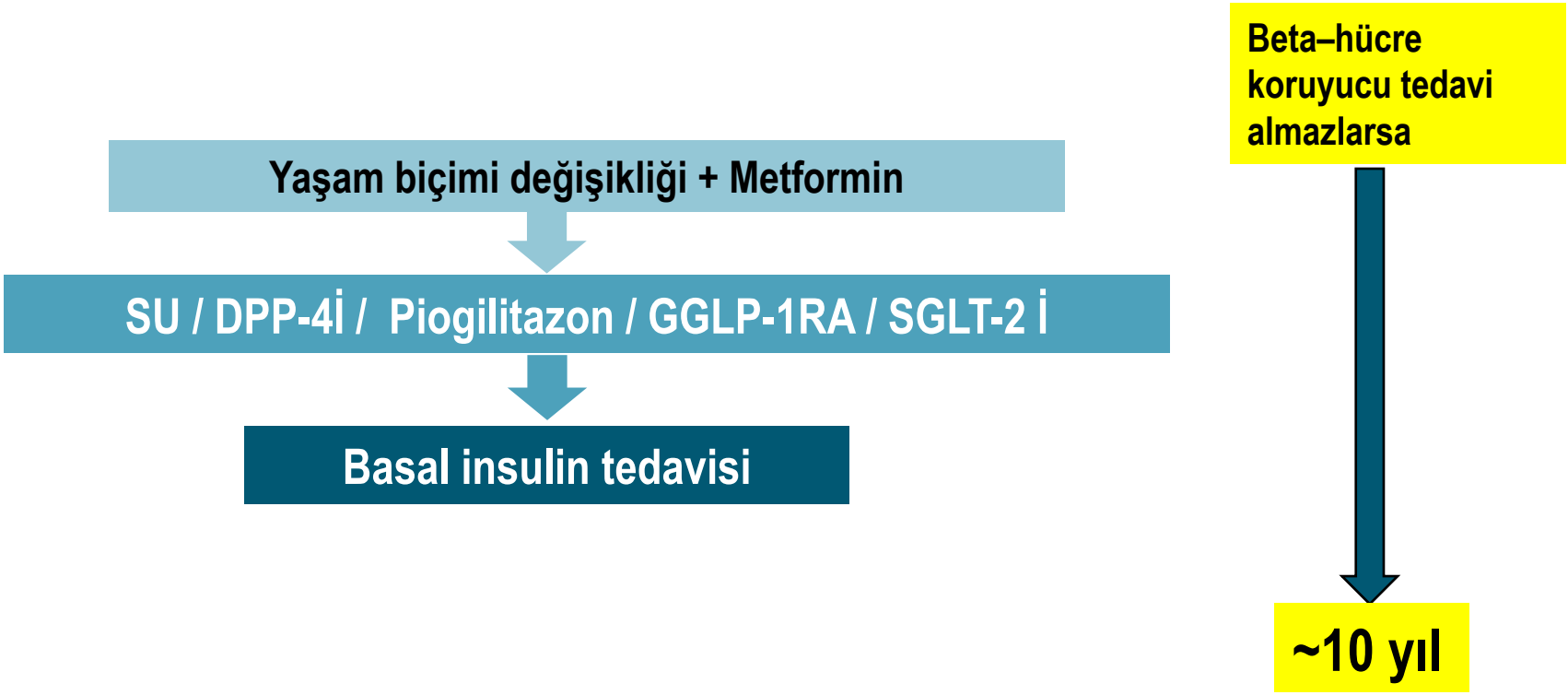
- Etkinliği: Orta
- Olası akut pankreatit riski
- Saxagliptin: KY riski yapabilir

Tanıdan insülin tedavisine kadar geçen süreç: Toplam ~10 yıl

Hastalara beta hücresini koruyucu ilaçlar verilmez ise 10 yolda %70 hasta bazal insüline gereksinim duyulur

Beta hücresini koruyucu ilaçlarla ömür boyu bazal insülin gereksiniminden kurtarabiliriz

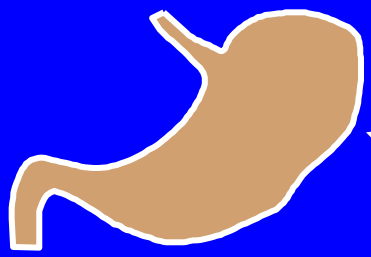
Pioglitazon ve GLP-1RA beta hücrelerini korur



İnkretin hormonlar: GLP-1

- İncebarsak L-hücresinde bulunurlar
- Yemek yenince salınırlar ve kan yoluyla insülin salgılatırlar
- Yemek döneminde sekrete edilen insülinin %60'ından sorumludur
- %90 etkiyi GLP-1 gösterir / GIP (%10)
- GLP-1: Dipeptidil peptidaz (DPP-4) enzimiyle yıkılır

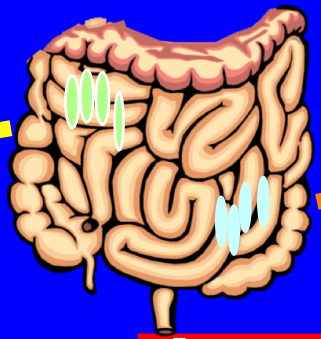
İnkretin hormon fizyolojisi: Glukagon Like Peptid 1 (GLP-1)



1-Mide boşalması

2-Beyin:
Tokluk hissi

K-hücreleri



L-hücreleri

GIP

Glukagon

GLP-1

Yıkar

DPP4

(-)

4-α-hücreleri

3-β-hücresi

5-Kardiak koruyucu etkisi var
Kardiyak fonksiyonları iyileştirir

Insulin

DPP4(Dipeptil Peptidaz enzimi): GLP-1 i yıkan enzim

DPP-4 inhibitörleri / GLP-1 RA

- KBY
- Dekompanse siroz

Doz ayarlaması yok

ADA Standards of Care. 2018.

GLP-1 Reseptör Agonistleri(Analogları) (GLP-1RA): Etkileri

FDA-onaylı olanlar: Exenatide, Liraglutide,Dulaglutide

- **Exenatide BID: Bayetta (geri ödemesi var)**
- **Lira-glutide (DM / Obezite) (Victoza / Saxenda) (geri ödemesi yok)**
- **Dula-glutide QW / Trulicity 1.5 mg (haftada bir) (DIB:4 tane var) (1200 TL) (2020 yılı)**

Faydaları

A1C düşürme: ~%1(0.8 -1.5)

Ciddi kilo kaybı yapabilir

Hipoglisemi riski düşük

Beta hücrelerini korur

KVH / KBH dan korur (Protektif)

Aç-tok verilebilir

Dekompanse siroz / KBY de doz ayarlaması yok

Sınırlamaları: Bulantı, Kusma, İshal ve Gastroparesis

Starting dose (5 mcg) can increase after 1 month, based on response

Single Patient Use Only

5 mcg BID

(Initiation at 5 mcg BID reduces incidence and severity of gastrointestinal side effects)

10 mcg BID

(Dose can be increased to 10 mcg twice daily after 1 month of therapy)

Exenatide (Bayetta enjektör)
Başlangıç: 2x 5 mcg/gün (yemek öncesi 1 s içinde)
Bir aydan sonra: Yanıta göre 2x10 mcg /gün

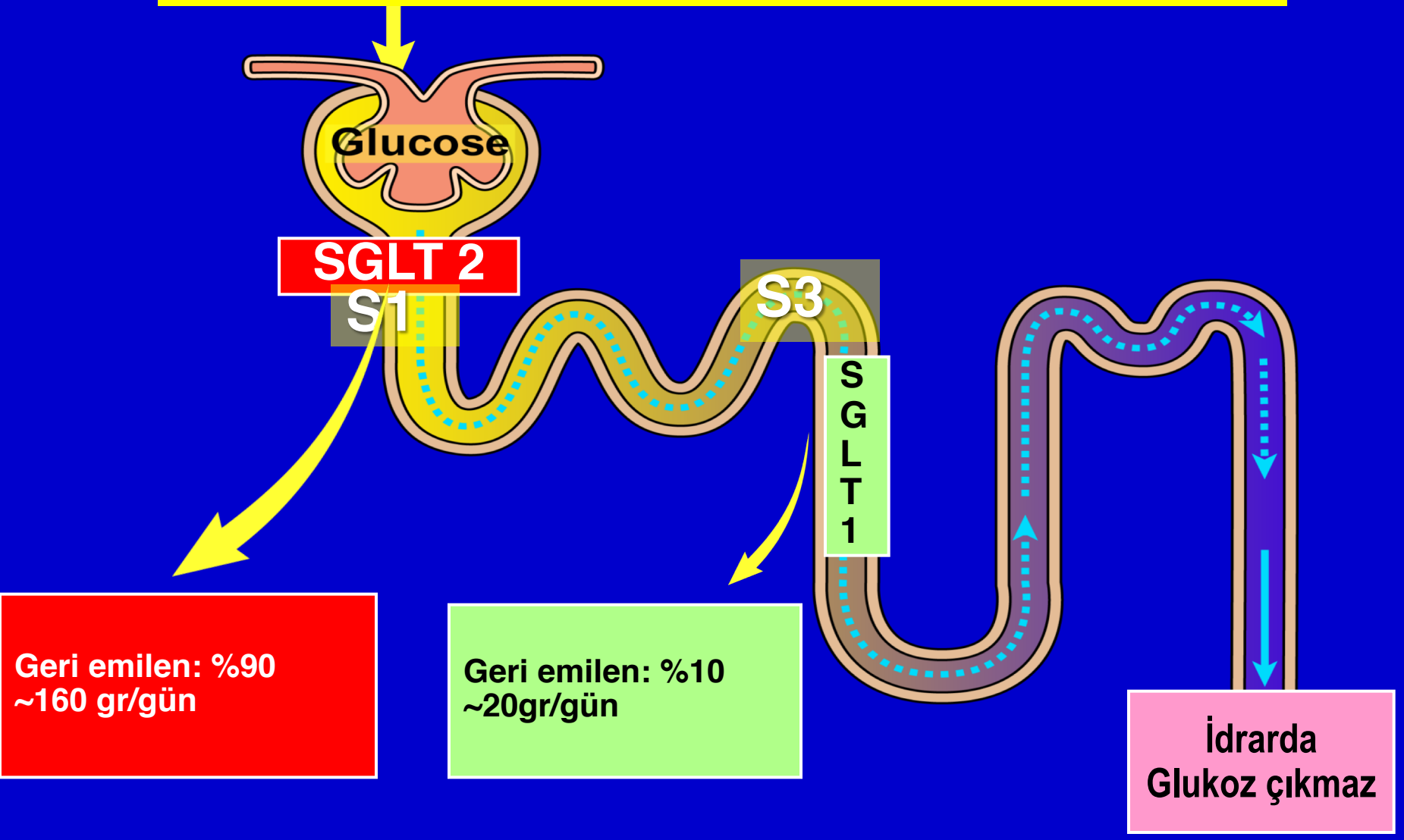
GLP-1RA

Liraglutid (Victoza): GLP-1RA
Kullanıma hazır enjektör (1 kutuda 1 tane)
Geri ödemesi yok (9-2014'de Türkiye de var)

HbA1C den bağımsız olarak KVO (KVH) azaltırlar
Kilo verdirici etkileri vardır
DM ve Obezite tedavisinde kullanılır
Saxenda: 18 mg/3 mL (3 mL)
Victoza: 18 mg/3 mL (3 mL)
T2DM: SK günde bir kez 0.6 mg; 7 gün sonra günde bir kez 1.2 mg
Saxenda: Obezitede:
- Günde bir kez SK 0.6 mg / haftalık arttırarak günde bir kez 3 mg'a kadar çık
- Bu dozda 12 hafta ver; %5 kilo kaybı olmadıysa kes

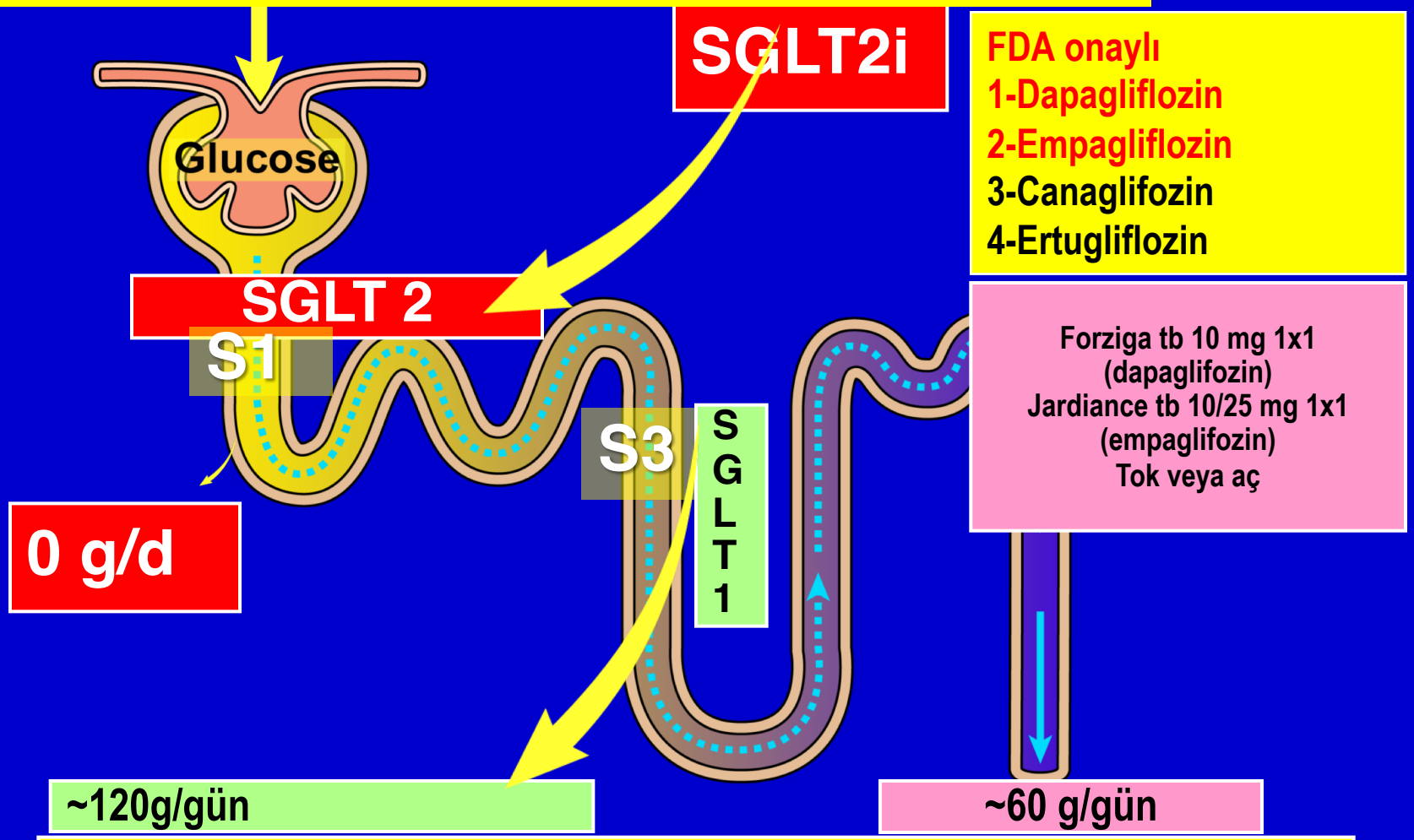
Normal böbrekte glükoz emilimi

(Glomerul filtrat miktarı:180 L/gün) (Glukoz: ~1g /L ve ~180 g/gün)



SGLT2 inhibisyonuyla böbrekte idrarla glukoz atılımı

(Glomerul filtrat miktarı:180 L/gün) (Glukoz: ~1g /L ve ~180 g/gün)



KVH dan koruma: Empaglifozin ve Canaglifozin
Nefropati'den koruma: Dapaglifozin, Empaglifozin, Canaglifozin

SGLT2 Inhibitorleri (…..gliflozin'ler): Etkileri ve yan etkileri

FDA-onaylı olanlar (4 tane):Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin, Canagliflozin

Faydaları

- İdrarla glükoz kaybı→A1C ~%1 düşürür (%0.8-1.5)
- Kalori kaybı yapar→ Kilo kaybı %3
- Sodyum kaybı → TA düşürür
- Hipoglisemi: Ender

Zararları

Yüksek idrar glükozu

İYİ da artma

Vajinal ve üriner Candida da artma

Osmotik diürez (su içilmeli)

Dehidratasyon, hipotansiyon

GFR de azalma, hiperpotasemi

FDA uyarısı

1-Ketoacidosis and amputation (FDA uyarısı)

2-Fournier gangreni

Heerspink. J Am Soc Nephrol. 2017;28:368 Van Gaal. Diabetes Care. 2015;38:1161; Heerspink. J Am Soc Nephrol. 2017;28:368. ADA. Diabetes Care. 2018;41:S73. Heerspink. Circulation. 2016;134:752. Tang. N A J Med Sci. 2017;10:78. Liu. Sci Rep. 2017;7:2824. Canagliflozin PI.

T2DM:Tedavi

Metformin (DGT alanlarda ≤1000 mg/gün)
eGFR 30-50: 1000 mg/gün
<30: Kontrendike

HbA1c >%7 ise

KVH varsa veya
10Y KAH riski ≥%20 veya
KBH varsa

KVH: SGLT2i (empaglifozin), GLP1-RA

KAH yok/ KAH riski düşük / KBH yok

Metformin,DDP4i, Pioglitazon, GLP-1 RA, SGLT2

GLP1 RA ile DPP4i birlikte verilmez
ARV ilaçlarla diyabet ilaçları arasında etkileşim yoktur
Sadece DGT alanlarda metformin ≤1000 mg

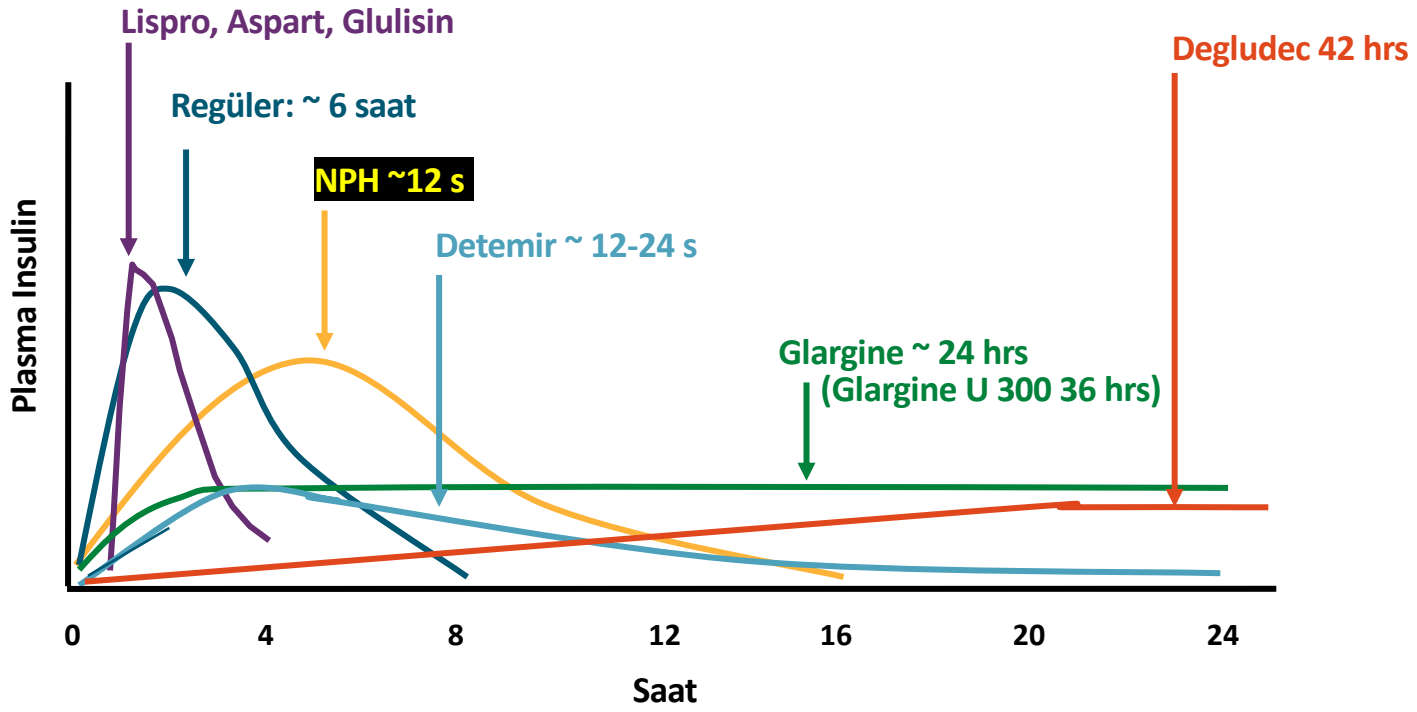
T2DM'de bazal insülin başlama endikasyonu: C-peptid

- Sabah kahvaltısından (en az 60 g KH içermeli) 2 saat sonra C-peptid
- Açlık C-peptid düzeyi (N≥1.1 dir)
- 2 s sonraki C-peptid düzeyi: Açlığa göre %60 artmışda bazal insülin verilmez

  Bazal C-peptid 2 ise tokluk >3.2 olması yanıt anlamına gelir

ADA Standards of Care. 2018.

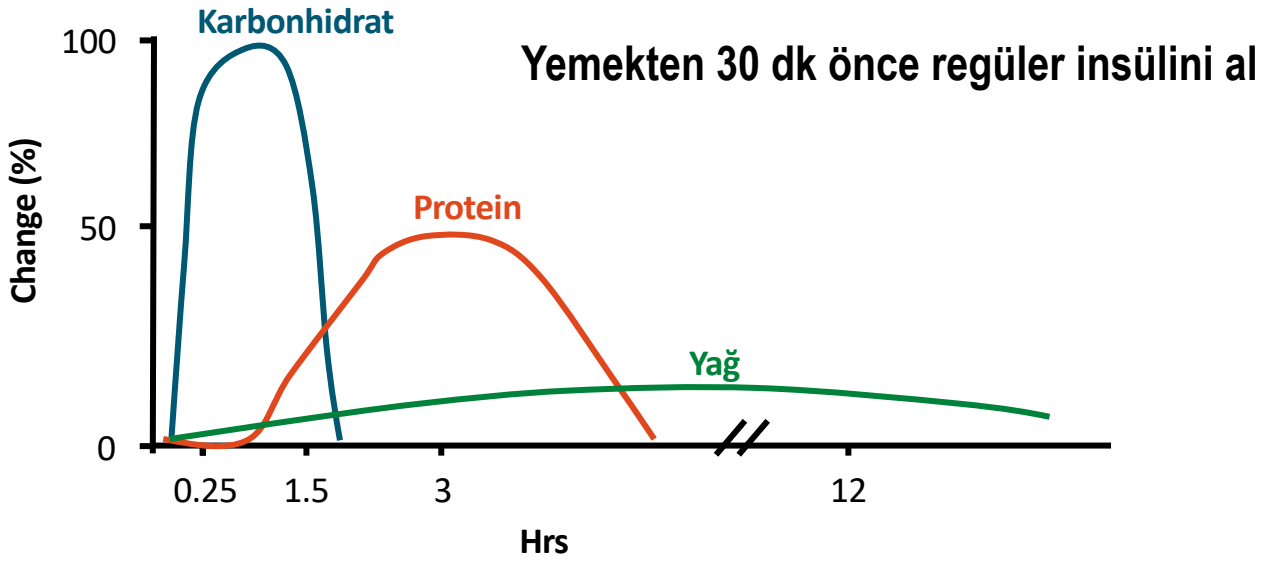
İnsülinlerin etki profilleri



Ryzodeg (degludec + Aspart): 1 kalemde 3 ml (100U/ml) 24 s'de bir (prtaik değil)

Burge. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:575. Barlocco. Curr Opin Invest Drugs. 2003;4:1240.
Danne. Diabetes Care. 2003;26:3087.

Karbonhidrat, Protein ve Yağların kan glükozuna etkileri



https://diabetesmealplans.com/diet-to-lower-blood-sugar-a1c/

T2DM'de Bariatrik cerrahi: ADA önerisi

Öneri: VKİ ≥ 40

Düşünülebilir: VKİ ≥30

+

Yaşam biçimi ve farmakolojik tedavi ile kötü kontrol

Dislipidemi

- **Normal plasma glucose and A1C maintained in 83% of patients with preoperative T2DM up to 14 yrs after gastric bypass (n = 146)[1]**

ADA Standards of Care. 2018.

KBY'si olanlarda T2DM Tedavisi

İlaç	CKD-EPİ: (eGFR, mL/min/1.73 m^2)		
	>50	(50-30)	(<30)
Metformin	2000 mg	1000 mg/gün	Kullanma
DPP-4 inhibitorleri	Kullan	Kullan	Kullan
Pioglitazone	Kullan	Kullan	Kullan
Insulin	Kullan	Kullan	Kullan
Gliklazid (Diamicron)	Kullan	Kullan	Kullanma
GLP-1 RA'leri	Kullan	Kullan	Kullan
SGLT-2 inhibitorleri	Kullan	Kullanma	Kullanma

1. Inzucchi. JAMA. 2014;312:2668; 2. Sitagliptin PI. 3. Wang. Sci Rep. 2017;7:1717.
4. Hahr. Clin Diabet Endocrinol. 2015:1:2. 5. Exenatide PI. 6. Canagliflozin PI. 7 Empagliflozin PI.

Prediyabet tedavi önerileri (T2DM prevansiyonu)

Toplum	Tedavi
Prediyabet	Yaşam biçimi değişikliği 1-%5-10 kilo kaybı 2-Orta düzeyli egzersiz (30 dk/gün)
Prediyabet + Aşağıda verilenler 1-<60Y 2-VKI ≥ 35 kg/m2 3-Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadın	Yaşam biçimi değişikliği ve/veya Metformin (2x850 mg/gün)

Egzersiz metformin den daha etkili
Metformin alanlar vs Plasebo / 3 yıl
T2DM gelişme oranı (%20 vs %30)

UpToDate (Ocak 2019)

Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Koroner Arter Hastalığı (KAH): Sunum planı

1-Prevalans / Patogenz

2-Tarama endikasyonları / Tarama yöntemleri

3-Tanı ve Tedavi

4-Korunma

Kardiyovasküler hastalıklar: Prevalansı (≥40Y)

- Ömür boyu KAH geliştirme riski ~%50 (E>K)
- Ömür boyu inme geliştirme riski ~%25
- İnme: 2.sık ölüm nedeni ve 3.en sık sakatlık nedeni

- **Her erişkinin (≥18 Y);**

  İlk vizitte TA'nu ölçülmeli; N ise yılda bir ölçüm tekrarlanmalıdır

AACE Guidelines 2012

KAH: Klasik risk faktörleri

1-Yaş (E>45, K >menopoz sonrası)
2-Sigara (%70)
3-HT (% 50) (HT %30 daha fazla)
4-Obezite (VKI≥30)
5-Hareketsizlik
6-Dislipidemi (%50): Aterojenik dislipitemi
Poligenik hiperkolesteroemi: LDL 190-240
Ailevi hiperkolesterolemi: heterozigot / Homozigot
7-DM
8-Albuminüri
9-KBY (eGFR<60)
10-Erken KAH için aile öyküsü (E<55, K<65)
11-Stres

HIV'lilerde KAH'nın klasik risk faktörleri daha sıktır

HIV hastaları: KVH Risk Faktörleri

- Klasik risk faktörleri

(+)

HIV'e özgü Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Doğal immün sistem aktivasyonu
Düşük düzeyli kronik enflamasyon

Kronik İnflamasyon (CD4<200, HIV RNA>100.000 kp/ml)
Endotel disfonksiyonu / Endotel hasarı / Trombofili
Aterojenik dislipidemi: TG ↑ HDL ↓

HIV'lilerde KAH;

Hem daha erken yaşta görülür hem de (x2) daha sıkdır

Framingham Risk Skorlaması

- Yaşa bağımlı tarama: Risk olmasa da taranır

  Erkek >45 Y, Kadın >55 Y ise Framingham Risk Skorlaması yapılır

- <45 Y tarama için ≥ 2 risk faktörü olanlarda yapılır

AACE Guidelines 2012

Kronik HIV'lilerde ise yaşa bakmaksızın;

Tanı konulduğu anda ve yılda bir TA bakılır

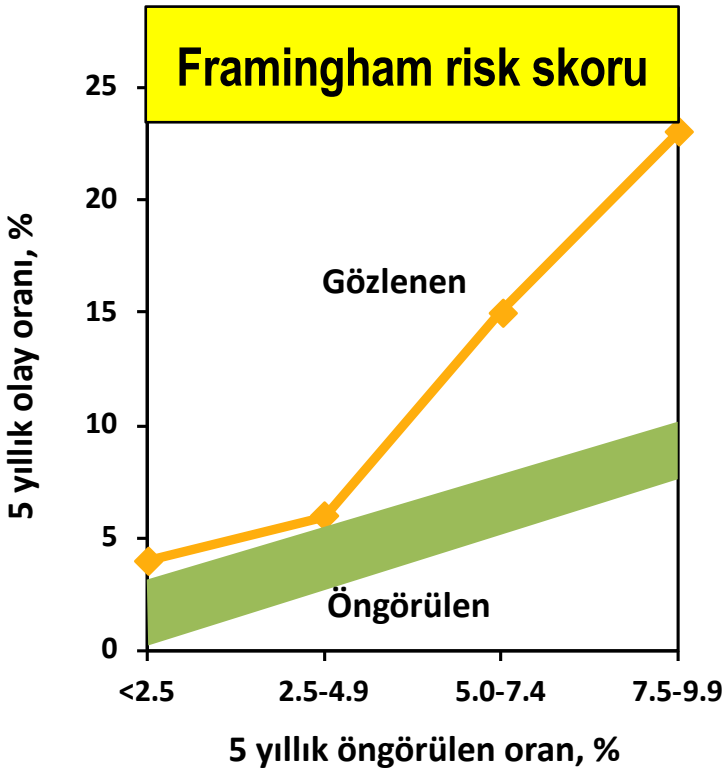
Tanı konulduğu anda ve yılda bir lipid profili bakılır

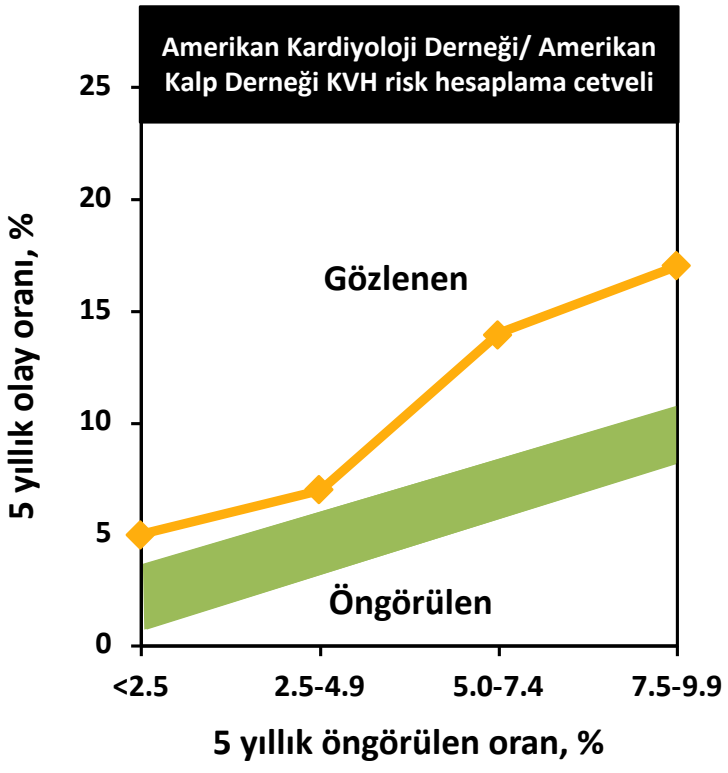
Tanı konulduğu anda ve yılda bir diyabet taraması yapılamldır

≥ 2 risk varsa Framingham Risk Skorlaması yapılır (HIV 1 riskdir)

Risk hesaplama formülleri;
HIV(+) lerde MI riskini olduğundan daha düşük hesaplamaktadır

2.270 HIV (+) hastanın alındığı partners sağlık-bakım sistemi prospektif HIV kohortunda, gözlenen ve öngörülen 5 yıllık KVH sonuçları[1]





- **Ayaktan takip edilen hastaların dahil edildiği bir kohort çalışmasında da (n=2392); KVH riski benzer şekilde gerçekte olduğundan daha düşüktü (%15–%25)[2]**

1.Regan S et al. CROI 2015. Seattle, WA. #751; 2.Thompson-Paul A et al. CROI 2015. Seattle, WA. #747

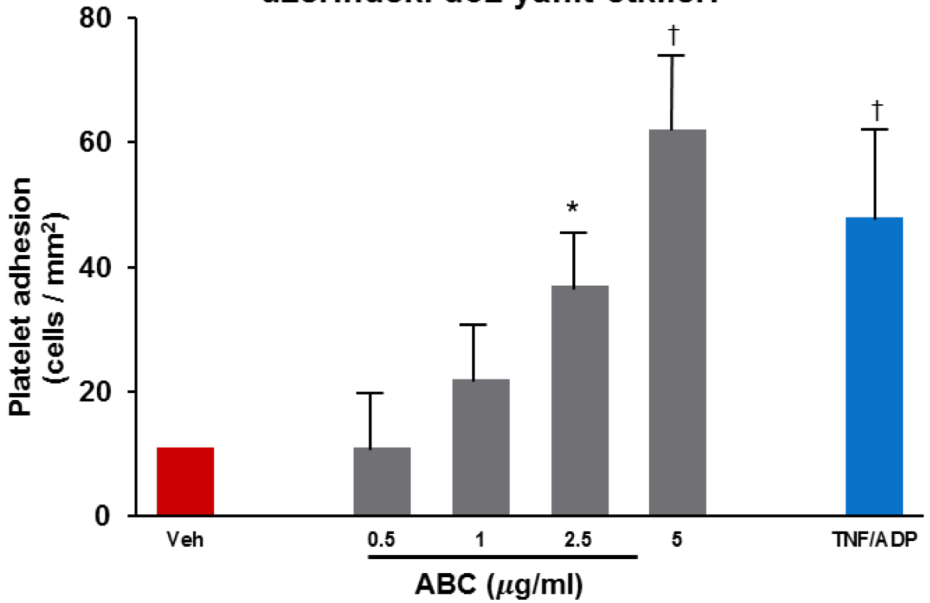
ABC ve KVH: Mekanizma

Abakavir; Trombositin endotele adezyonunu ve agregasyonunu arttırmaktadır

Amaç: ABC ile trombosit/endotel hücresi adezyonu ve trombosit agregasyonunu değerlendirmek

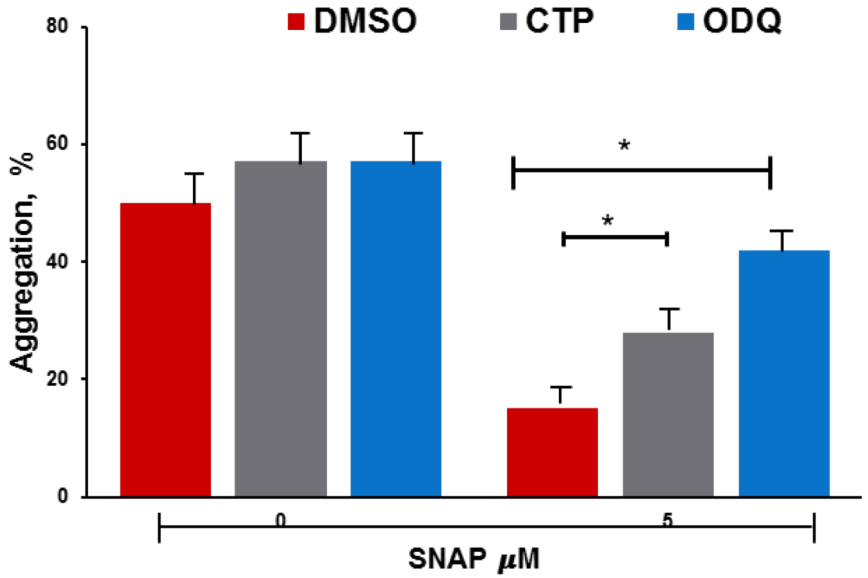
- ABC trombosit adezyonunu çok bariz ve doza bağımlı olarak artırmakta ve bu etki trombositler değil, endotel hücresi ABC ile temas ettiğinde gelişmektedir
  - Reseptör blokajı ABC'nin endotel hücrelerinde P2X7 ADP reseptörleri üzerinde etki ettiğini göstermiştir
- TFV değil ama karbovir trifosfat (CTP), ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun NO-aracılı inhibisyonunu anlamlı olarak tersine çevirmiştir

ABC'nin trombosit-endotel hücresi adezyonu üzerindeki doz-yanıt etkileri[1]



*P≤0.01 ; †P≤ 0.001 vs kontrol; TNF=tümör nekroz faktörü

CTP ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun NO-aracılı inhibisyonunu tersine çevirmiştir[2]



*P<0.05; **DMSO**=dimetil sulfoksid; **ODQ**=1H-[1,2,4] oksadiazolo[4,3-a]kinoksalin-1-bir; **SNAP**=S-Nitroso-N-Asetil-D,L-Penisilamin

- **ABC trombosit:endotel hücresi adezyonuna neden olmakta ve trombosit agregasyonunu artırmaktadır**

1. Alvarez A, et al. CROI 2016. Boston, MA. #663
2. Emerson M, et al. CROI 2016. Boston, MA. #662

ARV ilaç sınıfları: Dislipidemi / İnsülin direnci / KVH riski ?

ARV ilaç sınıfı	Dislipidemi	İnsulin Direnci KVH riski
I-NRTI TDF/ FTC / 3TC / Abakavir TAF (Genvoya tb)	D:A:D çalışması= AZT, LAM MI ilişkisi yok D:A:D çalışması= MI ilişkisi bulundu Yapar (TK,LDL,HDL yükseltir) Bunun klinik önemi bilinmiyor	 Yapmaz Yapmaz
II-NNRTI	Yapar(LDL ve HDL yükseltir)	Yapmaz MI riskini arttırmıyor
III-PIs/r	Yapar (TK↑,LDL↑,TG ↑, HDL↓) D:A:D: Çalışması=Her yıl MI riskini %10 ↑	Yapar Yapmaz
IV-INSTI	INSTI bazlı rejimler INSTI olmayanlara göre KVH riskini %40 ↓ Kardiyometabolik profili en iyi olan ARV ilaç sınıfıdır	

LDL'yi düşürmede kullanılan ilaçlar

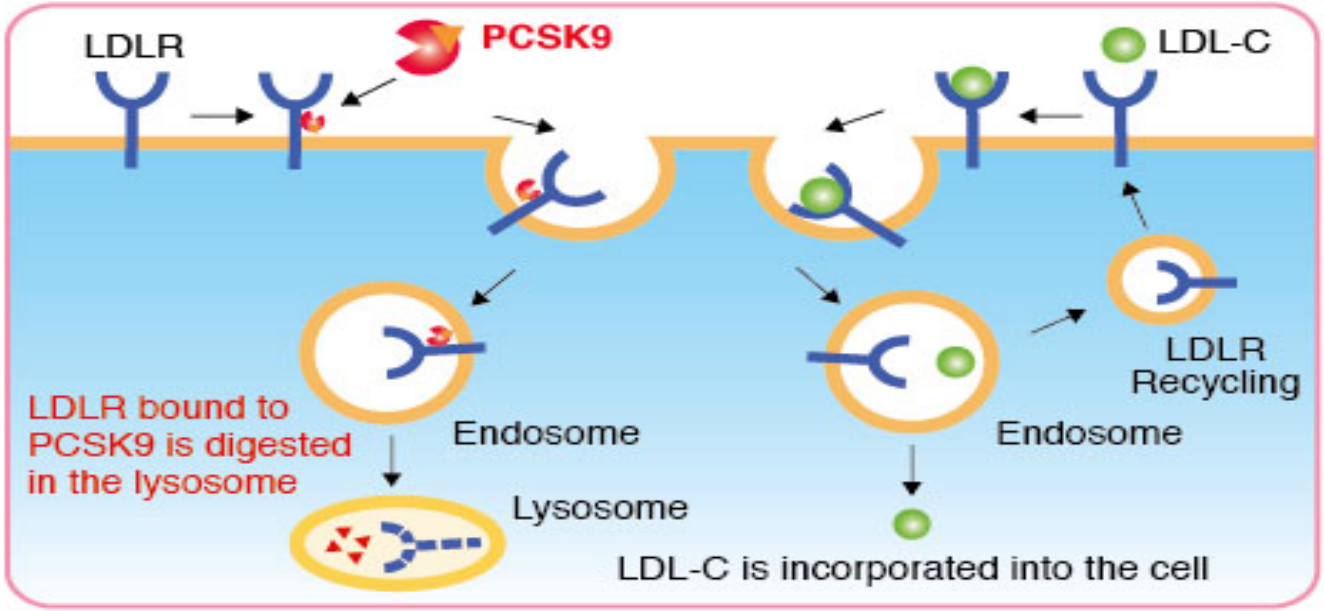
I-Statinler: HMG-CoA redüktaz inhibitörü

II-İntestinal kolesterol absorbsiyon inhibitörü:Ezetimibe(ilaç etkileşimi yok)(10 mg/gün)

III-PCSK9-inhibitörü: Evolocumab (ilaç etkileşimi yok): 140 mg 2 haftada bir

420 mg ayda bir

PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9
Karaciğerde sentez edilen bir proteaz (proteinleri parçalayan bir enzim)
Kana geçince Kc de LDL-reseptörlerine bağlanıyor ve parçalıyor



ARV ilaçlar ve Statinler: İlaç etkileşimleri

- **NRTI ve INSTI: Statinlerle etkileşimi yok**
  Güncel kullandığımız da bunlar

- **NNRTI (CYP3A4 uyarıcısı): Statin düzeyini ↓**
  Bu nedenle statinleri yüksek doz başla.
- **PIs / Cobicistat / Ritonavir (CYP3A4 inhibitörüdür): Statin düzeyini ↑**
  Bu nedenle statinleri düşük dozla başla.

- **Statinler değişen derecede CYP3A4'ün substratıdır**

Pravastatin (Pravachol tb 10,20, 40 mg): En az etkileşen (yan etkisi en az olan)
Rosuvastatin (Crestor): CYP3A4'ün minör substratı (5,10,20,40,100 mg tb)
Atorvastatin (Ator): CYP3A4'ün majör substratı

TB/HIV ko-enfeksiyonunda önerilen ilk tercih rejimler

NRTI ve INSTI: Statinlerle etkileşimi yok

1-TDF/Emtrisitabin: Truvada veya Hivent veya Sidatria tb

2-Triumeq tb: Abakavir/Lamivudin/Dolutegravir

3-Biktarvy tb (BIC/FTC/TAF)

4-DGT + LAM

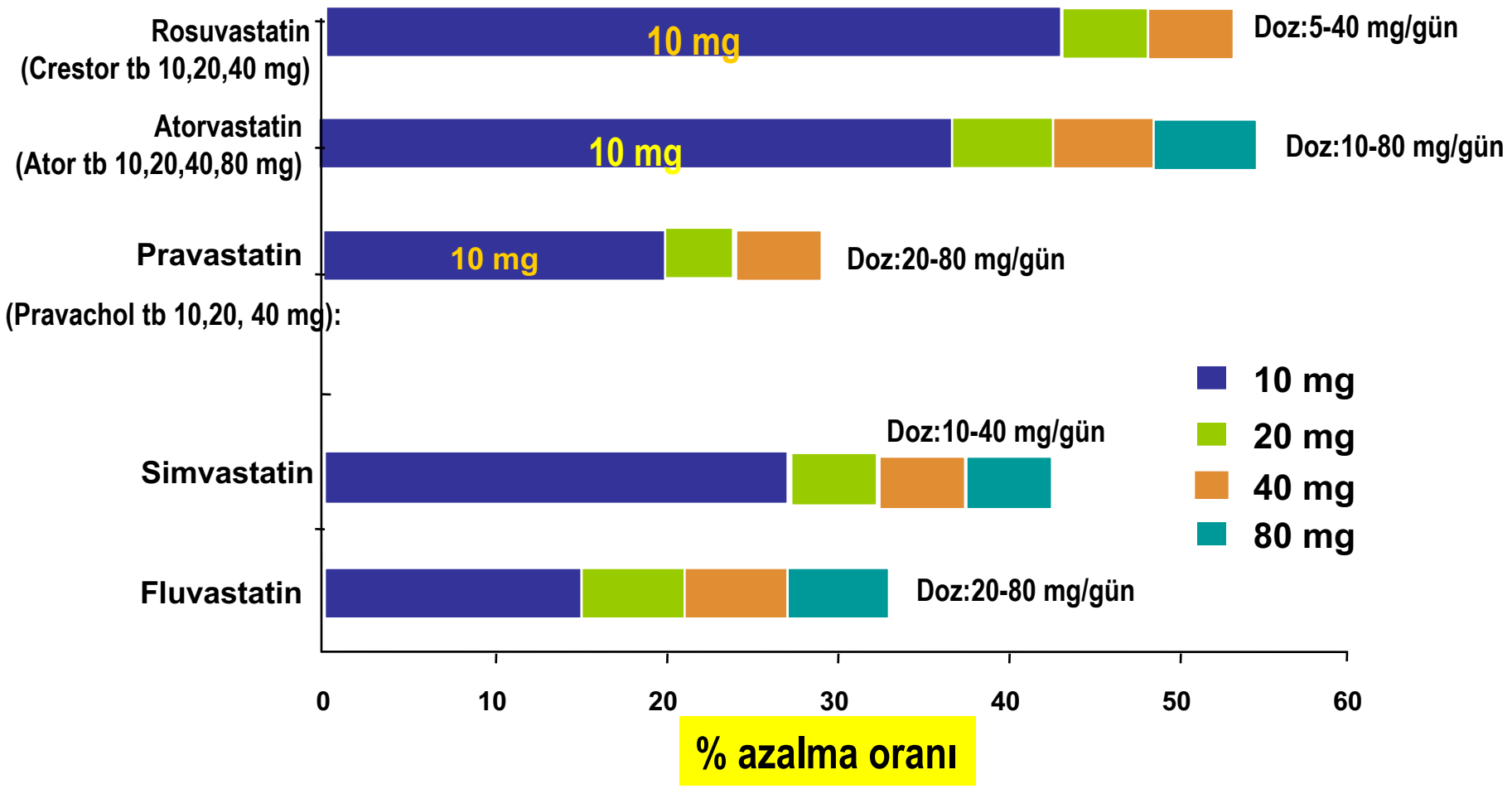
- **EVG/c /Emtrisitabin/TDF (Stribild 150/150/200/300 mg tb):**
  Atorvastatin ve Rosuvastatin ile etkileşim var (COBİ CYP3A4 inhibitörü)
- **EVG/c/Emtrisitabin/TAF (Genvoya 150/150/200/10 mg tb):**
  Atorvastatin ve Rosuvastatin ile etkileşim var (COBİ CYP3A4 inhibitörü)

Cobisistat: CYP3A4 sistemini inhibe eder ve statinlerin serum düzeyini arttırmaktadır

Rosuvastatin: 10 mg/gün ile başla ve 20 mg/gün geçme

Statinlerin doza göre LDL düşürme güçleri

Etkinlik sıralaması:10 mg Rosuvastatin > 10 mg Atorvastatin > 10 mg Pravastatin



*Bazal LDL değerinden bağımsız olarak

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

KVH'da değiştirilebilir risklerin tedavisinin prognoza katkısı

- SKB 10 mmHg ↓veya
- TK 40 mg/dl ↓
- ASA kullanımı (100 mg/gün)

Herbiri İKH riskini %25 azaltır (etki; additiv dir)

Sigara: Bırakılması İKH riskini %50 ↓

EACS-2019

HIV: Statin tedavisi endikasyonları

- KVH veya
- T2DM'si veya
- 10 yıllık KVH riski ≥%10 ise

- Hedef LDL:

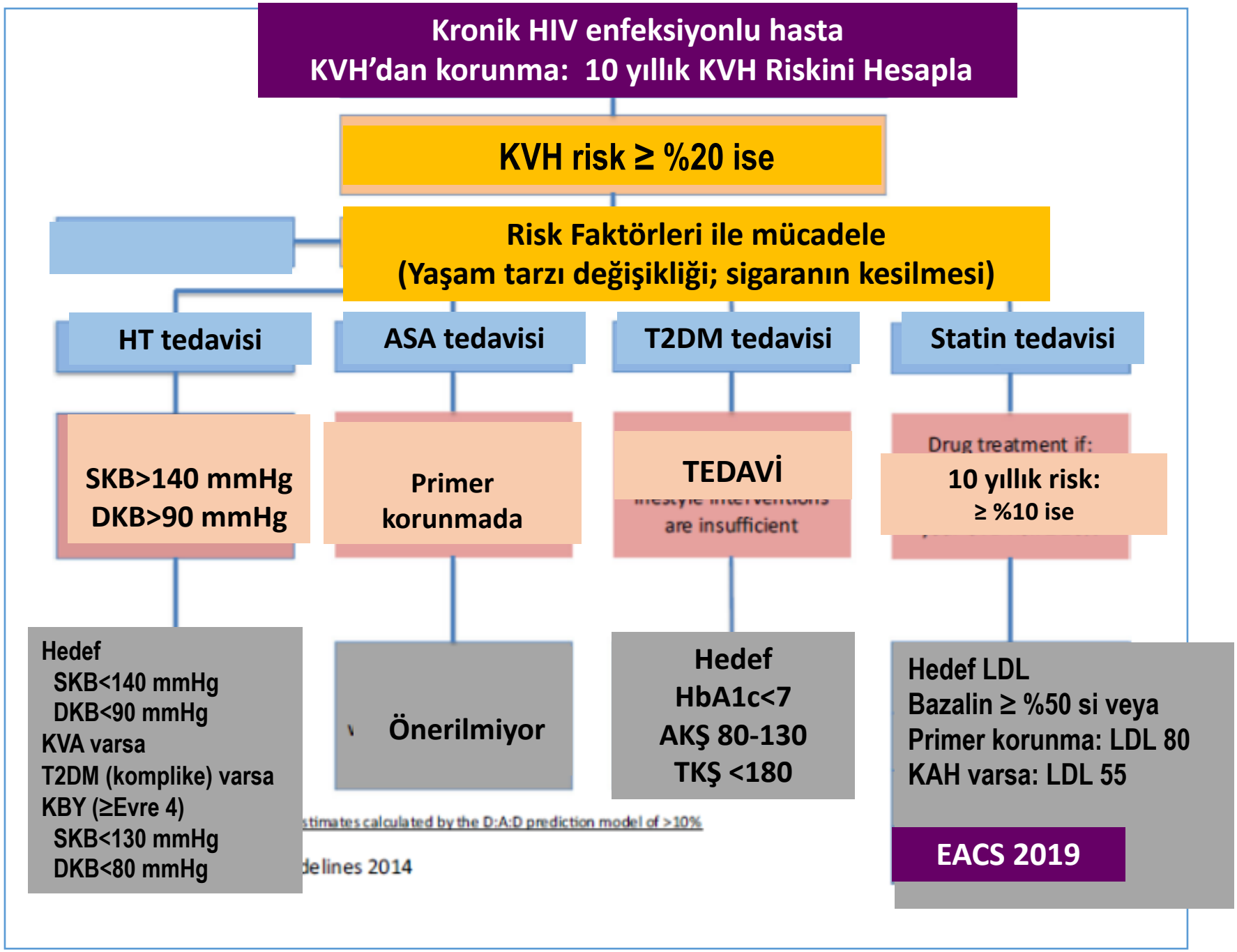
  Bazal değere göre ≥%50 düşürülmelidir

  KVH varsa: LDL 55 mg/dl

  Primer korunmada: LDL 80

Sistolik TA 10 mmHg düşmesi veya TK 40 mg/dl düşmeesi veya ASA kullanılması; her biri KAH riskini %25 azaltır (etkileri additiv dir)
Sigarayı kesme KAH riskini %50 azaltır
Primer korunmada ASA kullanımı artık önerilmiyor (2019)

EACS-2019


Kronik HIV enfeksiyonlu hasta
KVH'dan korunma: 10 yıllık KVH Riskini Hesapla
KVH risk ≥ %20 ise
Risk Faktörleri ile mücadele
(Yaşam tarzı değişikliği; sigaranın kesilmesi)
HT tedavisi
ASA tedavisi
T2DM tedavisi
Statin tedavisi
SKB>140 mmHg
DKB>90 mmHg
Primer
korunmada
TEDAVİ
are insufficient
Drug treatment if:
10 yıllık risk:
≥ %10 ise
Hedef
SKB<140 mmHg
DKB<90 mmHg
KVA varsa
T2DM (komplike) varsa
KBY (≥Evre 4)
SKB<130 mmHg
DKB<80 mmHg
Önerilmiyor
Hedef
HbA1c<7
AKŞ 80-130
TKŞ <180
Hedef LDL
Bazalin ≥ %50 si veya
Primer korunma: LDL 80
KAH varsa: LDL 55
EACS 2019

İlginiz için teşekkürler