



# ΗΙΥ & ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Νικόλαος Ι. Αντωνάκος  
Παθολόγος – Ακαδημαϊκός Υπότροφος

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών - Ιατρική Σχολή





# HIV – ΤΑ ΒΑΣΙΚΑ

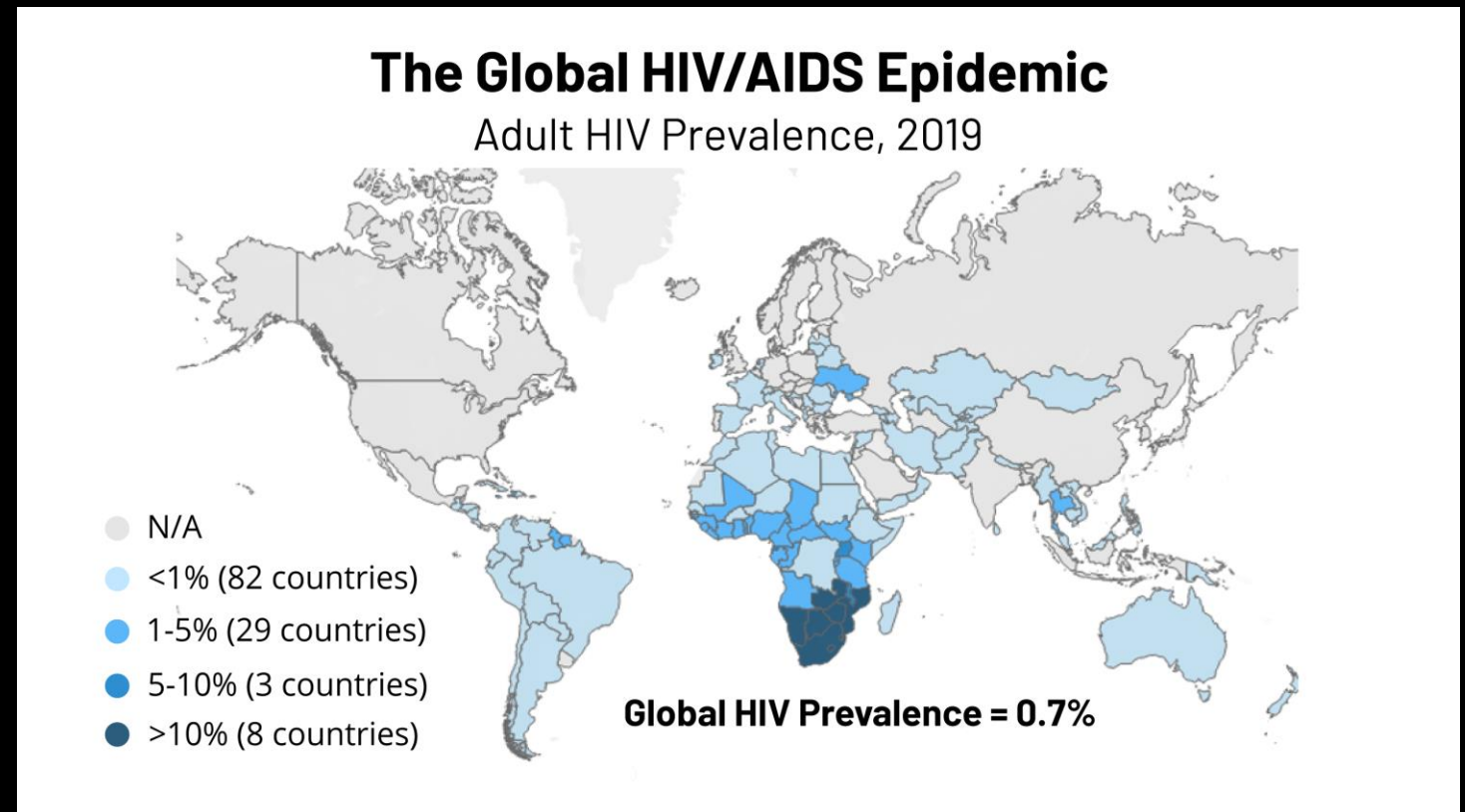
- HIV: Human Immunodeficiency Virus
- PLWH: People Living with HIV (HIV Οροθετικοί)
- AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Νόσος HIV)
- HIV co-morbidities & HIV-related Opportunistic Infections (OIs)
- ART: Anti-Retroviral Therapy → HAART & cART





# HIV – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

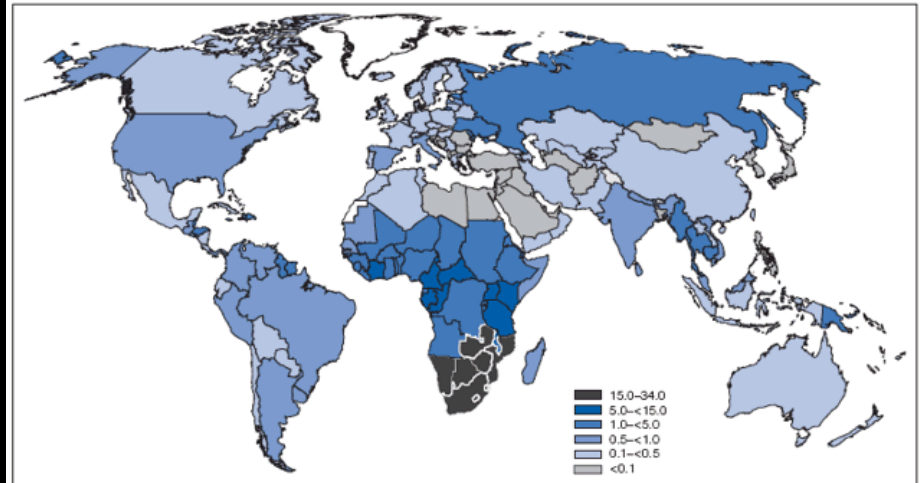
- 37,7 εκατομμύρια PLWH
- 1,5 εκατομμύρια νέες διαγνώσεις HIV (εντός του 2020)
- 680000 θάνατοι από AIDS (νόσους σχετιζόμενες με AIDS)





# HIV – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

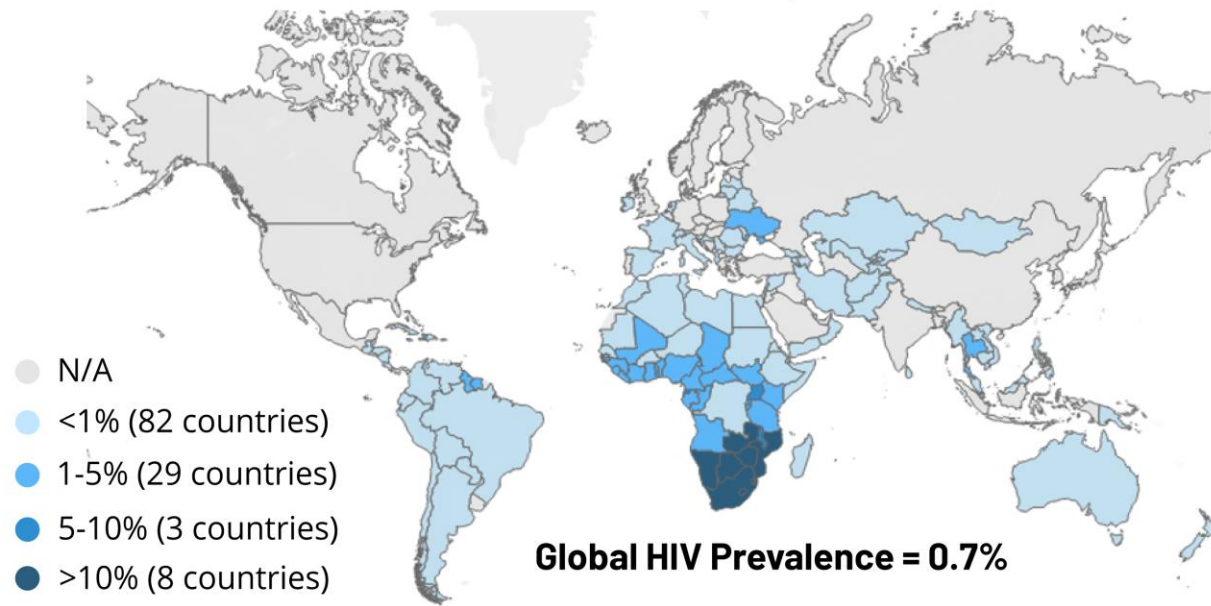
FIGURE. Estimated percentage of adult population\* living with human immunodeficiency virus (HIV) infection, by country — worldwide, 2005†



SOURCE: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2006 report on the global AIDS epidemic. Geneva, Switzerland: UNAIDS, 2006. Available at [http://www.unaids.org/en/hiv\\_data/2006globalreport/default.asp](http://www.unaids.org/en/hiv_data/2006globalreport/default.asp).  
\* Aged 15–49 years.  
† The worldwide estimate of the number of persons living with HIV is 38.6 million.

## The Global HIV/AIDS Epidemic

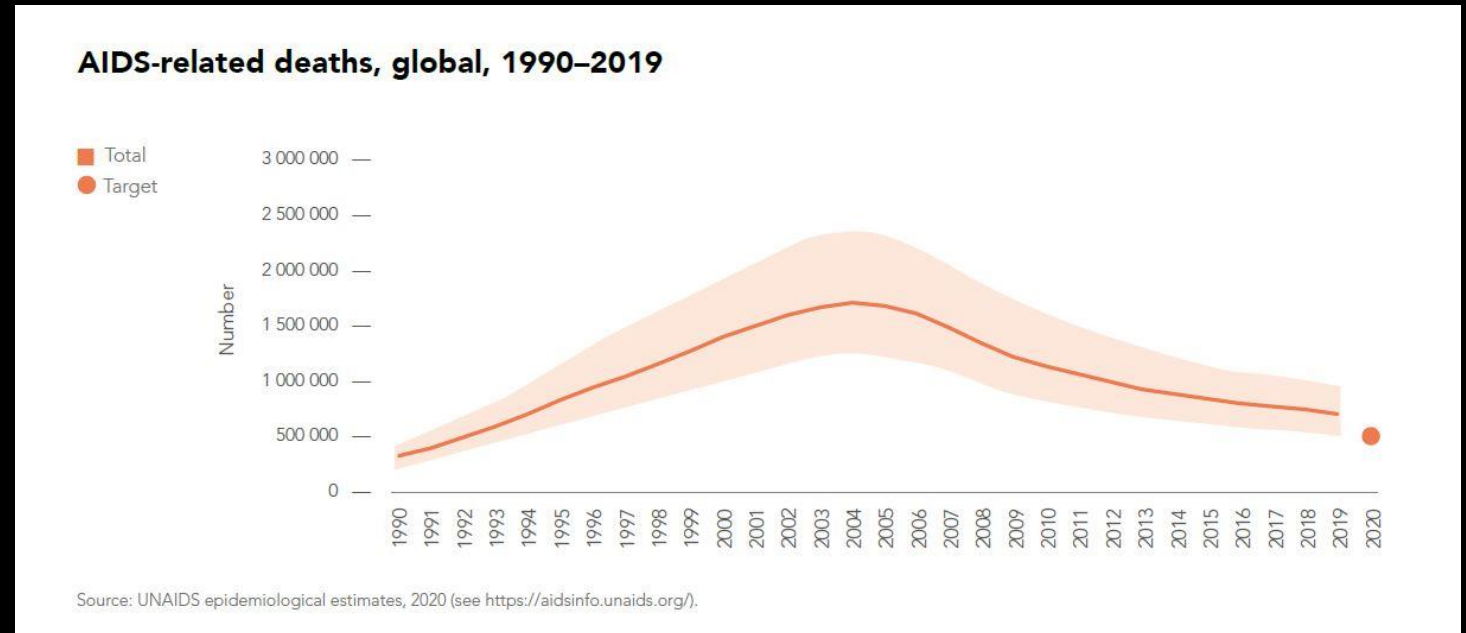
Adult HIV Prevalence, 2019





# ΗΙV – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- 37,7 εκατομμύρια PLWH
- 1,5 εκατομμύρια νέες διαγνώσεις ΗΙV (εντός του 2020)
- 680000 θάνατοι από AIDS (νόσους σχετιζόμενες με AIDS) εντός του 2020
- 27,5 εκατομμύρια έχουν πρόσβαση σε ART



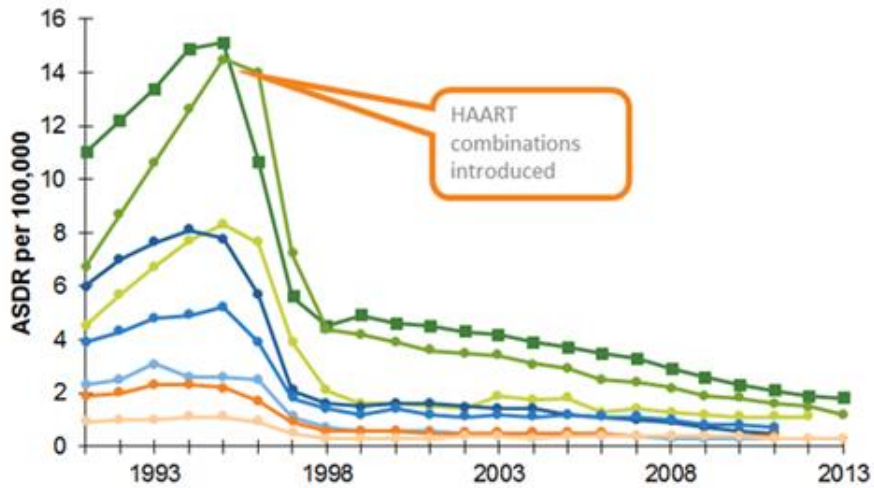


# HIV – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ



## HIV/AIDS

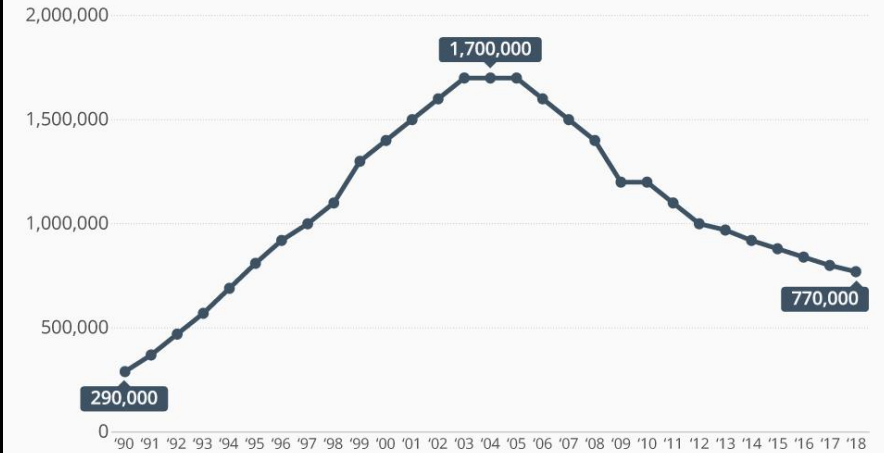
### HIV/AIDS Age-Standardized Death Rates (ASDR) By Country



Country	Decline in ASDR (1995-2013*)
USA	-88%
Spain	-92%
Italy	-87%
France	-94%
Canada	-87%
Australia	-88%
Germany	-82%
United Kingdom	-73%

### HIV/AIDS Deaths Continue To Decline

Estimated number of AIDS-related deaths worldwide from 1990 to 2018



@StatistaCharts Source: UNAIDS

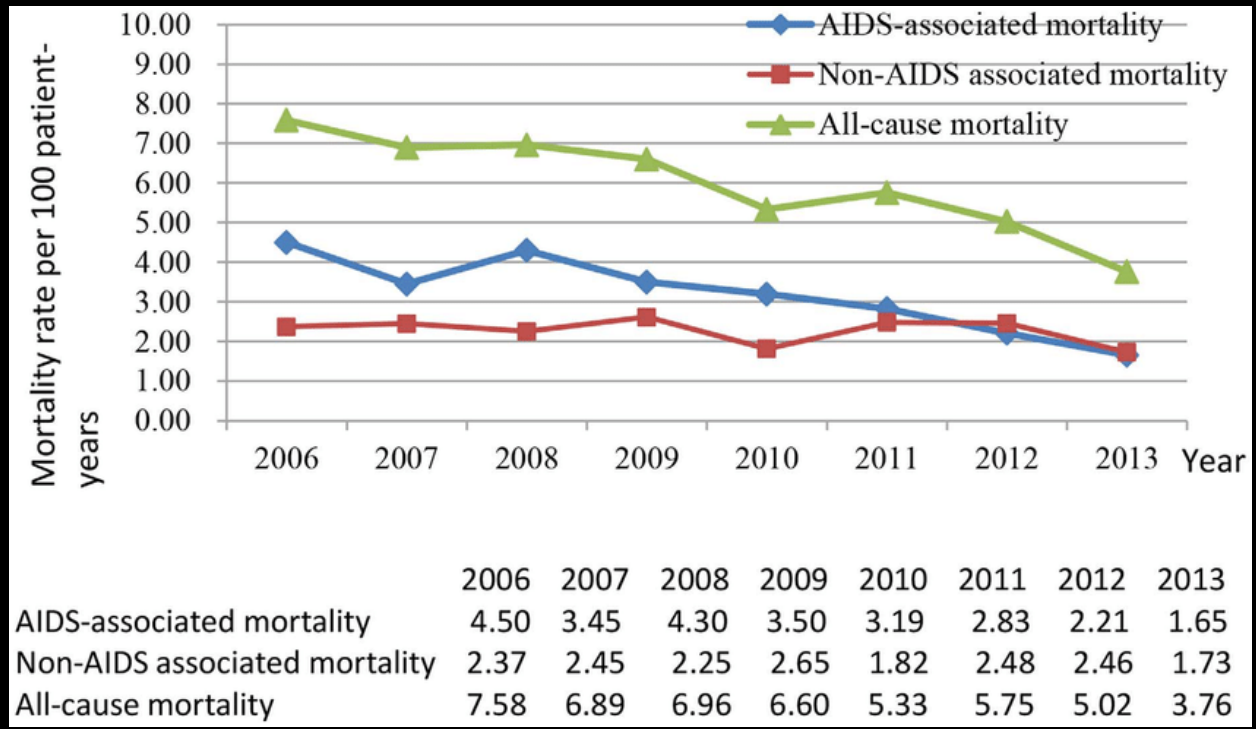






# ΗΙΥ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- 680000 θάνατοι από AIDS (νόσους σχετιζόμενες με AIDS) εντός του 2020
- 36,3 εκατομμύρια θάνατοι από AIDS (νόσους σχετιζόμενες με AIDS) από την αρχή της επιδημίας





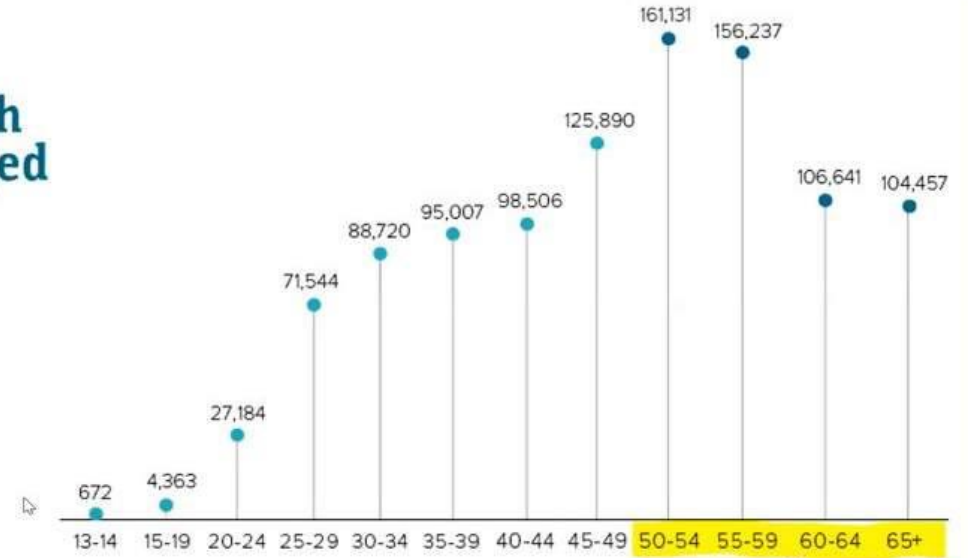




# HIV – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο πληθυσμός  
των PLWH  
γηράσκει

Over half of people with diagnosed HIV were aged 50 and older.



Source: CDC. Diagnoses of HIV infection in the United States and dependent areas, 2018 (updated). *HIV Surveillance Report* 2020;31.



# HIV – ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijid](http://www.elsevier.com/locate/ijid)



INTERNATIONAL  
SOCIETY  
FOR INFECTIOUS  
DISEASES

Comorbidity is more common and occurs earlier in persons living with HIV than in HIV-uninfected matched controls, aged 50 years and older: A cross-sectional study



Rafael Aguiar Maciel<sup>a</sup>, Helena Moreira Klück<sup>b</sup>, Madeleine Durand<sup>c</sup>, Eduardo Sprinz<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Medical Sciences Post-Graduation Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>b</sup> School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

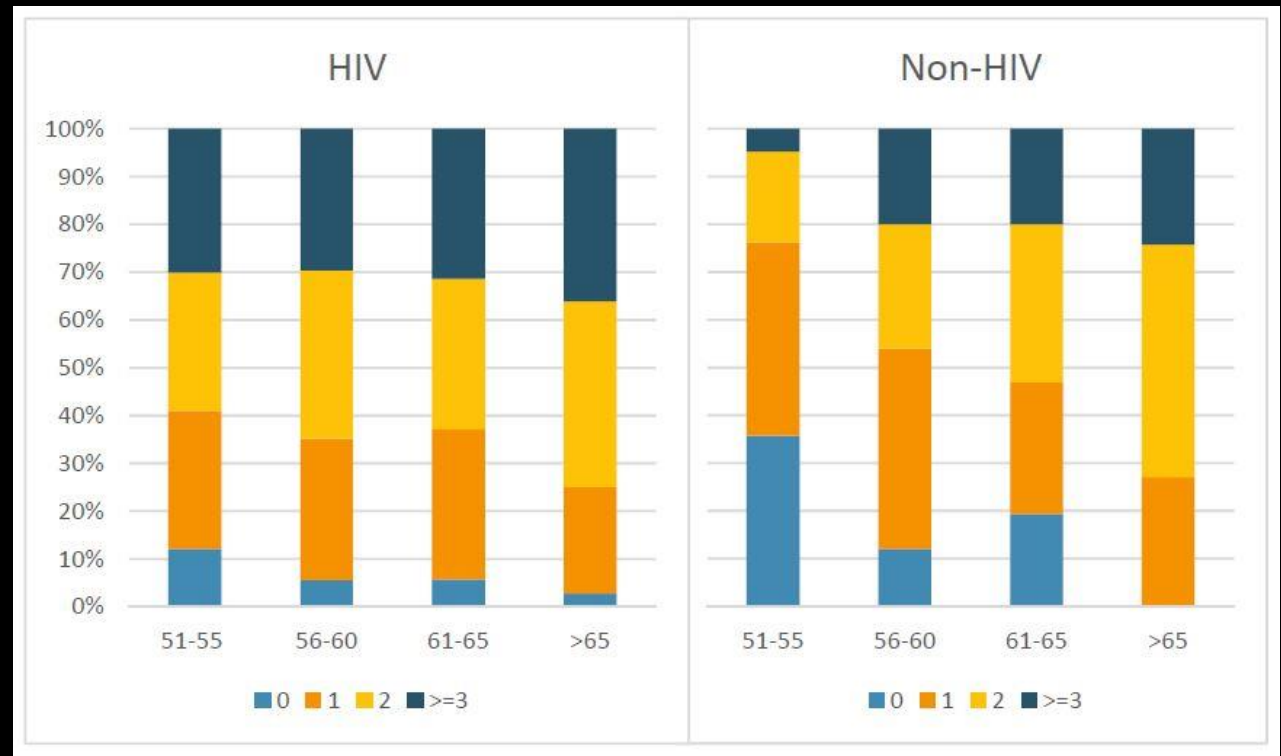
<sup>c</sup> Université de Montréal, Québec, Canada





# HIV – ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Οι  
συννοσηρότητες  
στους PLWH  
εμφανίζονται  
νωρίτερα





# ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ





# ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

## ΟΡΙΣΜΟΣ

Συνάθροιση αλληλοεμπλεκόμενων  
μεταβολικών παραγόντων  
κινδύνου που οδηγούν στην  
ανάπτυξη αθηρωσκληρωτικής  
καρδιαγγειακής νόσου και  
σακχαρώδη διαβήτη

## ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Κατά:

- WHO (1999)
- European Group for the Study of Insulin Resistance (1999)
- National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP: ATP III) (2001 & 2004)
- American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) (2003)
- International Diabetes Federation (IDF) (2005)
- Ομοφωνία (...) (2009)





# ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

## ΚΡΙΤΗΡΙΑ

WHO, 1999	European Group for the Study of Insulin Resistance, 1999	ATP III, 2001
Diabetes or impaired fasting glycaemia or impaired glucose tolerance or insulin resistance (hyperinsulinaemic, euglycaemic clamp-glucose uptake in lowest 25%)	Insulin resistance—hyperinsulinaemia: top 25% of fasting insulin values from non-diabetic population	
Plus 2 or more of the following	Plus 2 or more of the following	3 or more of the following
Obesity: BMI >30 or waist-to-hip ratio >0.9 (male) or >0.85 (female)	Central obesity: waist circumference $\geq$ 94 cm (male) or $\geq$ 80 cm (female)	Central obesity: waist circumference >102 cm (male), >88 cm (female)
Dyslipidaemia: triglycerides $\geq$ 1.7 mmol/L or HDL cholesterol <0.9 (male) or <1.0 (female) mmol/L	Dyslipidaemia: triglycerides >2.0 mmol/L or HDL cholesterol <1.0	Hypertriglyceridaemia: triglycerides $\geq$ 1.7 mmol/L
Hypertension: blood pressure >140/90 mm Hg	Hypertension: blood pressure $\geq$ 140/90 mm Hg and/or medication	Low HDL cholesterol: <1.0 mmol/L (male), <1.3 mmol/L (female)
Microalbuminuria: albumin excretion >20 $\mu$ g/min	Fasting plasma glucose $\geq$ 6. >1 mmol/L	Hypertension: blood pressure $\geq$ 135/85 mm Hg or medication
		Fasting plasma glucose $\geq$ 6.1 mmol/L

Table 1: Comparison of definitions of the metabolic syndrome



# ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

## ΚΡΙΤΗΡΙΑ

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΦΥΛΟ	ΕΠΙΠΕΔΟ ΟΡΙΣΜΟΥ
Περίμετρος μέσης	ΑΝΔΡΕΣ	>102 cm
Περίμετρος μέσης	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	>88 cm
Τριγλυκερίδια	-	≥150 mg/dL
HDL-C	ΑΝΔΡΕΣ	<40 mg/dL
HDL-C	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	<50 mg/dL
Αρτηριακή πίεση	-	≥130/≥85 mmHg
Γλυκόζη νηστείας	-	110 mg/dL



# ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

**ΚΡΙΤΗΡΙΑ**

**Table 1**  
Comparison of definitions of MetS

	WHO	EGIR	NCEP/ATPIII	AACE	AHA/NHLBI/ADA Updated NCEP/ ATPIII	IDF	Hamonized Definition <sup>a</sup>
Year	1999	1999	2001	2003	2004	2005	2009
Number of risk factors	IFG/IGT/T2DM or insulin resistance <sup>b</sup> and 2 of...	Insulin resistance <sup>c</sup> and 3 or more of...	Three or more of...	IGT/IFG with any of the following...	Three or more of...	Obesity and 2 of...	Three or more of...
Obesity	Waist/hip ratio >0.9 M, >0.85 F or BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	Waist circumference ≥94 cm M, ≥80 cm F	Waist circumference ≥102 cm M, ≥88 cm F	BMI ≥25 kg/m <sup>2</sup>	Waist circumference ≥102 cm M, ≥88 cm F	Waist circumference ≥94 cm M, ≥90 (Asian M), ≥80 cm F	Waist circumference <sup>d</sup> Geographic and ethnic specific
Dyslipidemia	HDL-C <0.91 mmol/L M (35 mg/dL), <1.0 mmol/L F (<39 mg/dL), TG ≥1.7 mmol/L (150 mg/dL)	HDL-C <1.0 mmol/L (39 mg/dL), TG ≥2.0 mmol/L (177 mg/dL) or treated	HDL-C <1.0 mmol/L M (40 mg/dL), <1.3 mmol/L F (50 mg/dL), TG ≥1.69 mmol/L (150 mg/dL)	HDL-C <1.0 mmol/L M (40 mg/dL), <1.3 mmol/L F (50 mg/dL), TG ≥1.69 mmol/L (150 mg/dL)	HDL-C <1.0 mmol/L M (40 mg/dL), <1.3 mmol/L F (50 mg/dL), TG ≥1.69 mmol/L (150 mg/dL) or treated	HDL-C <1.0 mmol/L M (40 mg/dL), <1.3 mmol/L F (50 mg/dL), TG ≥1.7 mmol/L (150 mg/dL) or treated	HDL-C <1.0 mmol/L M (40 mg/dL), <1.3 mmol/L F (50 mg/dL), TG ≥1.7 mmol/L (150 mg/dL) or treated
Hyperglycemia	T2DM FPG >6.1 mmol/L (110 mg/dL), 2 h OGT >7.7 mmol/L (140 mg/dL)	Not T2DM FPG >6.1 mmol/L (110 mg/dL)	T2DM FPG ≥110 mg/dL (6.1 mmol/L)	Not T2DM FPG ≥110 mg/dL (6.1 mmol/L), 2 h OGT >7.7 mmol/L (140 mg/dL)	T2DM FPG ≥5.6 mmol/L (100 mg/dL)	T2DM FPG ≥5.6 mmol/L (100 mg/dL)	FPG ≥5.6 mmol/L (100 mg/dL) or treated
Hypertension	SBP ≥140, DBP ≥90	SBP ≥140, DBP ≥90 or treated	SBP ≥130, DBP ≥85	SBP ≥130, DBP ≥85	SBP ≥130, DBP ≥85 or treated	SBP ≥130, DBP ≥85 or treated	SBP ≥130, DBP ≥85 or treated
Additional components	Microalbuminuria ≥20 µg/min, Albumin/creatinine ≥30 mg/g	—	—	Insulin resistance (family history, T2DM, age, ethnicity, sedentary, lifestyle, PCOS)	—	—	—

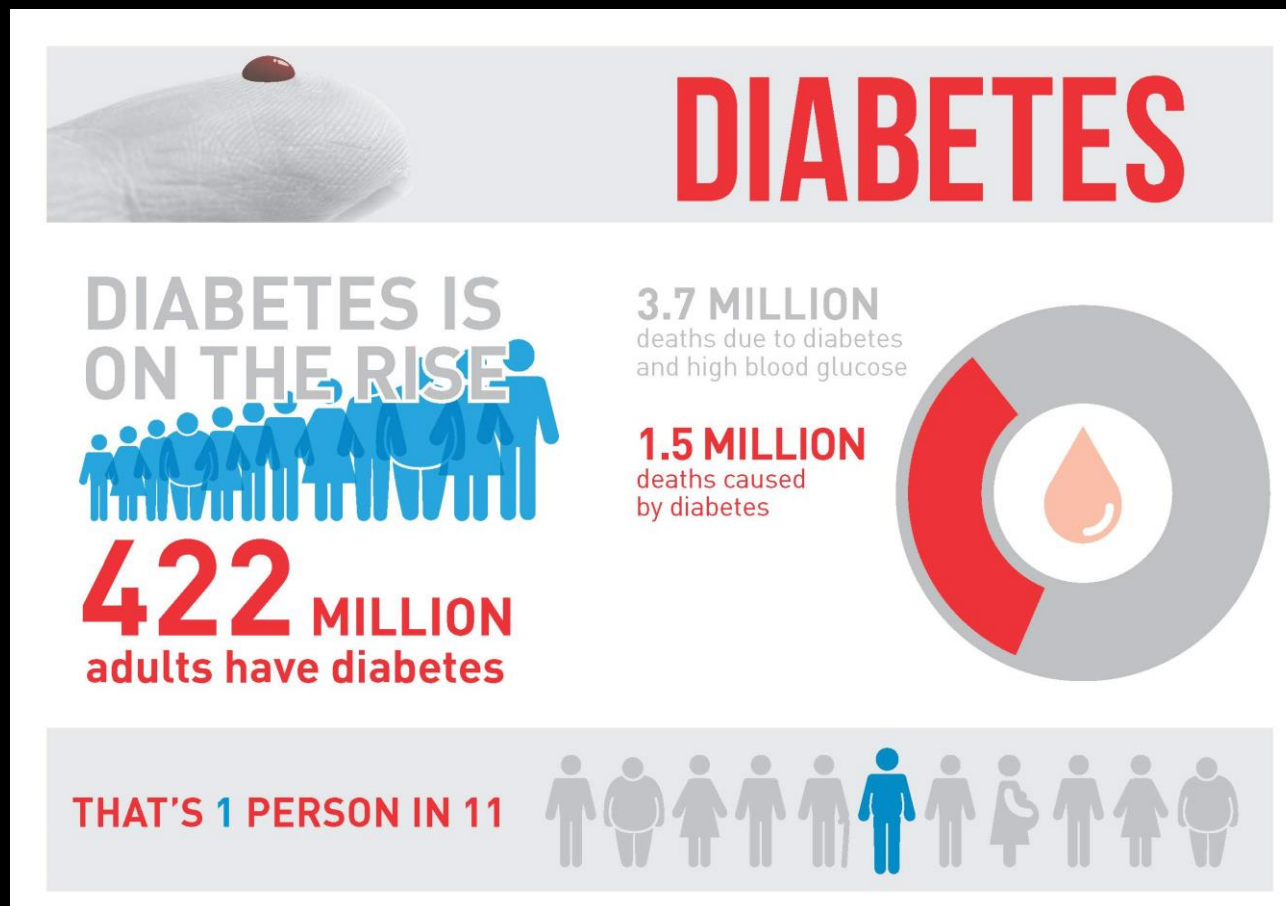




# ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ



- 422 εκατομμύρια ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) το 2014
- 8,5% του παγκοσμίου πληθυσμού
- Αντίστοιχα το 1980: 108 εκατομμύρια ενήλικες και 4,7%
- 1,5 εκατομμύρια θάνατοι από ΣΔ εντός του 2012
- 3,7 εκατομμύρια θάνατοι από συννοσηρότητες σχετιζόμενες με διαταραγμένα επίπεδα γλυκόζης εντός του 2012
- 43% των θανάτων σε ηλικίες <70





# ΟΙ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΛΗΓΕΣ?

**HIV**

688000

**ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ  
ΔΙΑΒΗΤΗΣ**

1500000

**COVID-19**

2600000



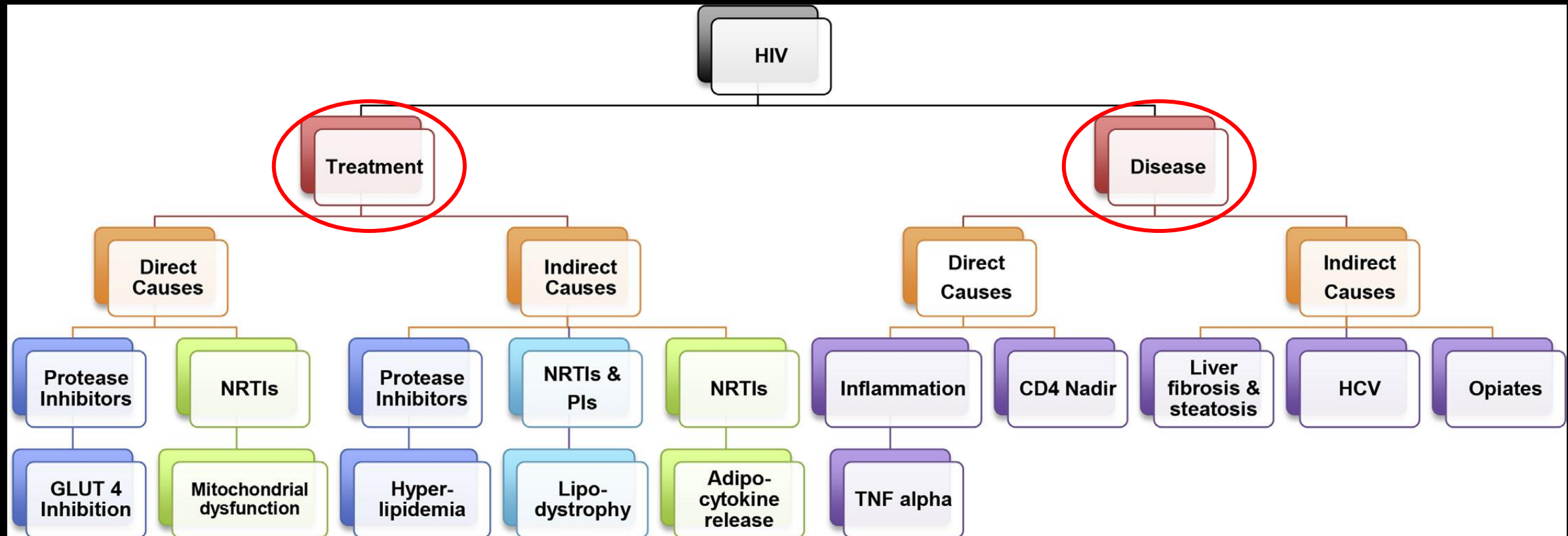
**Καρδιαγγειακά νοσήματα...**







# HIV & ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ





# ΗIV & ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ



- Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) ΗΠΑ (2005): Επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) 14% στους PLWH έναντι 2,5% στους μη-οροθετικούς
- Ιταλική κοορτή PLWH (2009): ΣΔ 4,5%, Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) 9,4%, Υπερινσουλιναμία 11,9%, Μεταβολικό σύνδρομο 9,1%
- Ιταλική κοορτή PLWH σε σύγκριση με μη-οροθετικούς (2012): ΣΔ 4% στους PLWH έναντι 2,5% στους μη-οροθετικούς
- Γαλλική κοορτή PLWH (1999-2009): Μείωση επίπτωσης ΣΔ στο 14,1 ανά 1000 ανθρωπο-έτη από 23,1 ανά 1000 ανθρωπο-έτη σε διάστημα 10 ετών (Βελτίωση της ART...?)

Hadigan C, Kattakuzhy S, *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2014;43: 685

Brown TT et al, *Arch Intern Med*, 2005;165(10):1179

Capeau J et al, *AIDS*, 2012;26(3):303

Calza L et al, *Int J STD AIDS*, 2011;22(1):43

Galli L et al, *Eur J Epidemiol*, 2012;27(8):657



# ΗΙΥ & ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι γνωστό (από πληθυσμιακές μελέτες στις ΗΠΑ) ότι προσβάλλει δυσανάλογα ασθενείς Αφρο-Αμερικάνικης, Ισπανικής και γηγενούς Αμερικάνικης καταγωγής

Στους PLWH με σακχαρώδη διαβήτη είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση εθνικής και φυλετικής καταγωγής διότι η πλειοψηφία των εντασσομένων στις κλινικές μελέτες ανήκει στη λευκή (καυκάσια) φυλή

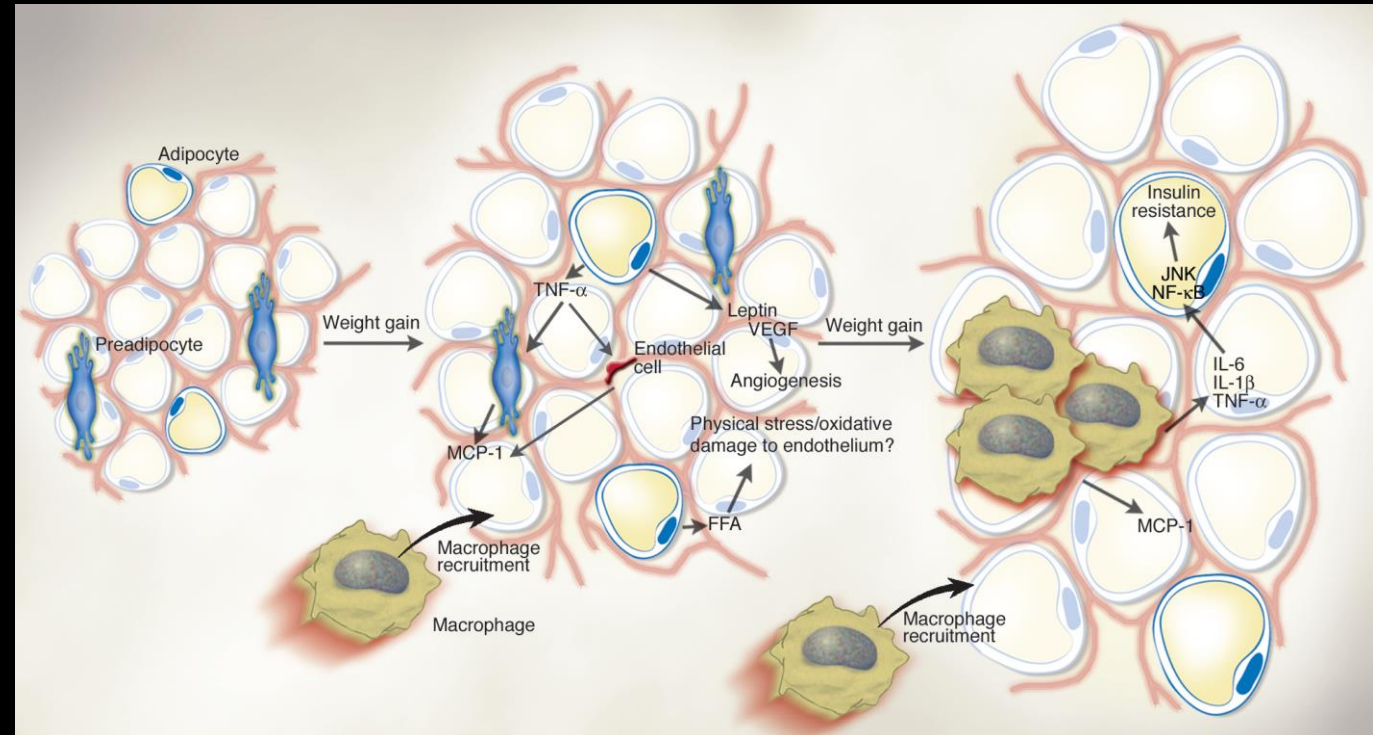




# HIV & ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

## Μηχανισμοί σε κυτταρικό επίπεδο

- Λιποδυστροφία - Λιπόλυση
  - Αύξηση επιπέδων ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA)
  - Εναπόθεσή τους εντός των μυϊκών κυττάρων
- Αύξηση επιπέδων «αδιποκινών»
- Αύξηση έκφρασης peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )
- Αναστολή μεταφορέα γλυκόζης Glut4

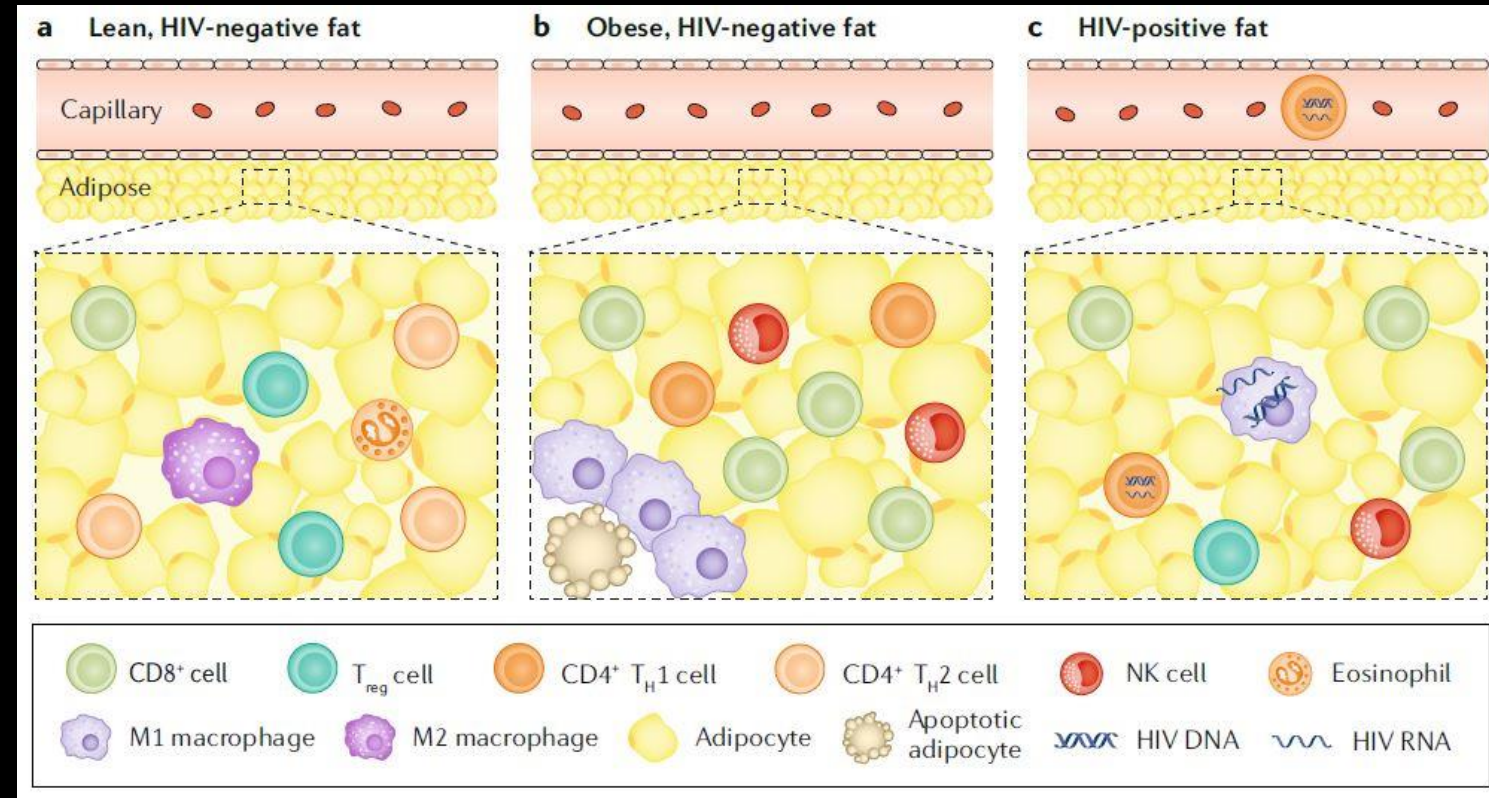




# HIV & ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

## Επίδραση του HIV

- Λιπώδης ιστός → Σημαντική «δεξαμενή» (reservoir) του HIV
- Λανθάνοντα προσβεβλημένα CD4+ T κύτταρα & μακροφάγα σε βιοψίες κοιλιακού και υποδορίου λίπους
- Εντόπιση λανθάνοντος προ-ϊικού HIV DNA (από PLWH υπό cART και μη ανιχνεύσιμο ιικό RNA) σε επίπεδα ανάλογα των CD4+ T κυττάρων από μεσεντερίους λεμφαδένες





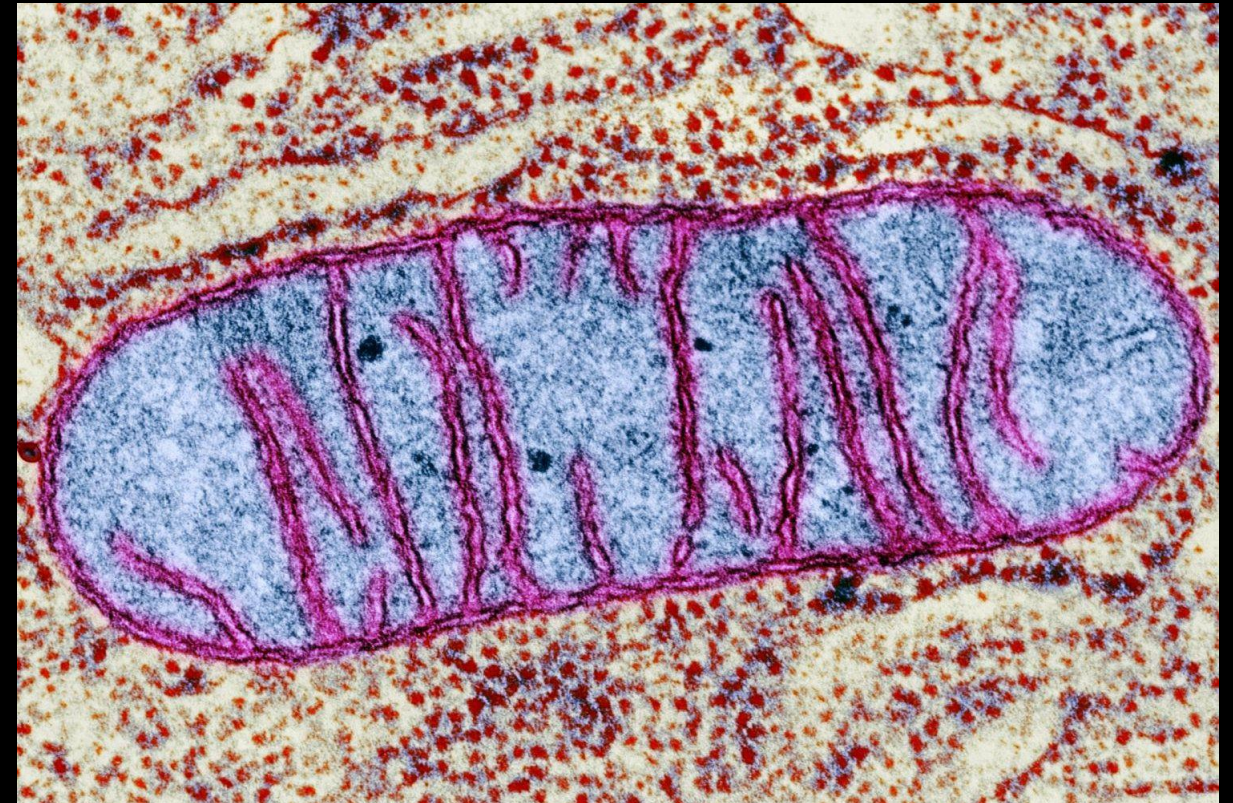


# ΗIV & ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

## Επίδραση του HIV

- Μιτοχονδριακή τοξικότητα
  - Ελάττωση επιπέδων μιτοχονδριακού DNA (mtDNA)
  - Μείωση έκφρασης μιτοχονδριακών πρωτεϊνών (απαραίτητων για τις μεταβολικές διεργασίες του λιπώδους ιστού)
- Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία
  - Αύξηση ελεύθερων ριζών οξυγόνου → Διαταραχή αποθήκευσης & απελευθέρωσης λιπιδίων

Φαινόμενα ανεξάρτητα  
HIV ιικού φορτίου

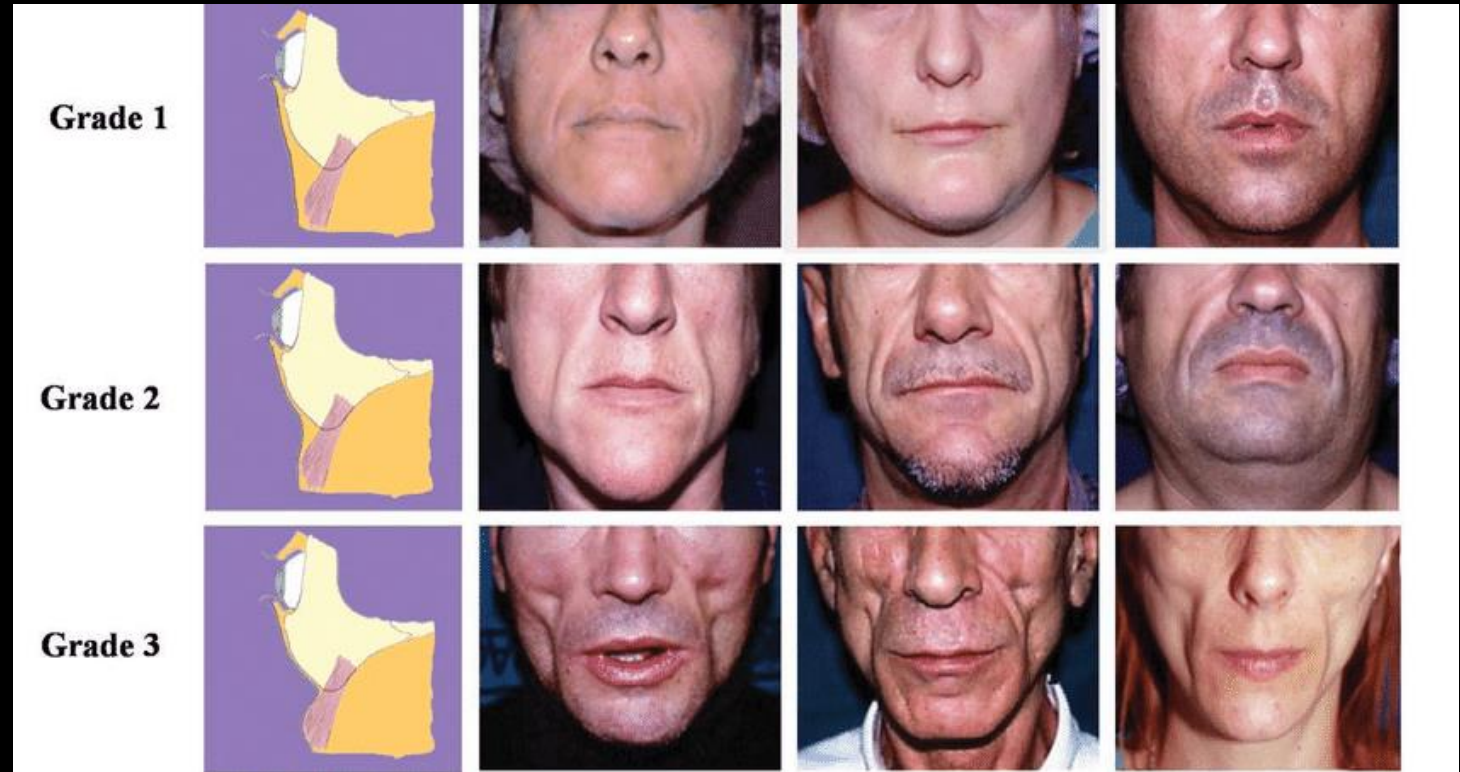






# ΗΙV & ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

## Λιποδυστροφία & Λιποατροφία







# ΗΙV & ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

## Λιποδυστροφία & Λιποατροφία

- Σχετιζόμενη με cART (Protease inhibitors – PIs - Nucleoside Reverse Transcriptase inhibitors – NRTIs) → Εμφάνιση μετά 2 έως 4 έτη αγωγής
- Απώλεια υποδορίου λίπους από:
  - Πρόσωπο
  - Άνω και κάτω άκρα
- Αύξηση εναπόθεσης σε:
  - Αυχένα και τράχηλο
  - Άνω θέσεις κορμού
  - Ενδοκοιλιακά



Συμμετρική ή ασύμμετρη εκδήλωση

Πιθανή συνύπαρξη των φαινομένων



# ΗΙΥ & ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

## Λιποατροφία - Επίδραση του ΗΙΥ

- Παράγοντες της λοίμωξης
  - Χαμηλός αριθμός CD4+ Τ κυττάρων (<100/mm<sup>3</sup>)
  - Υψηλά επίπεδα ΗΙΥ1 RNA (>100000 αντίγραφα/ml) κατά την έναρξη cART
- Παράγοντες του ξενιστή
  - Ηλικία > 40 ή 50 έτη
  - Φύλο (Άνδρες)
  - Χαμηλό σωματικό βάρος – μικρό ποσοστό λίπους



**ΠΡΟΣΟΧΗ!**  
**Διαφορετική από την απίσχνανση λόγω ΗΙΥ (HIV - associated wasting)**



# ΗΙV & ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

## Επίδραση της cART

### NRTIs

- Μιτοχονδριακή τοξικότητα
  - Αναστολή μιτοχονδριακής DNA πολυμεράσης-γ
  - Αύξηση επιπέδων γαλακτικού οξέος
  - Δυσλειτουργία οργάνων (ήπαρ, πάγκρεας, σκελετικοί μύες)
- Stavudine (d4T) & Didanosine (ddI) → Ισχυρότερη συσχέτιση
- Lamivudine (3TC) & Tenofovir (TDF) → Ελάχιστη έως καθόλου τοξικότητα







# ΗΙV & ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

## Επίδραση της cART

### PIs

- Αναστολή μεταλλοπρωτεάσης ZMPSTE24 → συσσώρευση τοξικής prelamin A (μη πολυμερισμός της)
- Αύξηση απόπτωσης λιποκυττάρων
- Μείωση εναπόθεσης λιπιδίων στα λιποκύτταρα
- Επαγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών
- Μείωση έκφρασης αδιπονεκτίνης







# ΗΙV & ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

## Adiponectin

- Ισχυρός ευαισθητοποιητής δράσης της ινσουλίνης
- Παραγωγή από λιποκύτταρα, δράση σε λιπώδη ιστό, μύες & ήπαρ
- Αναφορές για εξής δράσεις:
  - Αντι-αθηρογόνο
  - Αντι-φλεγμονώδη
  - Αντι-αγγειογενετική
- Ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για ανάπτυξη ΣΔ & ΣΝ
- Ελάττωση γονιδιακής έκφρασης μέσω δράσης των PIs (Λιγότερο των NRTIs)

## Επίδραση της cART



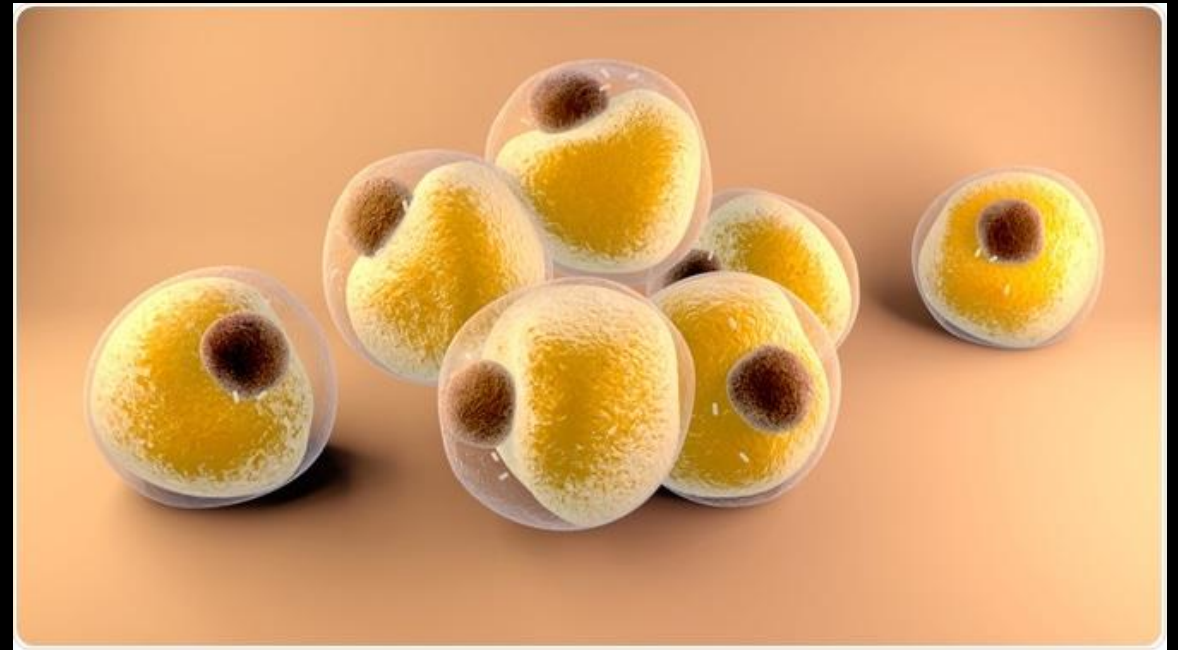


# ΗΙΥ & ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

## Leptin

- Παραγωγή από λιποκύτταρα
- Δράση σε υποθάλαμο:
  - Αύξηση ενεργειακής κατανάλωσης
  - Αναστολή όρεξης & πρόσληψης βάρους
- Περιφερικές δράσεις (σε λιπώδη ιστό, μύες, ήπαρ & πάγκρεας)
  - Μείωση αναβολικών οδών
  - Επαγωγή καταβολικών οδών
- Επίδραση στο σωματικό βάρος ασθενών υπό cART (όχι διαφορά επιπέδων της σε μη θεραπευόμενους)
- In vitro μελέτες: Έκθεση πρόδρομων λιποκυττάρων σε PIs → ΑΥΞΗΣΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ

## Επίδραση της cART



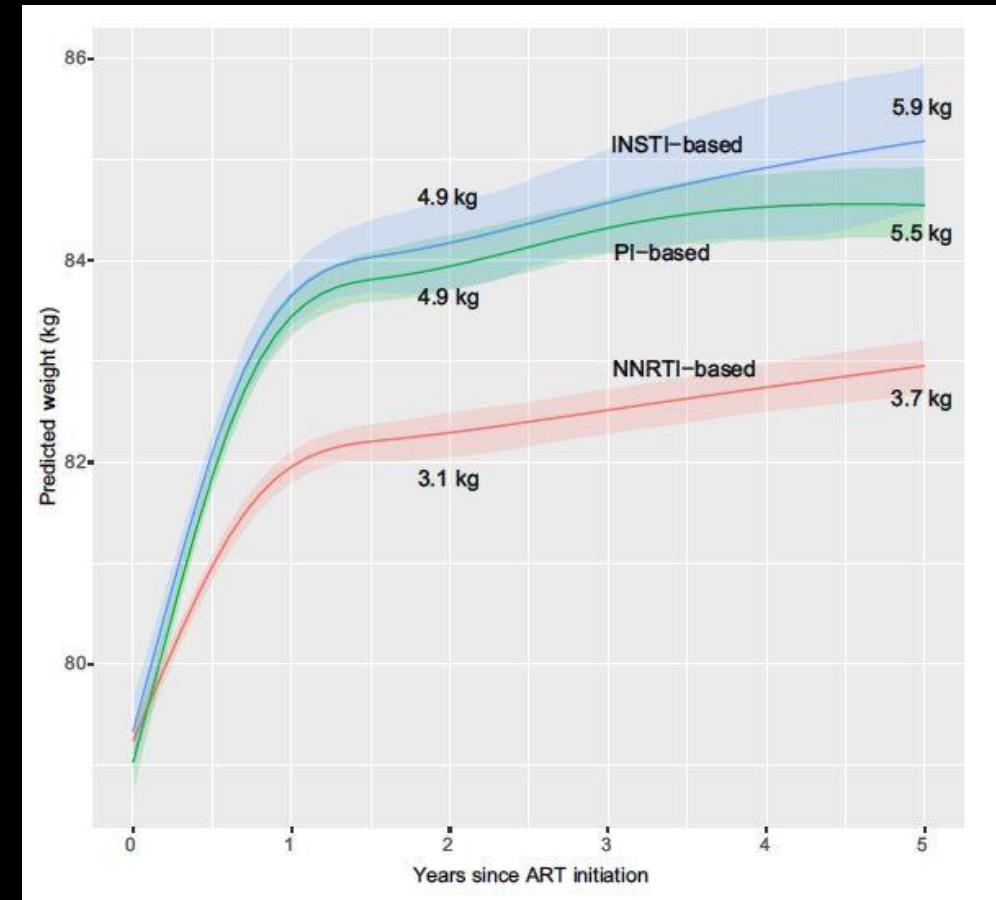


# ΗΙV & ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

## Πρόσληψη βάρους - Παχυσαρκία

### INSTIs

- Μελέτη NA-ACCORD (22,000 treatment-naive PLWH):
  - INSTI-based σχήματα cART → μέση πρόσληψη 5.9 kg στα 5 έτη
  - NNRTI-based σχήματα cART → μέση πρόσληψη 3.7 kg
  - PI-based σχήματα cART → μέση πρόσληψη 5.5 kg αντίστοιχα







# ΗΙV & ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

## Πρόσληψη βάρους - Παχυσαρκία

### INSTIs

- Αιτιολογία: ΑΣΑΦΗΣ
- Πιθανοί μηχανισμοί
  - Θερμογένεση
  - Ρύθμιση μεταβολισμού
  - Επίδραση στον υποθάλαμο
  - Ισχυρότερη αντι-ρετροϊκή δράση
- Ανοσολογική αποκατάσταση...?





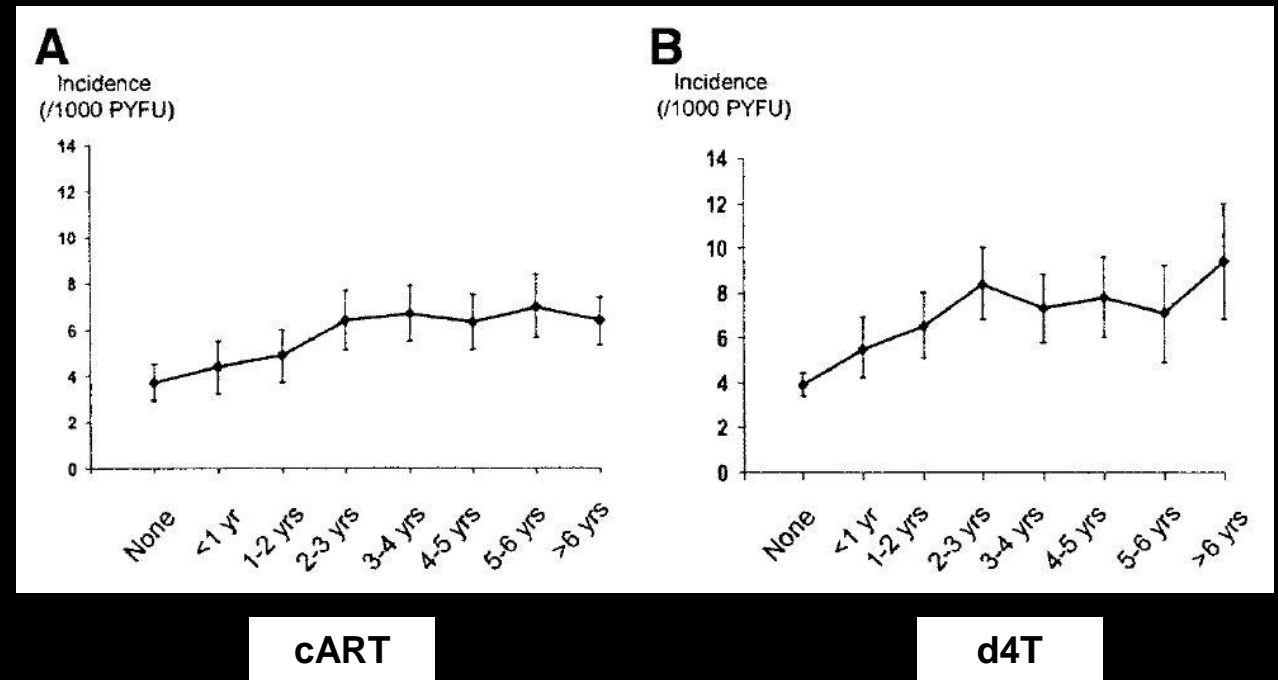


# ΗΙV & ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

## Επίδραση της cART

### NRTIs

- Μιτοχονδριακή τοξικότητα
- Λιποδυστροφία
  - Φλεγμονή λιπώδους ιστού
  - Αύξηση επιπέδων tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) και interleukin-6 (IL-6)
  - Αύξηση αντίστασης στην ινσουλίνη (IR)
- Stavudine (d4T)  $\rightarrow$  Ισχυρότερη συσχέτιση
- Zidovudine (AZT) & Didanosine (ddI)  $\rightarrow$  Λιγότερο ισχυρή συσχέτιση





# HIV & ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

## Επίδραση της cART

Δεδομένα από τη  
μελέτη D:A:D  
(D:A:D Study - The  
Data Collection on  
Adverse Events of  
Anti-HIV Drugs)

	Relative rate (95% CI)	P value
Exposure to antiretroviral drugs (per year)		
Stavudine	1.13 (1.08–1.15)	0.0001
Zidovudine	1.05 (1.01–1.10)	0.01
Didanosine	1.06 (1.01–1.11)	0.02
Ritonavir	0.90 (0.85–0.95)	0.0001
Nevirapine	0.92 (0.86–0.99)	0.02
HDL cholesterol (per mmol/l higher)	0.75 (0.58–0.96)	0.02
Triglycerides (per log <sub>2</sub> higher)	1.64 (1.50–1.80)	0.0001
Fat loss	1.09 (0.88–1.36)	0.42
Fat gain	1.36 (1.09–1.68)	0.006



ΣΥΣΤΑΣΗ Π.Ο.Υ. για αποφυγή  
χρήσης d4T, AZT και ddI

Νεότερης  
γενιάς cART  
(Single tablet  
regimen)





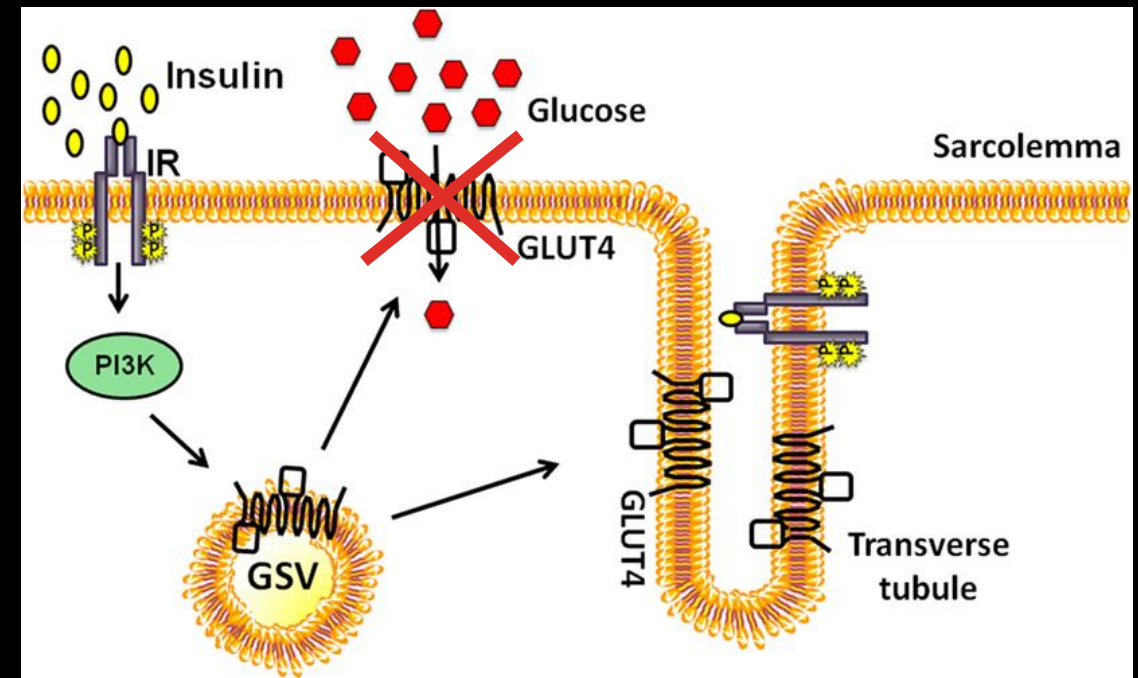


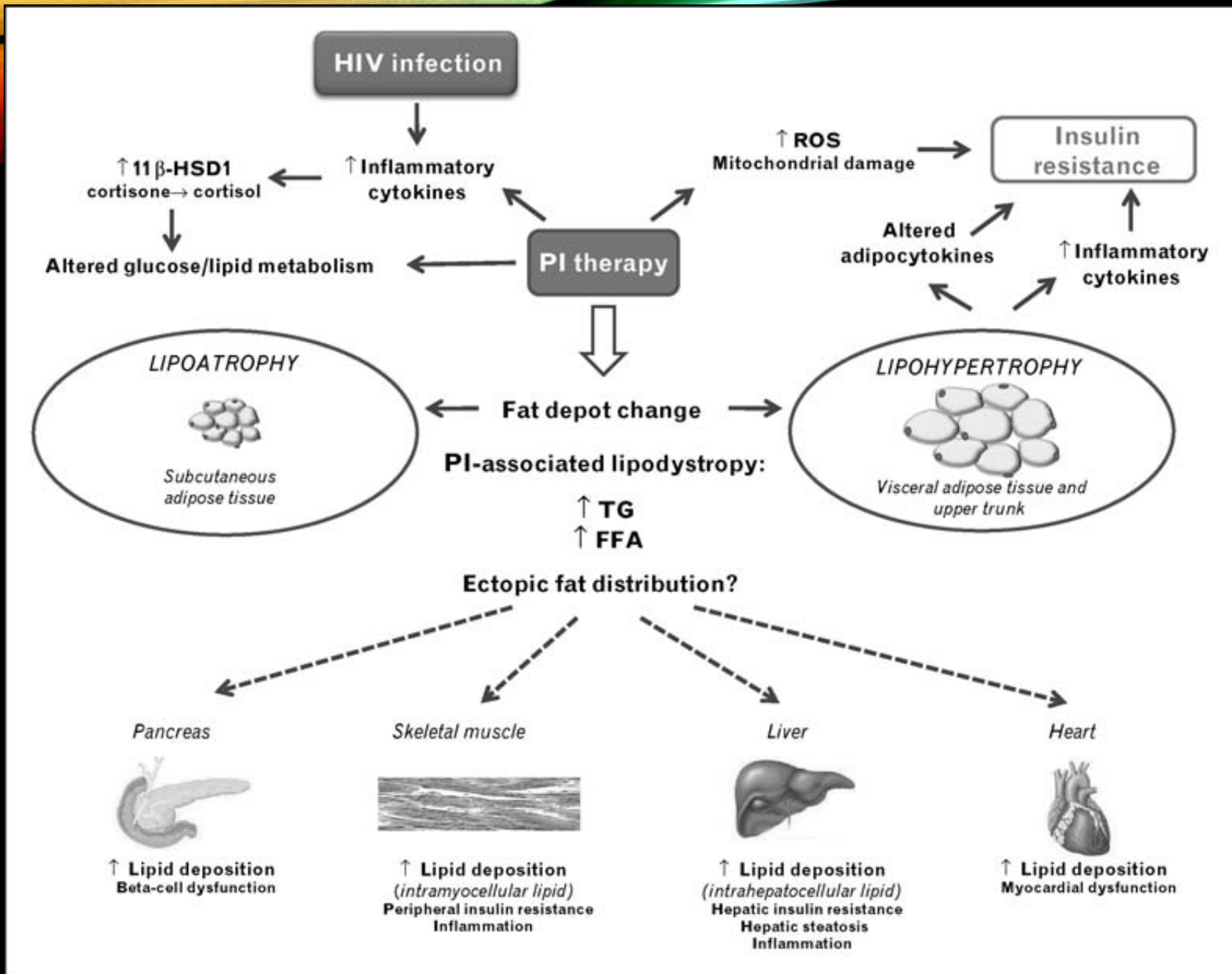
# HIV & ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

## Επίδραση της cART

### PIs

- Αναστολή μεταφορέα γλυκόζης Glut4 στη κυτταρική μεμβράνη λιποκυττάρων και μυϊκών κυττάρων
- Λιποδυστροφία
  - Αύξηση απόπτωσης λιποκυττάρων & φλεγμονή λιπώδους ιστού
  - Μείωση εναπόθεσης λιπιδίων στα λιποκύτταρα & αύξηση επιπέδων ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA)
  - Αύξηση επιπέδων tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) και interleukin-6 (IL-6)
- Αύξηση αντίστασης στην ινσουλίνη (IR)



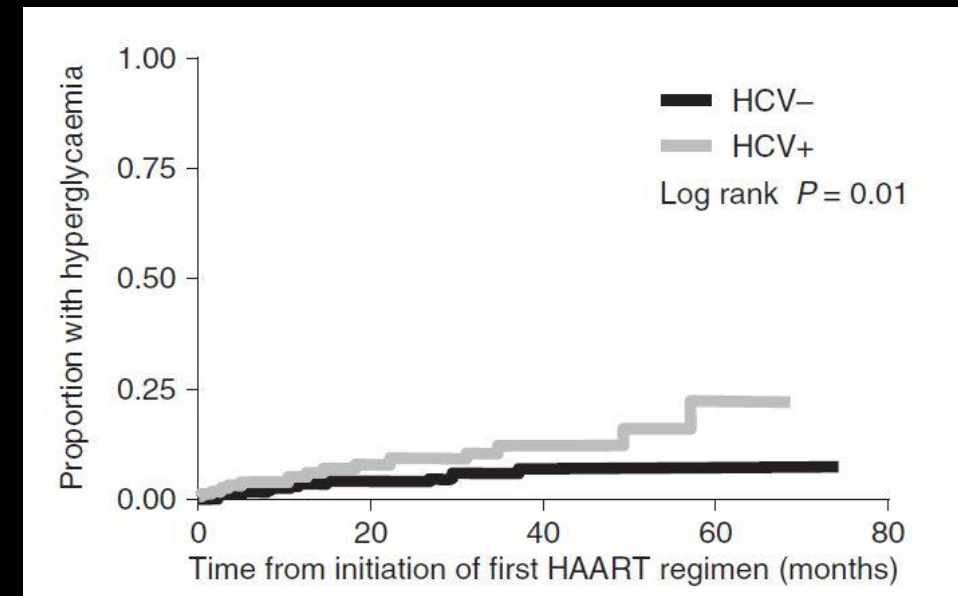




# HIV & ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

## HCV συλλοίμωξη

- Μελέτες για πιθανή συσχέτιση σε μη-οροθετικούς από το 1999, σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με άλλες ηπατικές νόσους (συμπεριλαμβανομένης της HBV λοίμωξης)
- Πολυπαραγοντική ανάλυση (Γαλλική κοορτή PLWH, 2001) → στατιστικά σημαντική συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη (IR) με συλλοίμωξη HCV & HIV
- Αναδρομική μελέτη σε 1529 PLWH (ΗΠΑ 2007): Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΣΔ ακόμη και σε ασθενείς ΧΩΡΙΣ συνήθεις παράγοντες κινδύνου
- Υψηλότερη συσχέτιση σε ασθενείς υπό HAART σε σχήματα με PI

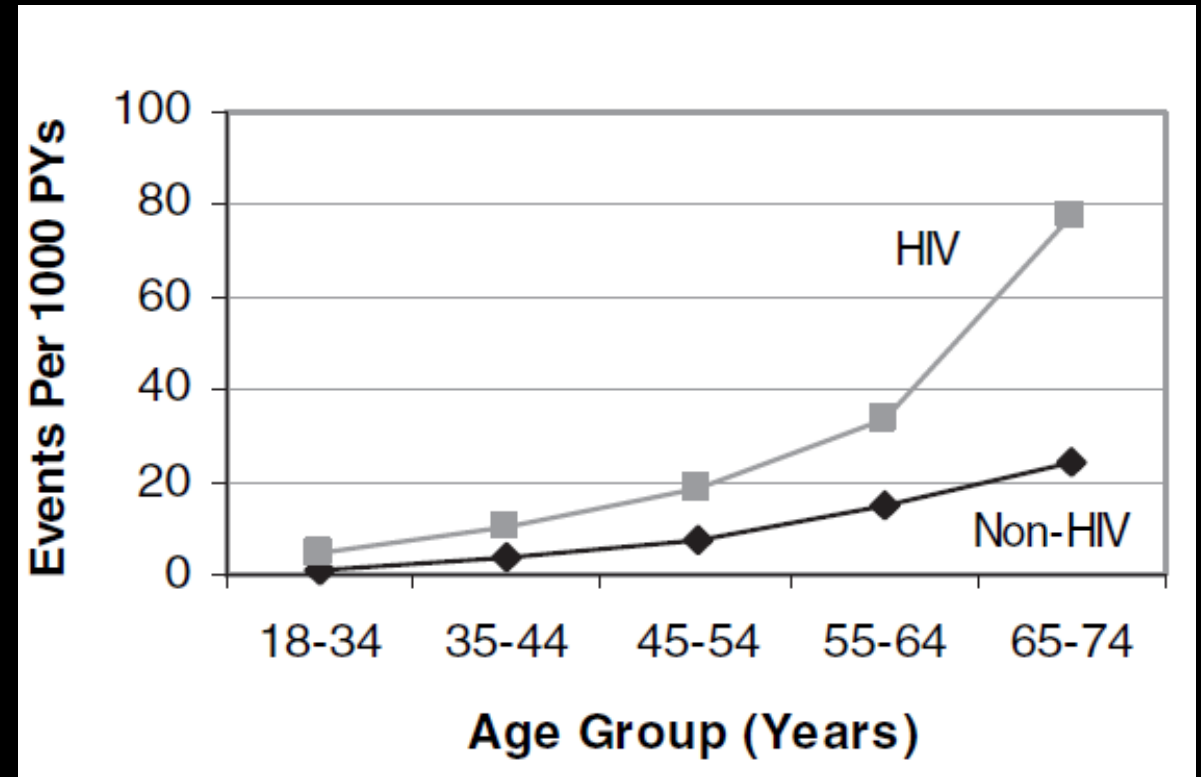
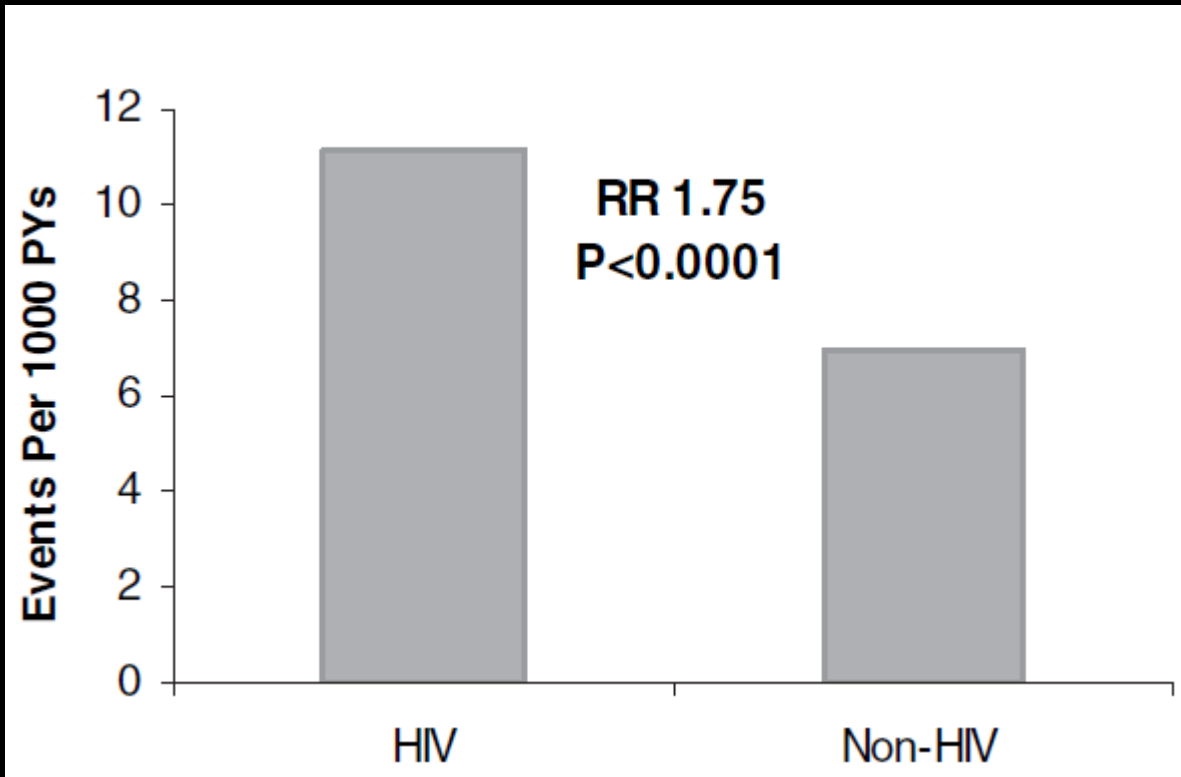


Kotler DP, *Liver International*, 2009; 29(s2): 38  
Mason AL et al, *Hepatology*, 1999; 29: 328-33  
Duong M et al, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001; 27: 245  
Jain MK et al, *HIV Med*, 2007; 8: 491  
Mehta SH et al, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003; 33: 577





# ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ





# ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

## Επίδραση της cART

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΚΙΝΔΥΝΟΣ
NRTI	Abacavir (ABC)	Έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM)
NRTI	Didanocine (ddI)	Έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM)
PIs	ΣΥΝΟΛΙΚΑ	OEM, AEE (ορισμένες μελέτες)
PIs	Saquinavir/Ritonavir (SQV/r)	Παράταση PR διαστήματος
PIs	Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)	Παράταση PR διαστήματος
PIs	Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)	Παράταση PR διαστήματος
PIs	Saquinavir/Ritonavir (SQV/r)	Παράταση QT διαστήματος



**FIRST-LINE Therapy is Metformin and Comprehensive Lifestyle (including weight management and physical activity)**



**INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD, OR HF<sup>1</sup>**

**NO**

**CONSIDER INDEPENDENTLY OF BASELINE A1C OR INDIVIDUALIZED A1C TARGET**

**IF A1C ABOVE INDIVIDUALIZED TARGET PROCEED AS BELOW**

**ASCVD PREDOMINATES**

- Established ASCVD
- Indicators of high ASCVD risk (age  $\geq 55$  years with coronary, carotid or lower extremity artery stenosis  $>50\%$ , or LVH)

**PREFERABLY**  
GLP-1 RA with proven CVD benefit<sup>1</sup>  
OR  
SGLT2i with proven CVD benefit<sup>1</sup> if eGFR adequate<sup>2</sup>

If A1C above target

If further intensification is required or patient is now unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV safety:

- For patients on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit<sup>1</sup>
- DPP-4i (if not on GLP-1 RA)
- Basal insulin<sup>4</sup>
- TZD<sup>5</sup>
- SU<sup>6</sup>

**HF OR CKD PREDOMINATES**

- Particularly HF rEF (LVEF  $<45\%$ )
- CKD: Specifically eGFR 30-60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> or UACR  $>30$  mg/g, particularly UACR  $>300$  mg/g

**PREFERABLY**  
SGLT2i with evidence of reducing HF and/or CKD progression in CVD trials if eGFR adequate<sup>2</sup>  
OR  
If SGLT2i not tolerated or contraindicated or if eGFR less than adequate<sup>2</sup> add GLP-1 RA with proven CVD benefit<sup>1</sup>

If A1C above target

- Avoid TZD in the setting of HF. Choose agents demonstrating CV safety:
- For patients on a SGLT2i, consider adding GLP-1 RA with proven CVD benefit<sup>1</sup>
- DPP-4i (not saxagliptin) in the setting of HF (if not on GLP-1 RA)
- Basal insulin<sup>4</sup>
- SU<sup>6</sup>

**COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA**

DPP-4i	GLP-1 RA	SGLT2i <sup>2</sup>	TZD
If A1C above target	If A1C above target	If A1C above target	If A1C above target
SGLT2i <sup>2</sup> OR TZD	SGLT2i <sup>2</sup> OR TZD	GLP-1 RA OR DPP-4i OR TZD	SGLT2i <sup>2</sup> OR DPP-4i OR GLP-1 RA
If A1C above target			
Continue with addition of other agents as outlined above			
If A1C above target			
Consider the addition of SU <sup>6</sup> OR basal insulin: • Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia • Consider basal insulin with lower risk of hypoglycemia <sup>7</sup>			

**COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS**

GLP-1 RA with good efficacy for weight loss<sup>8</sup> **ETHEREV OR** SGLT2i<sup>2</sup>

If A1C above target

SGLT2i<sup>2</sup> OR GLP-1 RA with good efficacy for weight loss<sup>8</sup>

If A1C above target

If quadruple therapy required, or SGLT2i and/or GLP-1 RA not tolerated or contraindicated, use regimen with lowest risk of weight gain

**PREFERABLY**  
DPP-4i (if not on GLP-1 RA) based on weight neutrality

If DPP-4i not tolerated or contraindicated or patient already on GLP-1 RA, cautious addition of:  
• SU<sup>6</sup> • TZD<sup>5</sup> • Basal insulin

**COST IS A MAJOR ISSUE<sup>9-10</sup>**

SU<sup>6</sup> OR TZD<sup>5</sup>

If A1C above target

TZD<sup>5</sup> OR SU<sup>6</sup>

If A1C above target

- Insulin therapy basal insulin with lowest acquisition cost
- OR
- Consider DPP-4i OR SGLT2i with lowest acquisition cost<sup>10</sup>

1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events  
2. Be aware that SGLT2i labeling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use  
3. Empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVD trials. Canagliflozin has primary renal outcome data from CREDENCE. Dapagliflozin has primary heart failure outcome data from DAPA-HF  
4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety  
5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects

6. Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia, Glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i  
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin  
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide  
9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)  
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

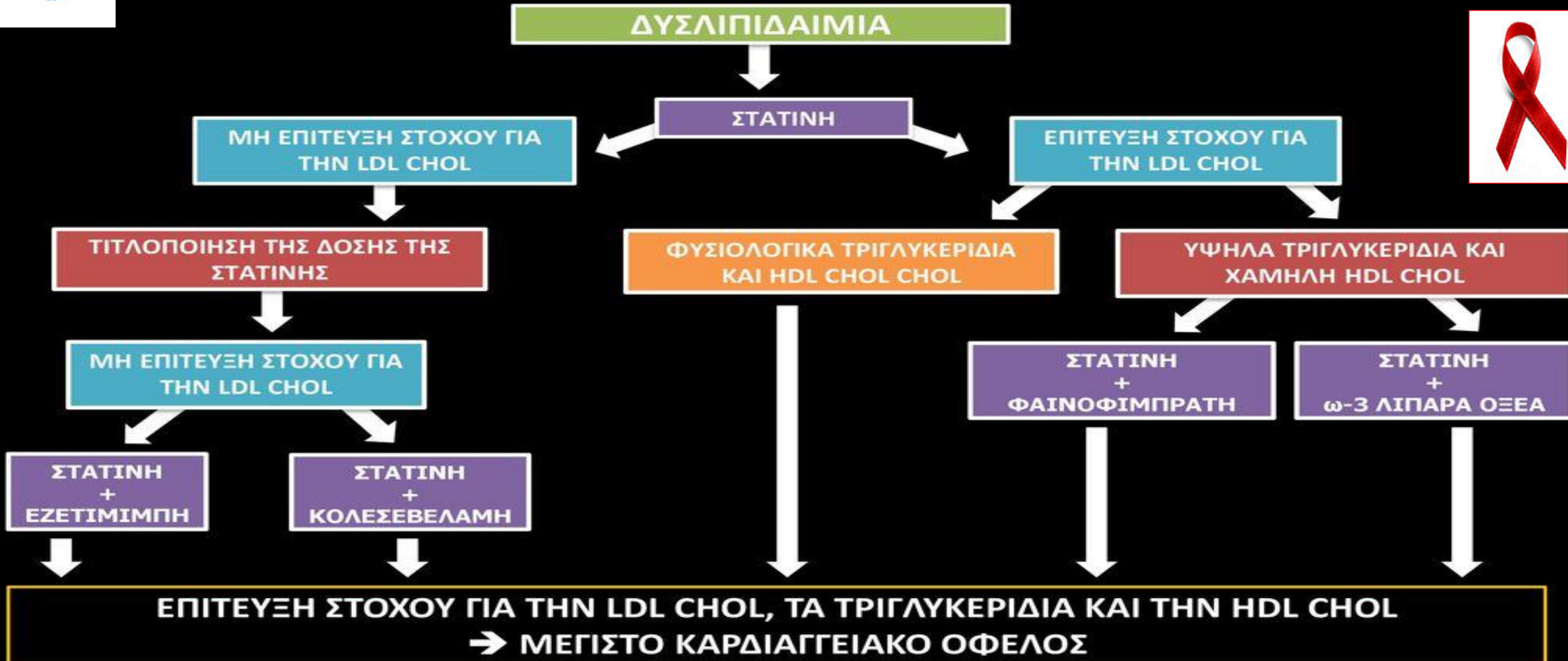
† Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

LVH = Left Ventricular Hypertrophy; HF rEF = Heart Failure reduced Ejection Fraction  
UACR = Urine Albumin-to-Creatinine Ratio; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction  
<http://care.diabetesjournals.org/living-standards>





# Αλγόριθμος φαρμακευτικής θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με δυσλιπιδαιμία





# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

## ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

1. Σακχαρώδης Διαβήτης
2. Υποθυρεοειδισμός
3. Αποφρακτική ηπατική νόσος
4. Χρόνια νεφρική νόσος -  
Νεφρωσικό σύνδρομο
5. Παχυσαρκία
6. Κατάχρηση οινοπνεύματος
7. Φάρμακα που προκαλούν  
δυσλιπιδαιμία

- α. προγεστερινοειδή
- β. αναβολικά στεροειδή
- γ. κορτικοστεροειδή
- δ. διουρητικά σε μεγάλες δόσεις
- ε. β-αποκλειστές
- στ. **αντιρετροϊκά φάρμακα**
- ζ. ιντερφερόνη
- η. ρετινοειδή
- θ. οιστρογόνα-ταμοξιφαίνη



# ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

## Κατηγορία κινδύνου

ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΣ	ΥΨΗΛΟΣ	ΜΕΤΡΙΟΣ
Γνωστή καρδιαγγειακή νόσος	>2 Παράγοντες κινδύνου	Framingham Risk Score <10%
ΣΔ με βλάβη οργάνων-στόχων	Οικογενής Υπερχολ/μια με >1 Παράγοντες κινδύνου	Οικογενής Υπερχολ/μια χωρίς παράγοντες κινδύνου
ΣΔ & 3 παράγοντες κινδύνου	ΣΔ ≥10 έτη χωρίς βλάβη οργάνων-στόχων	Ηλικία <50 & ΣΔ <10 έτη χωρίς παράγοντες κινδύνου
Νεφρική νόσος σταδίου 4 ή 5	ΣΔ & 1 παράγοντας κινδύνου	
Framingham Risk Score >20%	Νεφρική νόσος σταδίου 3	
	Αυτοάνοσο νόσημα	
	Framingham Risk Score >10%	





## Framingham Heart Study

Three Generations of Dedication

[framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/](https://framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/)

### General CVD Risk Prediction Using Lipids

Sex:

M  F

Age (years):

Systolic Blood Pressure (mmHg):

Treatment for Hypertension:

Yes  No

Current smoker:

Yes  No

Diabetes:

Yes  No

HDL:

Total Cholesterol:

**Calculate**



## Framingham Risk Score

- Δημιουργήθηκε για τον γενικό πληθυσμό
- Δεν λαμβάνει υπ' όψιν παραμέτρους της HIV λοίμωξης
  - Ανοσολογική κατάσταση
  - Δείκτες φλεγμονής
  - Λαμβανόμενη αγωγή
- Δεδομένα υποεκτίμησης του κινδύνου σε HIV ασθενείς



# ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

## ΣΤΟΧΟΙ

ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΣ	ΥΨΗΛΟΣ	ΜΕΤΡΙΟΣ
LDL-C <55 mg/dL	LDL-C <70 mg/dL	LDL-C <100 mg/dL
ΚΑΙ	ΚΑΙ	
Μείωση LDL-C >50%	Μείωση LDL-C >50%	

LOWER IS BETTER



# 10 GUIDELINES

Version 10.1  
October 2020

English

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



## Drugs used to lower LDL-c

Drug class	Drug	Dose	Side effects	Advise on use of statin together with ART	
				use with PI/r	use with NNRTIs
Statin <sup>(i,ix)</sup>	atorvastatin <sup>(ii)</sup>	10-80 mg qd	Gastrointestinal symptoms, headache, insomnia, rhabdomyolysis (rare) and toxic hepatitis	Start with low dose <sup>(v)</sup> (max: 40 mg)	Consider higher dose <sup>(vi)</sup>
	fluvastatin <sup>(iii)</sup>	20-80 mg qd		Consider higher dose <sup>(vi)</sup>	Consider higher dose <sup>(vi)</sup>
	pravastatin <sup>(iii)</sup>	20-80 mg qd		Consider higher dose <sup>(vi,vii)</sup>	Consider higher dose <sup>(vi)</sup>
	rosuvastatin <sup>(ii)</sup>	5-40 mg qd		Start with low dose <sup>(v)</sup> (max: 20 mg)	Start with low dose <sup>(v)</sup>
	simvastatin <sup>(ii)</sup>	10-40 mg qd		Contraindicated	
Intestinal cholesterol absorption inhibitor <sup>↓(i,viii)</sup>	ezetimibe <sup>(iv)</sup>	10 mg qd	Gastrointestinal symptoms	No known drug-drug interactions with ART	
PCSK9-inhibitor <sup>(x)</sup>	evolocumab	140 mg 2 weekly or 420 mg monthly	Nil	No drug-drug interactions anticipated	





# HIV Drug Interactions



UNIVERSITY OF  
LIVERPOOL



● Do Not Coadminister    ■ Potential Interaction    ▲ Potential Weak Interaction    ◆ No Interaction Expected

Results Key

	3TC	ABC	d4T	ddl	FTC	FTC/TAF	FTC/TDF	TDF	ZDV
Atorvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ezetimibe	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fenofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fish oils	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gemfibrozil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lovastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pitavastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pravastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rosuvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Simvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆





# HIV Drug Interactions



UNIVERSITY OF  
LIVERPOOL



● Do Not Coadminister    ■ Potential Interaction    ▲ Potential Weak Interaction    ◆ No Interaction Expected

Results Key

	DOR	DOR/3TC/TDF	DPV	DTG/RPV	EFV	ETR	NVP	RPV	RPV/FTC/TAF	RPV/FTC/TDF
Atorvastatin	◆	◆	◆	◆	■	▲	▲	◆	◆	◆
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ezetimibe	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fenofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fish oils	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvastatin	◆	◆	◆	◆	▲	▲	◆	◆	◆	◆
Gemfibrozil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lovastatin	◆	◆	◆	◆	■	■	■	◆	◆	◆
Pitavastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pravastatin	◆	◆	◆	◆	▲	▲	◆	◆	◆	◆
Rosuvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Simvastatin	◆	◆	◆	◆	■	■	■	◆	◆	◆







# HIV Drug Interactions



UNIVERSITY OF  
LIVERPOOL



● Do Not Coadminister    ■ Potential Interaction    ▲ Potential Weak Interaction    ◆ No Interaction Expected

Results Key

	BIC/FTC/TAF	CAB (oral)	DTG	DTG/3TC	DTG/ABC/3TC	DTG/RPV	EVG/c/FTC/TAF	EVG/c/FTC/TDF	RAL
Atorvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■	◆
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ezetimibe	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fenofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fish oils	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■	◆
Gemfibrozil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lovastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	●	◆
Pitavastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	▲	▲	◆
Pravastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■	◆
Rosuvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Simvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	●	◆





# ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

