

艾滋病患者糖脂代谢的研究现状

李智慧*, 沙敏#, 吴健强

大理白族自治州人民医院, 云南 大理

收稿日期: 2022年7月8日; 录用日期: 2022年8月3日; 发布日期: 2022年8月10日

摘要

抗反转录病毒治疗(Antiretroviral therapy, ART)的问世使越来越多的艾滋病病毒感染者的寿命得以延长, 并在一定程度上大大降低了艾滋病相关疾病的发病率与死亡率, 但随着艾滋病患者年龄的增加, 各种慢性合并症(血脂异常、糖尿病、心血管疾病等)发病率越来越高。传统的风险因素、ART的应用及HIV导致的长期慢性炎症与免疫激活, 使艾滋病患者的血脂、血糖代谢受到严重影响, 由此发生的各种慢性合并症逐渐成为艾滋病患者死亡的主要原因。所以人们迫切需要了解艾滋病患者的血糖、血脂代谢特点, 早期进行干预, 改善患者的生存及预后。现就国内外艾滋病患者血脂、血糖代谢的研究现状加以综述。

关键词

艾滋病, 抗反转录病毒治疗, 血脂, 血糖, 心血管疾病

Research Status of Glucolipid Metabolism in AIDS Patients

Zhihui Li*, Min Sha#, Jianqiang Wu

Dali Bai Autonomous Prefecture People's Hospital, Dali Yunnan

Received: Jul. 8th, 2022; accepted: Aug. 3rd, 2022; published: Aug. 10th, 2022

Abstract

The advent of antiretroviral therapy (ART) prolongs the life of more and more HIV-infected people and greatly reduces the morbidity and mortality of AIDS-related diseases to a certain extent. However, with the increase of age of AIDS patients, the incidence of various chronic complications (hypertension, diabetes, cardiovascular diseases, etc.) is increasing. Traditional risk factors, the

*第一作者。

#通讯作者。

application of ART and the long-term chronic inflammation and immune activation caused by HIV have seriously affected the metabolism of blood lipids and blood glucose in AIDS patients, and various chronic complications resulting from this have gradually become the main cause of death in AIDS patients. Therefore, it is urgent for people to understand the characteristics of glucose and lipid metabolism in AIDS patients, and to carry out early intervention to improve the survival and prognosis of patients. This paper reviews the research status of blood lipid and blood glucose metabolism in AIDS patients at home and abroad.

Keywords

AIDS, Anti-Retroviral Therapy, Blood Lipid, Blood Glucose, Cardiovascular Disease

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

艾滋病, 即获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS), 是由人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)感染所致。艾滋病仍是影响人类健康的重要公共卫生问题之一。根据联合国艾滋病规划署(UNAIDS)统计, 截止 2020 年, 全球共有 3770 万 HIV 感染者, 2020 年新增 HIV 感染者为 150 万, 2020 年约 68 万人死于艾滋病相关疾病。截止 2021 年 06 月 30 日, 有 2820 万人在接受抗逆转录病毒治疗[1]。随着抗反转录病毒治疗(Antiretroviral therapy, ART)的推广, 艾滋病已经逐渐从一种致命性疾病转变为一种慢性的、可控的传染病。但艾滋病患者寿命的延长, 伴随而来的是血脂异常、糖尿病、心血管疾病等非艾滋病相关疾病负担的增加[2]。应对 HIV 患者中各种多发病的发生对我们而言将是一个巨大的挑战。在这篇综述中, 我们主要总结国内外关于艾滋病患者的血脂、血糖代谢的研究现状。

2. 艾滋病患者的血脂代谢

迄今为止, 全球共有六大类 30 多种抗病毒药物, 分别为核苷类反转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷类反转录酶抑制剂(nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)、蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs)、整合酶抑制剂(integrase strand transfer inhibitors, INSTIs)、融合抑制剂(fusion inhibitors, FIs)及 CCR5 抑制剂, 目前国内仅有前五种[3]。抗病毒治疗药物所带来的各种不良反应不可避免, 而血脂异常作为最常见的不良反应, 存在于大多数抗病毒治疗药物中。一项横断面描述性研究指出[4], 艾滋病患者在未接受抗病毒治疗之前, 62.6%的人即存在血脂紊乱, 主要是血清高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平低, 高甘油三酯(triglyceride, TG)血症和肥胖, 而接受 ART 后的患者代谢紊乱及心血管风险增加。Lili Dai 等[5]回顾性分析了基于洛匹那韦/利托那韦(Lopinavir/ritonavir, LPV/r)和基于依非韦仑(Efavirenz, EFV)的抗逆转录病毒治疗方案对艾滋病患者血脂的影响, 结果 LPV/r 组患者血脂异常的比例远远高于 EFV 组。石峰等[6]研究了基于 LPV/r 的抗病毒治疗方案对艾滋病患者血脂的影响, 结果在连续治疗 12 个月以后, 甘油三酯(TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)的异常率分别为 77.9%、38.2%, 高于治疗前的 45.6%与 22.1%。余旻虹等[7]分析艾滋病患者血脂异常情况, 得出接受基于蛋白酶抑制剂的抗病毒方案对患者血脂影响更大, 且非核苷类反转录酶抑制剂较其他抗病毒药物对血脂的影响更小。越南的一项横断面研究中[8], 接受抗病毒治疗后血脂异

常的患病率为 53.5%。其中女性患者、年龄、使用基于 LPV/r 的抗病毒方案与艾滋病患者的血脂异常相关。

目前, 丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide, TAF)逐渐代替传统替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)成为 ART 的主要治疗药物。Kai Juhani Kauppinen 等[9]研究了 TDF 替换为 TAF 后血脂的变化, 得出 TAF 虽然在一定程度上减少了艾滋病患者的肾脏和骨骼毒性, 但也增加了血脂异常的患病率。另一项来自国内的研究[10]表明, 与接受 TDF + 拉米夫定(lamivudine, 3TC) + LPV/r、齐多夫定(Zidovudine, AZT) + 3TC + EFV、AZT + 3TC + LPV/r 的患者比, 接受 TDF + 3TC + EFV 方案的艾滋病患者血脂异常的发生率更低。埃塞俄比亚的一项横断面研究[11]比较了 HIV 患者在基于阿扎那韦/利托那韦(Atazanavir/ritonavir, ATV/r)或基于 EFV 的抗病毒方案下血脂的不同, 其中两者都与 TDF + 3TC 联合使用, 研究表明, ATV/r 与 TG 和 TG/HDL-C 升高相关。

另外, 一项前瞻性队列研究[12]随访了初治 HIV 男性患者在 TDF + 3TC + EFV 方案治疗下血脂的变化, 得出 TG、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、TC 和 HDL-c 均逐渐升高, 尤其是 TC 和 HDL-c。Janine M Trevillyan 等[13]将初次接受抗病毒治疗的艾滋病患者随机分为联合制剂替诺福韦(TDF)-恩曲他滨(emtricitabine, FTC)与 EFV (I)、ATV/r (II)、AZT 与阿巴卡韦(Abacavir, ABC) (III)三个组, 研究表明在接受抗病毒治疗后, 血脂均有不同程度的变化, 其中与 ATV/r 和 AZT + ABC 组相比, EFV 组所导致的脂质浓度较高。另一项前瞻性队列研究[14]评估了以 EFV 或增强型蛋白酶抑制剂(PI/ritonavir, PI/r)为基础的方案切换到利匹韦林(Rilpivirine, RPV)或每日一次的整合酶抑制剂方案对血脂的影响, 结果替换掉 PI/r 使 TC 和 TC/HDL 都得到了改善, 在所分析的抗逆转录病毒疗法中, 用 RPV 替代 PI/r 和 EFV 可以使患者的血脂得到改善, 用每日一次的 INSTI 方案代替 PI/r 也可以获得显著的优势。RESPOND 前瞻性队列研究[15]也得出服用增强型蛋白酶抑制剂(PI/r)后患者的血脂异常发生率高于服用 NNRTIs 及 INS-TIs, 且 INS-TIs 对艾滋病患者的血脂影响最小。一项关于 HIV 感染儿童的血脂异常研究[16]表明既往接受过 ART 的儿童血脂异常患病率显著高于初次治疗组, 尤其是低 HDL-C 和高甘油三酯的发生。针对泰国青少年接受蛋白酶抑制剂的代谢紊乱研究[17]得出, 纳入的研究对象中, 70%发现血脂异常, 其中高甘油三酯血症是最常见的类型。儿童患者中由抗病毒治疗所致的血脂异常及其相关合并症也需要我们重视。

综上所述, 未接受抗病毒治疗的艾滋病患者存在不同程度的血脂异常, 而抗病毒治疗使艾滋病患者的血脂紊乱加重。大多数抗病毒药物均可不同程度地导致血脂代谢的紊乱, 且引起血脂异常最常见的药物是 PIs [18]。艾滋病患者的血脂异常及其相关并发症的管理依然任重道远。

3. 艾滋病患者的血糖代谢

抗病毒治疗也可在一定程度上影响患者的血糖代谢。HIV 感染者中糖尿病的危险因素包括传统的危险因素, 如年龄较大, 家族史, 超重/肥胖, 中心性肥胖, 此外还有特定的 ART 相关因素, 包括脂肪营养不良和血脂异常[19]。有研究表明, PIs 中的茚地那韦、利托那韦、阿扎那韦、NRTIs 中的齐多夫定、去羟肌苷、拉米夫定、司他夫定以及 NNRTI 中的依非韦伦和奈韦拉平, 与糖尿病的风险增加有关[20]。基于 INS-TIs 的抗逆转录病毒治疗方案也与 HIV 患者高血糖的发生有关[21]。

泰国的一项研究[22]评估了抗逆转录病毒治疗方案与糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)风险增加的关系, 结果在这项研究中, DM 的总发病率为 11.9/1000 人年, 与接受 AZT + 3TC + 奈韦拉平(Nevirapine, NVP)的患者相比, 接受含 EFV 的方案或含 LPV/r 方案的患者发生糖尿病的风险更高。但一项 Mata 分析则表示未发现 PIs 的使用与糖尿病的发生之间存在关联[23]。故关于 PIs 对血糖的影响仍待进一步研究。有研究显示[24], 基于 EFV 的抗病毒方案的患者葡萄糖代谢紊乱的患病率为 31.1%, 基于 ATV/r 的为 19.8%。

且 EFV 组空腹血糖受损的患病率显著高于 ATV/r 组, 建议在长期使用基于 EFV 抗病毒方案的患者中, 密切监测其空腹血糖。

一项大型北美 HIV 队列研究了基于 INS-TIs 的联合抗逆转录病毒治疗方案对艾滋病患者糖尿病事件的影响, 结果表明, 与基于 NNRTIs 的患者相比, 基于 INS-TIs 的患者的 DM 事件风险增加了 17%, 其中 INS-TIs 中的雷特格韦使患者发生 DM 的风险升高 40% 以上[25]。越来越多的证据表明[26] [27] [28], 使用整合酶抑制剂的艾滋病患者体重增加。特别是整合酶抑制剂中的多替拉韦和比替拉韦, 与艾滋病毒感染者体重增加和肥胖的发展有关, 而体重增加和肥胖可导致不良后果, 比如代谢综合征, 糖尿病的发生发展, 心血管疾病等[26]。一项研究指出[27], 整合酶抑制剂与 TAF 联用造成的体重增加的远远大于与 TDF 联用时, 因此制定联合抗病毒治疗方案时应考虑到这一点, 尤其是那些肥胖的初治患者。而另一项大型观察性队列研究也得出, 与基于 NNRTIs、PIs 的方案相比, 接受基于 INSTIs 的方案的患者体重增加的几率更大[28]。

与没有感染 HIV 的人相比, HIV 感染者患 2 型糖尿病的风险可能高出四倍, 并且可以发生在更早的年龄, 且 HIV 持续时间与糖尿病发病率相关, HIV 持续时间较长的组糖尿病发病率较高[29]。Fanta Duguma 等得研究得出接受 ART 的艾滋病患者中糖尿病和糖尿病前期的患病率分别为 11.4% 和 16.6%, 其中 ART 持续时间、高甘油三酯血症、LDL-C < 3.4 mmol/L 和肥胖是接受抗病毒治疗的艾滋病患者患糖尿病的独立危险因素[30]。另一项横断面研究则指出在接受抗病毒治疗的艾滋病患者中, 糖尿病和糖尿病前期的发病率分别 13.7/1000 人年和 125/1000 人年[19], 接受抗病毒治疗的患者中血糖异常的发病率不容小觑。一项观察性队列研究得出抗病毒治疗之前无糖尿病的 HIV 感染者在接受抗病毒治疗之后 DM 的粗发病率为 1.08/100 人年, 且高血压、肥胖、年龄与糖尿病的发生相关[31]。而另一项研究[32]得出, 初治无血糖紊乱的男性 HIV 患者在接受抗病毒治疗之后, 血糖紊乱的累积发病率为 48.1%, 发病率为 34.5/1000 人年, 且血糖紊乱的发生与年龄、腹部脂肪的增加有关。后者的研究对象为男性, 比起前者的研究, 发病率不具有代表性, 两者不可相比。

相比于艾滋病患者的血脂代谢, 血糖代谢的研究较少。近些年, 由于整合酶抑制剂逐渐成为许多发达国家的一线或者二线药物, 它对血糖的影响也逐渐受到人们的关注。而国内关于整合酶抑制剂对艾滋病患者血糖影响的研究仍较少。

4. 艾滋病患者的心血管疾病

采用抗逆转录病毒联合疗法大大降低了艾滋病患者的死亡率, 随着艾滋病患者年龄的增长, 心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)已成为死亡的主要原因。国内的一项研究[33]显示未启动 ART 的艾滋病患者发生 CVD 的相关危险因素较多, 10 年内发生 CVD 的风险高。在 HIV 感染患者中, 动脉粥样硬化负担并不仅仅基于传统的心血管危险因素, ART 的使用、HIV 病毒的长期慢性炎症及免疫激活, 这些因素的多重作用共同导致患者的血管变化, 最终发展为心血管疾病[34]。一项荟萃分析[35]指出, 与未感染 HIV 的个体相比, 艾滋病患者心血管疾病的风险比为 2.16, 且艾滋病毒相关心血管疾病的全球负担在过去二十年中增加了两倍, 现每年造成 260 万伤残调整寿命年(DALYs)。

一项回顾性分析[36]评估了 HIV 感染者 CVD 危险因素的患病率, 结果最常见的 CVD 危险因素是血脂异常(51.7%)和吸烟(23.7%), 其次是高血压、糖尿病和肥胖, 大多数患者至少有 1 个 CVD 危险因素, 根据弗雷明汉风险评分(Framingham risk score, FRS), 10 年 CVD 风险 > 10% 的患者比例为 4.5%, 而根据抗 HIV 药物不良事件数据收集(Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs, D:A:D), 10 年 CVD 风险 > 10% 的患者比例为 3.3%。这种差异考虑是由评分标准不同所致。而另一项研究[37]则表示艾滋病患者心血管疾病最常见的危险因素是高血压, 其次是高胆固醇血症、肥胖、糖尿病和吸烟。这两项研究

所得出的最常见的心血管疾病危险因素不同的原因, 考虑是地域、种族、选用不同的诊断标准等多重原因所致。

一项多中心前瞻性队列研究[38]评估了新一代的蛋白酶抑制剂对艾滋病患者心血管疾病发病率的影响, 结果心血管疾病发病率为 5.34/1000 人年, 心血管疾病的发病率从未暴露于达芦那韦/利托那韦时的 4.91/1000 人年逐渐增加到暴露于该药 6 年以上的 13.67/1000 人年, 而使用 ATV/r 前后患者的心血管疾病发病率无明显变化, 使用达芦那韦/利托那韦可在一定程度上增加心血管疾病的发病风险。一项利用数学模型来预测美国人累积心血管疾病发病率的研究[39]显示, 在未接受 ART 的情况下, 男性和女性 HIV 感染者一生中发生心血管疾病的风险分别为 12.9% 和 9.0%, 接受 ART 治疗的则有更大的心血管疾病风险和更早的心血管疾病发病年龄。

如今, HIV 感染者中的心血管疾病仍然是具有挑战性的问题。艾滋病患者需终生服药, 抗病毒治疗药物所带来的各种不良反应不可避免, 而血脂异常作为最常见的不良反应, 是心血管疾病的危险因素。但即使如此, ART 降低艾滋病患者的死亡率所带来的益处远远超过它所增加的心血管疾病的风险[40]。

5. 小结

抗反转录病毒治疗(ART)的出现降低了艾滋病感染者的死亡率, 延长了他们的生存时间, 但随之而来的血脂、血糖代谢紊乱, 心血管疾病风险的增加, 俨然成为当下及未来艾滋病患者慢性病管理过程中不可忽视的重要问题。ART 的开始、传统的危险因素、HIV 病毒的长期慢性炎症与免疫激活, 在这些因素的多重打击下, 艾滋病患者心血管疾病的风险高于普通人群, 并且可能发生得更早, 早期监测血脂、血糖及评估发生心血管疾病的风险显得尤为重要。关于艾滋病患者血脂、血糖代谢及心血管疾病风险评分的研究也存在一定的局限性, 有些研究仅利用空腹血糖或餐后血糖结果即判断患者是否存在血糖代谢异常, 有些研究则采用不同的血脂异常诊断标准, 所得出的血脂异常情况也不同。另外饮食情况、是否服用影响血脂的药物等也会影响血脂变化。心血管疾病风险评分也由于不同的评分标准而得出不同的结果, 需使用多种评分综合评估。尤其对于国内而言, 关于艾滋病患者抗病毒治疗前后心血管疾病风险评分的研究仍较少, 制定一个适合中国艾滋病患者的心血管疾病风险评分十分重要。此外, 艾滋病患者中的高血压、代谢综合征等仍待我们进一步探索。

参考文献

- [1] UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) (2020) 2020 Global Aids Update—Seizing the Moment—Tackling Entrenched Inequalities to End Epidemics. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Geneva. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/globalaids-report>
- [2] Viard, J.P. (2014) Comorbidities in HIV Infection and Aging with HIV. *La Revue du Praticien*, **64**, 1086-1090.
- [3] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版) [J]. 协和医学杂志, 2022, 13(2): 203-226.
- [4] Raposo, M.A., de Almeida Armiliato, G.N., Guimarães, N.S., et al. (2017) Metabolic Disorders and Cardiovascular Risk in People Living with HIV/AIDS without the Use of Antiretroviral Therapy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **50**, 598-606. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0258-2017>
- [5] Dai, L., Liu, A., Zhang, H., et al. (2019) Impact of Lopinavir/Ritonavir and Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy on the Lipid Profile of Chinese HIV/AIDS Treatment-Naïve Patients in Beijing: A Retrospective Study. *Current HIV research*, **17**, 324-334. <https://doi.org/10.2174/1570162X17666191025115508>
- [6] 石峰, 刘敏, 李明俊, 刘倩, 吴玉珊, 何坤. 含克力芝的抗逆转录病毒治疗方案对不同性别、不同年龄 HIV 感染人群血脂水平的影响研究[J]. 中国实用医药, 2021, 16(28): 155-158.
- [7] 余旻虹, 赵艳伟, 杨慧, 宋晓璟, 何叶, 李佳倩, 等. 306 例艾滋病患者的血脂异常情况及相关因素分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2020(2): 122-127.
- [8] Mizushima, D., Dung, N.T.H., Dung, N.T., Matsumoto, S., Tanuma, J., et al. (2020) Dyslipidemia and Cardiovascular

- Disease in Vietnamese People with HIV on Antiretroviral Therapy. *Global Health & Medicine*, **2**, 39-42. <https://doi.org/10.35772/ghm.2019.01035>
- [9] Kauppinen, K.J., Kivelä, P. and Sutinen, J. (2019) Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide Significantly Worsens the Lipid Profile in a Real-World Setting. *AIDS Patient Care and STDs*, **33**, 500-506. <https://doi.org/10.1089/apc.2019.0236>
- [10] Sun, L.-Q., Liu, J.-Y., He, Y., Zhou, Y., Xu, L.M., Zhang, L.K., et al. (2020) Evolution of Blood Lipids and Risk Factors of Dyslipidemia among People Living with Human Immunodeficiency Virus who Had Received First-Line Antiretroviral Regimens for 3 Years in Shenzhen. *Chinese Medical Journal*, **133**, 2808-2815. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001245>
- [11] Muche Belete, A., Seifu, D., Menon, M., Amogne, W., Shewa, A. and Adela Tefera, A (2021) Serum Lipid Profiles of Patients Taking Efavirenz-Based Antiretroviral Regimen Compared to Ritonavir-Boosted Atazanavir with an Optimized Background at Zewditu Memorial Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, **13**, 217-227. <https://doi.org/10.2147/HIV.S296170>
- [12] Liu, D., Zhang, X., Kang, J., Gao, F., He, Y. and He, S. (2021) Gradual Increasing Dyslipidemia in Treatment-Naive Male Patients with Human Immunodeficiency Virus and Treated with Tenofovir plus Lamivudine plus Efavirenz for 3 Years. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **13**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00756-y>
- [13] Trevillyan, J.M., Wong, G., Puls, R., Petoumenos, K., Emery, S., Mellett, N.A., et al. (2018) Changes in Plasma Lipidome Following Initiation of Antiretroviral Therapy. *PLOS ONE*, **13**, Article ID: e0202944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202944>
- [14] Taramasso, L., Tatarelli, P., Ricci, E., Madeddu, G., Menzaghi, B., Squillace, N., et al. (2018) Improvement of Lipid Profile after Switching from Efavirenz or Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors to Rilpivirine or Once-Daily Integrase Inhibitors: Results from a Large Observational Cohort Study (SCOLTA). *BMC Infectious Diseases*, **18**, Article No. 357. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3268-5>
- [15] The RESPOND Study Group (2021) Incidence of Dyslipidemia in People with HIV Who Are Treated with Integrase Inhibitors versus Other Antiretroviral Agents. *AIDS*, **35**, 869-882. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002811>
- [16] Tadesse, B.T., Foster, B.A., Chala, A., Chaka, T.E., Bizuayehu, T., Ayalew, F., et al. (2019) HIV and cART-Associated Dyslipidemia among HIV-Infected Children. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 430. <https://doi.org/10.3390/jcm8040430>
- [17] Santiprabhob, J., Tanchaweng, S., Maturapat, S., Maleesatharn, A., Lermankul, W., Sricharoenchai, S., et al. (2017) Metabolic Disorders in HIV-Infected Adolescents Receiving Protease Inhibitors. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 7481597. <https://doi.org/10.1155/2017/7481597>
- [18] 马春涛, 王强, 张煜昆, 孟宪宇. 2009-2019 年我国艾滋病免费抗病毒治疗药品构成分析[J]. 中国医药导报, 2021, 18(17): 157-160+168+封 4.
- [19] Nansseu, J.R., Bigna, J.J., Kaze, A.D. and Noubiap, J.J. (2018) Incidence and Risk Factors for Prediabetes and Diabetes Mellitus among HIV-Infected Adults on Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Epidemiology*, **29**, 431-441. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000815>
- [20] Kumar, S. and Samaras, K. (2018) The Impact of Weight Gain during HIV Treatment on Risk of Pre-Diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article No. 705. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00705>
- [21] Nolan, N.S., Adamson, S., Reeds, D. and O'Halloran, J.A. (2021) Bictegravir-Based Antiretroviral Therapy-Associated Accelerated Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Open Forum Infectious Diseases*, **8**, ofab077. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab077>
- [22] Paengsai, N., Jourdain, G., Salvadori, N., Tantraworasin, A., Mary, J.Y., Cressey, T.R., et al. (2019) Recommended First-Line Antiretroviral Therapy Regimens and Risk of Diabetes Mellitus in HIV-Infected Adults in Resource-Limited Settings. *Open Forum Infectious Diseases*, **6**, ofz298. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz298>
- [23] Echeopar-Sabogal, J., D'Angelo-Piaggio, L., Chanamé-Baca, D.M. and Ugarte-Gil, C. (2018) Association between the Use of Protease Inhibitors in Highly Active Antiretroviral Therapy and Incidence of Diabetes Mellitus and/or Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of STD & AIDS*, **29**, 443-452. <https://doi.org/10.1177/0956462417732226>
- [24] Tadesse, W.T., Adankie, B.T., Shibeshi, W., Amogne, W., Aklillu, E. and Engidawork, E (2022) Prevalence and Predictors of Glucose Metabolism Disorders among People Living with HIV on Combination Antiretroviral Therapy. *PLOS ONE*, **17**, e0262604. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262604>
- [25] Rebeiro, P.F., Jenkins, C.A., Bian, A., Lake, J.E., Bourgi, K., Moore, R.D., et al. (2021) Risk of Incident Diabetes Mellitus, Weight Gain, and Their Relationships with Integrase Inhibitor-Based Initial Antiretroviral Therapy among Persons with Human Immunodeficiency Virus in the United States and Canada. *Clinical Infectious Diseases*, **73**, e2234-e2242.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1403>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32936919>

- [26] Shah, S., Hindley, L. and Hill, A. (2021) Are New Antiretroviral Treatments Increasing the Risk of Weight Gain? *Drugs*, **81**, 299-315. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01457-y>
- [27] Shah, S. and Hill, A. (2021) Risks of Metabolic Syndrome and Diabetes with Integrase Inhibitor-Based Therapy. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **34**, 16-24. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000695>
- [28] Bourgi, K., Jenkins, C.A., Rebeiro, P.F., Shepherd, B.E., Palella, F., Moore, R.D., *et al.* (2020) Weight Gain among Treatment-Naïve Persons with HIV Starting Integrase Inhibitors Compared to Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors or Protease Inhibitors in a Large Observational Cohort in the United States and Canada. *Journal of the International AIDS Society*, **23**, Article ID: e25484. <https://doi.org/10.1002/jia2.25484>
- [29] Tiozzo, E., Rodriguez, A., Konefal, J., Farkas, G.J., Maher, J.L. and Lewis, J.E. (2021) The Relationship between HIV Duration, Insulin Resistance and Diabetes Risk. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 3926. <https://doi.org/10.3390/ijerph18083926>
- [30] Duguma, F., Gebisa, W., Mamo, A., Tamiru, D. and Woyesa, S. (2020) Diabetes Mellitus and Associated Factors among Adult HIV Patients on Highly Active Anti-Retroviral Treatment. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, **12**, 657-665. <https://doi.org/10.2147/HIV.S279732>
- [31] Han, W.M., Jiamsakul, A., Kiertiburanakul, S., Ng, O.T., Sim, B., Sun, L.P., *et al.* (2019) Diabetes Mellitus Burden among People Living with HIV from the Asia-Pacific Region. *Journal of the International AIDS Society*, **22**, Article ID: e25236. <https://doi.org/10.1002/jia2.25236>
- [32] McMahon, C.N., Petoumenos, K., Hesse, K., Carr, A., Cooper, D.A. and Samaras, K. (2018) High Rates of Incident Diabetes and Prediabetes Are Evident in Men with Treated HIV Followed for 11 Years. *AIDS*, **32**, 451-459. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001709>
- [33] 何小清, 沈银忠, 张仁芳, 刘莉, 王江蓉, 陈军. 未启动抗反转录病毒治疗的人类免疫缺陷病毒/艾滋病患者发生心血管疾病的风险评估[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(10): 640-645.
- [34] Ballocca, F., D'Ascenzo, F., Gili, S., Grosso Marra, W. and Gaita, F. (2017) Cardiovascular Disease in Patients with HIV. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **27**, 558-563. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.06.005>
- [35] Shah A S V, Stelzle, D., Lee, K.K., Beck, E.J., Alam, S., Clifford, S., *et al.* (2018) Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living with HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, **138**, 1100-1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369>
- [36] Guo, F., Hsieh, E., Lyu, W., Han, Y., Xie, J., Li, Y., *et al.* (2017) Cardiovascular Disease Risk among Chinese Antiretroviral-Naïve Adults with Advanced HIV Disease. *BMC Infectious Diseases*, **17**, Article No. 287. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2358-0>
- [37] Pierre, S., Seo, G., Rivera, V.R., Walsh, K.F., Victor, J.J., Charles, B., *et al.* (2019) Prevalence of Hypertension and Cardiovascular Risk Factors among Long-Term AIDS Survivors: A Report from the Field. *The Journal of Clinical Hypertension*, **21**, 1558-1566. <https://doi.org/10.1111/jch.13663>
- [38] Ryom, L., Lundgren, J.D., El-Sadr, W., Reiss, P., Kirk, O., Law, M., *et al.* (2018) Cardiovascular Disease and Use of Contemporary Protease Inhibitors: The D:A:D International Prospective Multicohort Study. *The Lancet. HIV*, **5**, e291-e300. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30043-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30043-2)
- [39] Losina, E., Hyle, E.P., Borre, E.D., Linas, B.P., Sax, P.E., Weinstein, M.C., *et al.* (2017) Projecting 10-Year, 20-Year, and Lifetime Risks of Cardiovascular Disease in Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, **65**, 1266-1271. <https://doi.org/10.1093/cid/cix547>
- [40] Maggi, P., Di Biagio, A., Rusconi, S., Cicalini, S., d'Abbraccio, M., d'Ettoire, G., *et al.* (2017) Cardiovascular Risk and Dyslipidemia among Persons Living with HIV: A Review. *BMC Infectious Diseases*, **17**, Article No. 551. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2626-z>