

HIV 感染及抗病毒治疗与糖尿病关系研究进展

陈素庭¹ 许国章²

¹宁波大学医学院, 宁波 315211; ²宁波市疾病预防控制中心, 宁波 315010

通信作者: 许国章, Email: xugz@nbcdc.org.cn

【摘要】 随着抗病毒治疗的广泛使用, HIV 感染者的预期寿命、生活质量得到较大改善。与此同时, HIV 相关的代谢性疾病, 尤其是糖尿病的患病风险也有所增加。HIV 感染者中糖尿病的风险增加与很多因素共同作用有关。近年来研究表明 HIV 感染及抗病毒治疗与糖尿病密切相关。本文综述了近年来 HIV 感染及抗病毒治疗在糖尿病发生发展中的作用机制。

【关键词】 艾滋病病毒; 感染; 抗病毒治疗; 糖尿病; 机制

基金项目: 浙江省医学重点学科(07-013); 宁波市市级医疗卫生品牌学科(PPXK2018-10)

Research progress on the relationship between HIV infection, antiretroviral therapy, and diabetes mellitus

Chen Suting¹, Xu Guozhang²

¹School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China; ²Ningbo Municipal Center for Disease Control and Prevention, Ningbo 315010, China

Corresponding author: Xu Guozhang, Email: xugz@nbcdc.org.cn

【Abstract】 The expectancy and quality of life among people with HIV have improved remarkably with the widespread use of antiretroviral therapy (ART). In the meantime, the risks for HIV-related metabolic diseases have increased significantly, in particular diabetes mellitus. Multi-factors coeffect to increasing the risk of diabetes mellitus among HIV patients. Recently, growing of research has reported an association between HIV infections and ART and the development of diabetes mellitus. In this article, we summarize the recent studies investigating HIV infection and ART in diabetes mellitus to clarify their mechanism on the development of diabetes.

【Key words】 HIV; Infections; Antiretroviral therapy; Diabetes mellitus; Mechanism

Fund programs: Medical Key Discipline of Zhejiang Province (07-013); Medical and Health Brand Discipline of Ningbo (PPXK2018-10)

随着临床上抗病毒治疗的广泛应用, 艾滋病的发病率和死亡率降低, HIV 感染者的预期寿命和生活质量也有了较大改善和提高^[1-2]。在 HIV 感染者存活率不断提高的同时, 慢性非传染性疾病, 特别是糖尿病的负担也日益加重^[2-3]。多项研究发现, HIV 感染及抗病毒治疗与糖尿病的发生发展存在一定的关联。但是国内外相关研究, 尤其是 HIV 感染与糖尿病的关联研究尚缺乏高质量证据。现针对国内外 HIV 感染及抗病毒治疗与糖尿病的研究结果进行综述。

一、流行病学特征

糖尿病是一种复杂的多因素代谢性疾病, 主要由胰岛素分泌缺陷和/或敏感性下降引起的高血糖导致。全球 20~79 岁年龄组糖尿病患者人数呈逐年递增趋势, 据国际糖尿病联盟 2019 年的数据分析, 2019 年全球估计有 4.63 亿人患有糖尿病, 而到 2035 年和 2045 年, 全球糖尿病患者人数预计将分别达到 5.78 亿和 7 亿^[4]。仅 2016 年我国因糖尿病死亡的人数就有 22 万, 并且患病率已达到 9.4%, 对个人、家庭和国家产生了严重影响和经济负担^[5]。基于传统危险因素, 如缺乏锻炼和不健康饮食, 不能单独解释当前糖尿病升高的趋势, 这提示存在新的危险因素, 如慢性感染/炎症的

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211112-00880

收稿日期 2021-11-12 本文编辑 斗智

引用格式: 陈素庭, 许国章. HIV 感染及抗病毒治疗与糖尿病关系研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(4): 598-602. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211112-00880.

Chen ST, Xu GZ. Research progress on the relationship between HIV infection, antiretroviral therapy, and diabetes mellitus[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(4):598-602. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211112-00880.



作用。截至 2019 年底,我国现存 HIV 感染者达 96.3 万例,死亡 31.6 万例^[6]。有研究发现,HIV 感染增加胰岛素抵抗的风险,而抗病毒治疗与 2 型糖尿病的发生也有一定关系^[7]。

在 HIV 感染者中,由于研究的样本量、抗病毒治疗药物种类、糖尿病的定义以及地域和种族的差异,糖尿病的患病率在 1.7%~14.9%^[8-10]。一些研究表明^[3,11-14],与 HIV 未感染者相比,HIV 感染者的糖尿病患病率更高。一项意大利研究发现,在多因素分析中,HIV 感染与糖尿病的风险增加相关($OR=1.70$),HIV 感染者糖尿病患病率约是健康人的 2 倍(4.1%比 2.5%)^[13]。其他的研究也表明,不论是在男性还是女性中,HIV 感染者糖尿病的发生率都高于其他人群^[3,14]。国内也有研究发现,随访期间,HIV/AIDS 的糖尿病发生率高于 HIV 阴性成年对照组^[15]。但关于 HIV 感染和糖尿病的关系还存在一定的争议,也有一些研究得出了不同结论^[8-9,16-17]。有一项多中心的 1 406 例初治艾滋病患者研究发现,HIV 感染与高血糖之间无相关性^[8]。一项 13 632 例队列研究也发现,HIV 未感染组糖尿病的发病率高于 HIV 感染组[13.60 比 11.35(/1 000 人年)],多因素分析结果也证实了接受抗病毒治疗的 HIV 感染者发生糖尿病风险显著降低($aHR=0.55$)^[16]。由于这些研究数据大多是从当地的医疗机构数据库中提取出来的,且数据的收集是为了管理和计费,招募和数据收集都不在调查者的控制之下,因此存在着较大的信息偏倚,对研究结果造成影响。

二、HIV 感染及抗病毒治疗在糖尿病发病机制中的作用

1. 慢性炎症:以往的研究表明^[18-19],系统性炎症往往与 HIV 感染者的糖尿病发病机制有关。在校正基线标志物水平、年龄,抗病毒治疗 1 年后的 BMI、CD4⁺T 淋巴细胞(CD4)计数、茚地那韦(IDV)的使用情况后,抗病毒治疗 1 年时炎症标志物 sTNFR1 和 sTNFR2 越高,发生糖尿病的可能越大^[18]。在 HIV 感染者中,肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 β 和其他介质释放的细胞因子被认为与抑制胰岛素信号传导、产生胰岛素抵抗有关^[20-24]。TNF- α 作用于胰岛素受体底物 1(IRS-1)来减弱胰岛素受体信号,从而诱导胰岛素抵抗产生^[21]。IL-1 β 是一种促炎细胞因子,在人体脂肪细胞中,部分介导了巨噬细胞诱导的胰岛素信号传导损伤^[24]。研究表明,不论是接受抗病毒治疗的 HIV 感染者还是健康的中年妇女,IL-6 和 C 反应蛋白(CRP)的升高与糖尿病风险增加密切相关^[25-27]。在接受抗病毒治疗的 HIV 感染者中,IL-6 和高敏 C 反应蛋白(hsCRP)水平每增加一倍的调整风险比(HR)分别为 1.29 和 1.22^[25]。最近关于 CD163 的研究发现,可溶性 CD163(sCD163)与胰岛素稳态评估模型(HOMA-IR)评估的胰岛素抵抗有关联^[28-30]。横断面研究显示,sCD163 水平每增加 50% 会使 HOMA-IR 估计值增加 36% 左右^[28]。一项 2 型糖尿病高危人群的研究显示,在调整性别和年龄后,sCD163 与空腹胰岛素成正相关关系,且基线 sCD163 水平每增加 1 倍,胰岛素每年的变化约为 0.971 pmol/L^[29]。还有研究表明,巨噬细胞分泌或直接细胞

接触介导的因子会对脂肪细胞的胰岛素敏感性产生影响^[31-32]。巨噬细胞通过改变胰岛素信号传导和葡萄糖转运蛋白的表达来阻断脂肪细胞中的胰岛素作用^[31]。一项小鼠实验发现,抗炎细胞因子 IL-10 在瘦小鼠脂肪组织的巨噬细胞中过度表达,可以保护脂肪细胞免受 TNF- α 诱导的胰岛素抵抗^[32]。也有研究发现,CD8⁺T 淋巴细胞(CD8)消耗可改善全身胰岛素抵抗,它依赖的脂肪炎症对全身代谢都有影响^[33]。另有一些相关脂肪组织的研究发现,脂肪组织是 HIV 感染期间病毒持续存在和慢性免疫激活的关键辅助因子,脂肪细胞和固有脂肪因子共同促进 CD4 的激活和 HIV 的产生^[34-35]。

2. 抗病毒药物:在 HIV 感染者中,代谢性疾病不仅与传统风险因素(如肥胖、吸烟等)、慢性炎症相关,治疗过程中使用的抗病毒药物也有很大影响^[3,7,36-37]。在一个小鼠模型中发现,抗病毒治疗能增强高脂饮食产生的炎症效应,从而导致胰岛素抵抗和代谢失调^[7]。一项多中心的 1 278 例男性艾滋病队列研究发现,接受高效抗反转录病毒治疗(HAART)的 HIV 感染者的糖尿病风险,是 HIV 血清阴性的 4 倍以上^[3]。在 HIV 感染者观察期间内累积暴露于 HIV 蛋白酶抑制剂(PIs)会增加患糖尿病风险^[9,17,38-39]。伊朗一项退伍军人的研究发现,核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)和非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)与 HIV 感染退伍军人患糖尿病风险相关^[9]。瑞士一项队列研究发现,目前使用含 PIs 治疗方案、含 NRTIs 治疗方案能增加 2 型糖尿病的患病风险^[39]。国内关于 HIV/AIDS 研究也表明,NNRTIs 中的依非韦伦(EFV)与发生糖尿病风险相关^[10,15]。

(1) PIs:已经被证明与胰岛素抵抗增加、胰岛素分泌减少有关^[40-44]。PIs 通过 2 种机制损害 HIV 感染者的糖耐量:①PIs 作为葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)的非竞争性可逆抑制剂,可与 GLUT4 急性结合,抑制胰岛素刺激的葡萄糖摄取,从而导致外周胰岛素抵抗和糖耐量受损;②PIs 会损伤胰腺 β 细胞的葡萄糖敏感性,导致分泌胰岛素能力受损^[41-43]。也有其他研究发现,PIs 会干扰细胞视黄酸结合蛋白 1(CRABP1),这种对 CRABP1 的干扰可抑制过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR),从而促进胰岛素抵抗、脂肪细胞炎症和自由脂肪酸(FFAs)的释放^[45]。

不同种类 PIs 的血糖代谢作用存在差异^[46-47]。IDV 会诱导胰岛素抵抗但对脂质代谢没有影响,而利托那韦(RTV)和洛匹那韦(LPV)则会增加空腹 TG 和游离脂肪酸;RTV 和 IDV 能阻断 GLUT4,但安普那韦(APV)和阿扎那韦(ATV)则没有这种作用^[45]。ATV 对葡萄糖转运的体外影响明显小于其他 PIs。一项 30 例健康研究对象的短期药效研究显示,口服 ATV 5 d 对胰岛素敏感性无影响,而 RTV/LPV 则会诱导胰岛素抵抗产生^[46]。有研究发现,在 HIV 阴性志愿者中,单剂量 800 mg RTV 能急性恶化胰岛素敏感性,而 2 000 mg APV 则没有这种作用^[47];在另一血清阴性志愿者研究中观察到 200 mg 的 RTV 没有恶化胰岛素抵抗,这表明 RTV 的药物效应是依赖于剂量的。不论是在动物还是健康人中,IDV

可直接作用于 GLUT4, 从而抑制胰岛素刺激的葡萄糖进入脂肪细胞, 导致胰岛素抵抗产生^[48-50]。

(2) NRTIs: 可以作为线粒体 DNA (mtDNA) 聚合酶 γ 的底物, 中断 mtDNA 的复制, 从而产生线粒体毒性, 而这种线粒体功能障碍与糖尿病和 HOMA-IR 测定的胰岛素抵抗相关^[51-54]。研究发现累积暴露于 NRTIs 与 HIV 感染者的胰岛素抵抗及糖尿病发病率增加有关^[55]。一项前瞻性研究发现^[56], 调整了糖尿病的危险因素和血脂后, 司他夫定 (D4T) ($RR=1.19$) 和齐多夫定 (AZT) 与糖尿病显著相关; 而进一步对脂质营养不良进行调整, 关系仍保持不变, 说明这两种药物可能通过线粒体毒性直接促进胰岛素抵抗产生。另一项研究发现, 阿巴卡韦/拉米夫定 (ABC/3TC) 和替诺福韦/恩曲他滨 (TDF/FTC) 都能显著降低脂肪 mtDNA 含量, 但只有 TDF/FTC 降低了复合物 I (氧化磷酸化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶) 和复合物 IV (细胞色素 c 氧化酶) 活性水平^[57]。复合物 I 和复合物 IV 含有 mtDNA 编码亚基的多肽, 会受到 mtDNA 缺失的影响, 因此能反映线粒体受损情况。还有一些研究发现, NRTIs 产生的线粒体毒性还能改变脂肪形成和脂肪细胞分化, 从而导致脂质营养不良^[58-59]。

(3) NNRTIs: 目前相关研究较少, 一些 NNRTIs 可能会对脂质细胞的葡萄糖代谢产生影响^[60]。一项 1 857 例未抗病毒治疗的 HIV 感染者前瞻性研究中发现, 相对于 ATV/RTV 组, 接受 EFV 治疗组的葡萄糖水平显著提高 (平均差 4.4 mg/dl), 但胰岛素或 HOMA-IR 结果无差异^[61]。另一项研究发现, 在调整了年龄、性别、BMI、基线 CD4 计数、病毒载量、主要 NRTIs 和其他致糖尿病药物后, EFV 治疗增加了 HIV 感染者患糖尿病的风险 ($HR=1.27$)^[62]。

(4) 其他药物: 新的抗病毒治疗药物包括 FIs、INSTIs、CCR5 拮抗剂等, 但关于这一类药物的文献相对较少。一项 INSTIs 研究发现, 在多变量和生存分析中, 与 NNRTIs 或 PIs 相比, 使用 INSTIs 作为进行联合抗病毒治疗感染者的第三种治疗药物, 与新发糖尿病增加无统计学关联^[63]。

3. 遗传易感性: 除了疾病相关的身体变化和药物治疗之间复杂的相互关系外, 遗传易感性对葡萄糖稳态改变也起到了一定作用^[64]。有研究显示, 基因中抗药的单核苷酸多态性与包括胰岛素抵抗在内的代谢改变的风险增加有关^[65]。另一研究表明, 抵抗素的单核苷酸多态性与胰岛素抵抗有关^[66]。在对 2 型糖尿病父母的胰岛素抵抗后代的研究中发现, 后代的线粒体含量减少, 线粒体功能下降, 更易发生肌细胞内脂质堆积, 从而导致胰岛素信号传导和肌肉活动的缺陷^[67]。这说明在普通人群中, 遗传相关的线粒体功能障碍与胰岛素抵抗、糖尿病相关。

4. HIV 附属蛋白: 一些 HIV 附属蛋白, 如 Tat 蛋白和 Vpr 蛋白可能会直接导致胰岛素抵抗产生^[60, 65]。Tat 蛋白会激活核因子 Kappa B, 从而诱导 TNF- α 分泌, 阻断脂肪细胞摄取游离脂肪酸的路径, 抑制胰岛素受体的胰岛素信号, 降低 GLUT4 易位, 使 IRS-1 磷酸化。而 Vpr 蛋白则通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 的活性, 从而影响胰

岛素的转录活性^[60]。

5. 其他机制: 一项生长激素的研究发现^[68], 在 HIV 脂质营养不良患者中, 生长激素分泌异常与代谢异常 (特别是内脏脂肪增加和游离脂肪酸升高) 密切相关; 而脂肪分布变化又与胰岛素抵抗增加有关, 且在人群中生长激素分泌减少。这说明, 生长激素分泌异常可能是 HIV 感染者胰岛素抵抗的一个促进因素。

三、总结与展望

综上所述, HIV 感染及抗病毒治疗广泛参与糖尿病的发病机制, 包括炎症、各种抗病毒治疗药物、遗传易感性、HIV 附属蛋白作用。通过对 HIV 感染及抗病毒治疗在糖尿病发病机制中的研究总结, 在分子机制上提高了 HIV 感染及抗病毒治疗与糖尿病关系的认识, 为进一步的研究方向提供了线索。

HIV 感染及抗病毒治疗与糖尿病的研究尚处于起步阶段, 还存在许多需要进一步探索的问题。首先, 目前关于 HIV 感染及抗病毒治疗与糖尿病的队列研究相对较少, 相互之间的关联还存在一定的争议。其次, HIV 感染者中存在的炎症机制和一些抗病毒治疗药物的血糖代谢作用尚未完全阐明, 仍有待于进一步研究和验证。因此需要样本量更大、随访时间更长的队列研究来探索 HIV 感染及抗病毒治疗和糖尿病的关联。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

致谢 感谢洪航老师对本文的指导和帮助

参 考 文 献

- [1] Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study [J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(11):1130-1139. DOI:10.1093/cid/cir626.
- [2] Shen YZ, Wang ZY, Liu L, et al. Prevalence of hyperglycemia among adults with newly diagnosed HIV/AIDS in China [J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 79. DOI: 10.1186/1471-2334-13-79.
- [3] Brown TT, Cole SR, Li XH, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study [J]. Arch Intern Med, 2005, 165(10):1179-1184. DOI:10.1001/archinte.165.10.1179.
- [4] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019 [EB/OL]. (2020-12-02) [2021-11-01]. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
- [5] World Health Organization. Diabetes China 2016 country profile [EB/OL]. (2016-05-31) [2021-11-01]. <https://www.who.int/publications/m/item/diabetes-chn-country-profile-china-2016>.
- [6] 中国疾病预防控制中心, 性病艾滋病预防控制中心. 艾滋病病毒暴露后预防技术指南 (试用) [EB/OL]. (2020-11-16) [2021-11-01]. http://ncaids.chinacdc.cn/tzgg_10268/202011/t20201116_222780.htm.
- [7] Pepin ME, Padgett LE, McDowell RE, et al. Antiretroviral therapy potentiates high-fat diet induced obesity and glucose intolerance [J]. Mol Metab, 2018, 12: 48-61. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.04.006.
- [8] 郭伏平, 吕玮, 韩扬, 等. 1 406 例初治 AIDS 病人的高血糖发生率及其高危因素的多中心研究 [J]. 中国艾滋病性病, 2016, 22(8): 597-600, 614. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2016.08.05.

Guo FP, Lü W, Han Y, et al. A multicenter study of the

- prevalence and risk factors of hyperglycemia among Chinese antiretroviral-naive AIDS patients[J]. *Chin J AIDS STD*, 2016, 22(8):597-600, 614. DOI:10.13419/j.cnki.aids.2016.08.05.
- [9] Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, et al. HIV infection and the risk of diabetes mellitus[J]. *AIDS*, 2009, 23(10): 1227-1234. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32832bd7af.
- [10] 叶润华, 李静, 姚仕堂, 等. 德宏傣族景颇族自治州抗病毒治疗的 HIV/AIDS 糖尿病患病率及其相关因素分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(6):654-659. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.06.010.
Ye RH, Li J, Yao ST, et al. Prevalence and related factors on diabetes among HIV/AIDS receiving antiretroviral therapy in Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture [J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(6):654-659. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.06.010.
- [11] Glesby MJ, Hanna DB, Hoover DR, et al. Abdominal fat depots, insulin resistance, and incident diabetes mellitus in women with and without HIV infection[J]. *AIDS*, 2018, 32(12): 1643-1650. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001873.
- [12] Hernandez-Romieu AC, Garg S, Rosenberg ES, et al. Is diabetes prevalence higher among HIV-infected individuals compared with the general population? Evidence from MMP and NHANES 2009-2010[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2017, 5(1): e000304. DOI: 10.1136/bmjdr-2016-000304.
- [13] Galli L, Salpietro S, Pellicciotta G, et al. Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy [J]. *Eur J Epidemiol*, 2012, 27(8):657-665. DOI:10.1007/s10654-012-9707-5.
- [14] Tien PC, Schneider MF, Cox C, et al. Association of HIV infection with incident diabetes mellitus: impact of using hemoglobin A1C as a criterion for diabetes[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(3):334-340. DOI:10.1097/QAI.0b013e31826bfc32.
- [15] 张红燕, 杨丹丹, 周奇文, 等. cARV 治疗对艾滋病患者糖代谢、脂质代谢及胰岛素抵抗的影响[J]. *公共卫生与预防医学*, 2018, 29(3): 84-87. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2018.03.022.
Zhang HY, Yang DD, Zhou QW, et al. Effects of cARV therapy on glucose metabolism, lipid metabolism and insulin resistance in AIDS patients[J]. *J Public Health Prev Med*, 2018, 29(3):84-87. DOI:10.3969/j.issn.1006-2483.2018.03.022.
- [16] Tripathi A, Liese AD, Jerrell JM, et al. Incidence of diabetes mellitus in a population-based cohort of HIV-infected and non-HIV-infected persons: the impact of clinical and therapeutic factors over time[J]. *Diabet Med*, 2014, 31(10):1185-1193. DOI:10.1111/dme.12455.
- [17] Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, et al. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44575. DOI: 10.1371/journal.pone.0044575.
- [18] Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, et al. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10):2244-2249. DOI: 10.2337/dc10-0633.
- [19] Hu FB, Meigs JB, Li TY, et al. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women[J]. *Diabetes*, 2004, 53(3):693-700. DOI:10.2337/diabetes.53.3.693.
- [20] Limone P, Biglino A, Valle M, et al. Insulin resistance in HIV-infected patients: relationship with pro-inflammatory cytokines released by peripheral leukocytes[J]. *J Infect*, 2003, 47(1): 52-58. DOI: 10.1016/s0163-4453(03)00055-0.
- [21] Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance[J]. *Science*, 1996, 271(5249): 665-670. DOI: 10.1126/science.271.5249.665.
- [22] Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment[J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(8):1248-1259. DOI:10.1093/infdis/jiu254.
- [23] Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study[J]. *Diabetes*, 2003, 52(3):812-817. DOI:10.2337/diabetes.52.3.812.
- [24] Gao D, Madi M, Ding C, et al. Interleukin-1 β mediates macrophage-induced impairment of insulin signaling in human primary adipocytes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(3): E289-304. DOI: 10.1152/ajpendo.00430.2013.
- [25] Dooko CBA, de Wit S, Neuhaus J, et al. Interleukin-6, high sensitivity C-reactive protein, and the development of type 2 diabetes among HIV-positive patients taking antiretroviral therapy[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67(5): 538-546. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000354.
- [26] Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus[J]. *JAMA*, 2001, 286(3): 327-334. DOI: 10.1001/jama.286.3.327.
- [27] Shikuma CM, Chow DC, Gangcuangco LMA, et al. Monocytes expand with immune dysregulation and is associated with insulin resistance in older individuals with chronic HIV[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90330. DOI: 10.1371/journal.pone.0090330.
- [28] Parkner T, Sørensen LP, Nielsen AR, et al. Soluble CD163: a biomarker linking macrophages and insulin resistance[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(6): 1856-1862. DOI: 10.1007/s00125-012-2533-1.
- [29] Deichgräber P, Witte DR, Møller HJ, et al. Soluble CD163, adiponectin, C-reactive protein and progression of dysglycaemia in individuals at high risk of type 2 diabetes mellitus: the ADDITION-PRO cohort[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(11): 2467-2476. DOI: 10.1007/s00125-016-4075-4.
- [30] Reid M, Ma YE, Scherzer R, et al. Higher CD163 levels are associated with insulin resistance in hepatitis C virus-infected and HIV-infected adults[J]. *AIDS*, 2017, 31(3):385-393. DOI:10.1097/QAD.0000000000001345.
- [31] Lumeng CN, Deyoung SM, Saltiel AR. Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport proteins[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(1):E166-174. DOI:10.1152/ajpendo.00284.2006.
- [32] Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1):175-184. DOI: 10.1172/JCI29881.
- [33] Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity[J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 914-920. DOI:10.1038/nm.1964.
- [34] Couturier J, Suliburk JW, Brown JM, et al. Human adipose tissue as a reservoir for memory CD4⁺ T cells and HIV[J]. *AIDS*, 2015, 29(6):667-674. DOI:10.1097/QAD.0000000000000599.
- [35] Damouche A, Lazure T, Avettand-Fènoël V, et al. Adipose tissue is a neglected viral reservoir and an inflammatory site during chronic HIV and SIV infection[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(9):e1005153. DOI:10.1371/journal.ppat.1005153.
- [36] Lake JE, Li XH, Palella FJ, et al. Metabolic health across the BMI spectrum in HIV-infected and HIV-uninfected men[J].

- AIDS, 2018, 32(1):49-57. DOI:10.1097/QAD.0000000000001651.
- [37] Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(11):964-975. DOI:10.1016/S1473-3099(13)70271-8.
- [38] Petoumenos K, Worm SW, Fontas E, et al. Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study[J]. *J Int AIDS Soc*, 2012, 15(2):17426. DOI:10.7448/IAS.15.2.17426.
- [39] Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(1):111-119. DOI:10.1086/518619.
- [40] Schütt M, Meier M, Jost MM, et al. The HIV protease inhibitor indinavir impairs glycogen synthesis in HepG2 hepatoma cells[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2003, 111(1):16-20. DOI:10.1055/s-2003-37495.
- [41] Woerle HJ, Mariuz PR, Meyer C, et al. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens[J]. *Diabetes*, 2003, 52(4):918-925. DOI:10.2337/diabetes.52.4.918.
- [42] Koster JC, Remedi MS, Qiu HJ, et al. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release[J]. *Diabetes*, 2003, 52(7):1695-1700. DOI:10.2337/diabetes.52.7.1695.
- [43] Hertel J, Struthers H, Horj CB, et al. A structural basis for the acute effects of HIV protease inhibitors on GLUT4 intrinsic activity[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(53):55147-55152. DOI:10.1074/jbc.M410826200.
- [44] Lee GA, Rao MN, Grunfeld C. The effects of HIV protease inhibitors on carbohydrate and lipid metabolism[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2004, 6(6):471-482. DOI:10.1007/s11908-004-0067-5.
- [45] Noubissi EC, Katte JC, Sobngwi E. Diabetes and HIV[J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(11):125. DOI:10.1007/s11892-018-1076-3.
- [46] Noor MA, Parker RA, O'mara E, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults[J]. *AIDS*, 2004, 18(16):2137-2144. DOI:10.1097/00002030-200411050-00005.
- [47] Samaras K. The burden of diabetes and hyperlipidemia in treated HIV infection and approaches for cardiometabolic care[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2012, 9(3):206-217. DOI:10.1007/s11904-012-0124-x.
- [48] Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(27):20251-20254. DOI:10.1074/jbc.C000228200.
- [49] Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men[J]. *AIDS*, 2001, 15(7):F11-18. DOI:10.1097/00002030-200105040-00001.
- [50] Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations[J]. *AIDS*, 2002, 16(6):859-863. DOI:10.1097/00002030-200204120-00005.
- [51] Lewis W, Day BJ, Copeland WC. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs:an integrated cellular perspective[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(10):812-822. DOI:10.1038/nrd1201.
- [52] Maagaard A, Kvale D. Mitochondrial toxicity in HIV-infected patients both off and on antiretroviral treatment: a continuum or distinct underlying mechanisms? [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 64(5):901-909. DOI:10.1093/jac/dkp316.
- [53] Maagaard A, Holberg-Petersen M, Torjesen PA, et al. Brief Report:Insulin resistance is affected by increased levels of plasma lactate but not mitochondrial alterations in skeletal muscle in NRTI-exposed HIV-infected patients[J]. *HIV Clin Trials*, 2007, 8(5):345-353. DOI:10.1310/hct0805-345.
- [54] Maagaard A, Kvale D. Long term adverse effects related to nucleoside reverse transcriptase inhibitors: clinical impact of mitochondrial toxicity[J]. *Scand J Infect Dis*, 2009, 41(11/12):808-817. DOI:10.3109/00365540903186181.
- [55] Brown TT, Li XH, Cole SR, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study[J]. *AIDS*, 2005, 19(13):1375-1383. DOI:10.1097/01.aids.0000181011.62385.91.
- [56] de Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(6):1224-1229. DOI:10.2337/dc07-2013.
- [57] Mccomsey GA, Daar ES, O'Riordan M, et al. Changes in fat mitochondrial DNA and function in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir DF-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz:AIDS Clinical Trials Group study A5224 s, substudy of A5202[J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(4):604-611. DOI:10.1093/infdis/jis720.
- [58] Feeney ER, van Vonderen MGA, Wit F, et al. Zidovudine/lamivudine but not nevirapine in combination with lopinavir/ritonavir decreases subcutaneous adipose tissue mitochondrial DNA[J]. *AIDS*, 2012, 26(17):2165-2174. DOI:10.1097/QAD.0b013e328358b279.
- [59] Garrabou G, López S, Morén C, et al. Mitochondrial damage in adipose tissue of untreated HIV-infected patients[J]. *AIDS*, 2011, 25(2):165-170. DOI:10.1097/QAD.0b013e3283423219.
- [60] Erlandson KM, Lake JE. Fat matters: understanding the role of adipose tissue in health in HIV infection[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2016, 13(1):20-30. DOI:10.1007/s11904-016-0298-8.
- [61] Erlandson KM, Kitch D, Tierney C, et al. Impact of randomized antiretroviral therapy initiation on glucose metabolism[J]. *AIDS*, 2014, 28(10):1451-1461. DOI:10.1097/QAD.0000000000000266.
- [62] Karamchand S, Leisegang R, Schomaker M, et al. Risk factors for incident diabetes in a cohort taking first-line nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(9):e2844. DOI:10.1097/MD.0000000000002844.
- [63] Ursenbach A, Max V, Maurel M, et al. Incidence of diabetes in HIV-infected patients treated with first-line integrase strand transfer inhibitors: a French multicentre retrospective study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(11):3344-3348. DOI:10.1093/jac/dkaa330.
- [64] Hruz PW. Molecular mechanisms for altered glucose homeostasis in HIV infection[J]. *Am J Infect Dis*, 2006, 2(3):187-192. DOI:10.3844/ajidsp.2006.187.192.
- [65] Paik IJ, Kotler DP. The prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in treated HIV-infection[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25(3):469-478. DOI:10.1016/j.beem.2011.04.003.
- [66] Ranade K, Geese WJ, Noor M, et al. Genetic analysis implicates resistin in HIV lipodystrophy[J]. *AIDS*, 2008, 22(13):1561-1568. DOI:10.1097/QAD.0b013e32830a9886.
- [67] Morino K, Petersen KF, Dufour S, et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(12):3587-3593. DOI:10.1172/JCI25151.
- [68] Stanley TL, Grinspoon SK. GH/GHRH axis in HIV lipodystrophy[J]. *Pituitary*, 2009, 12(2):143-152. DOI:10.1007/s11102-008-0092-8.