

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES
INFECTADOS POR VIH EN TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Mónica Fuster Tozer

Bajo la dirección de los doctores

Vicente Estrada Pérez
Arturo Fernández-Cruz
Manuel Serrano Ríos

Madrid, 2010

- ISBN: 978-84-693-1117-2

VIII. TABLAS Y GRÁFICOS DE RESULTADOS	95
1. Descripción de variables en los tres grupos de estudio	95
Tabla 1. Descripción de las variables demográficas, antropométricas, de tensión arterial y morfológicas de la muestra	
Tabla 2. Descripción de las variables de tratamiento, estado inmunológico y virológico en pacientes infectados por VIH naïve y en tratamiento antirretroviral	
Tabla 3. Descripción de las variables lipídicas de la muestra	
Tabla 4. Descripción de las variables de metabolismo glucémico y citoquinas de la muestra	
Gráfico 1. Diagrama de barras de frecuencia de Insulin Resistencia	
Gráfico 2. Diagrama de cajas de los niveles de HOMA en cada grupo de estudio.	
Gráfico 3. Diagrama de cajas de los niveles de adiponectina en cada grupo de estudio.	
Gráfico 4. Diagrama de cajas de los niveles de leptina en cada grupo de estudio.	
Tabla 5. Características antropométricas, de metabolismo glucémico y adipocitoquinas de la población de varones	
Tabla 6. Características antropométricas, de metabolismo glucémico y adipocitoquinas de la población de mujeres	
2. Descripción de variables en el grupo tratado según coinfección por VHC	103
Tabla 7. Descripción de población tratada con Tratamiento antirretroviral y coinfectada con VHC	
3. Correlación de variables con logHOMA	104
Tabla 8. Correlación de variables en población tratada con logHOMA	
Tabla 8a. Correlación de citoquinas con logHOMA en varones tratados	
Tabla 8b. Correlación de citoquinas con logHOMA en mujeres tratadas	
4. Gráficos de dispersión de variables correlacionadas con logHOMA	106
Gráfico 5. Gráfico de dispersión logHOMA-Índice de Masa corporal en población VIH tratada	
Gráfico 6. Gráfico de dispersión logHOMA-Cintura en población VIH tratada	
Gráfico 7. Gráfico de dispersión logHOMA-Proinsulina en población VIH tratada	
Gráfico 8. Gráfico de dispersión logHOMA-Adiponectina en población VIH tratada	
Gráfico 9. Gráfico de dispersión logHOMA-Leptina en población VIH tratada	
Gráfico 10. Gráfico de dispersión logHOMA-Leptina en población de varones VIH tratados	

Gráfico 11. Gráfico de dispersión logHOMA-Leptina en población de mujeres VIH tratadas	
5. Asociación de variables continuas con resistencia a insulina	110
Tabla 9. Variables continuas asociadas con Resistencia a insulina en población VIH tratada	
6. Asociación de variables cualitativas con IR	111
Tablas 10-36. Pacientes con resistencia a insulina según variables cualitativas	
7. Asociación de variables cualitativas con hiperglucemia en ayunas	124
Tablas 37-63. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según variables cualitativas	
8. Factores predictores de incremento de HOMA	137
Tabla 64/b. Regresión lineal para HOMA sin VHC ni lipoacumulación	
Tabla 65/b. Regresión lineal para HOMA sin VHC con lipoacumulación	
Tabla 66/b. Regresión lineal para HOMA con VHC sin lipoacumulación	
Tabla 67/b. Regresión lineal para HOMA con VHC y lipoacumulación	
9. Factores predictores de resistencia a insulina	141
Tabla 68/b. Regresión logística para resistencia a insulina sin VHC y sin lipoacumulación	
Tabla 69/b. Regresión logística para resistencia a insulina sin VHC y con lipoacumulación	
Tabla 70/b. Regresión logística para resistencia a insulina con VHC	
Tabla 71/b. Regresión logística para resistencia a insulina con VHC y con lipoacumulación	
 <u>IX. ANEXO. CUESTIONARIO REDISTRIBUCION GRASA</u>	 145
 <u>X. BIBLIOGRAFÍA</u>	 146

Agradecimientos:

A Lola, por animarme a embarcarme en esta empresa y alentarme a permanecer.

A Vicente, por hacerme partícipe de su trabajo, por su interés en la investigación y por su calidad humana y profesional con los pacientes infectados por VIH.

A Cristina y Manuel, por sus horas de trabajo conmigo, sentido común e indispensable orientación en el análisis.

A los compañeros del Laboratorio y del HDEI, por su trabajo y dedicación, por todo lo aprendido en este tiempo con ellos.

A los profesores Manuel Serrano Ríos y Arturo Fernández Cruz, por su exigencia y apoyo que me han hecho sentir este trabajo repaldado con calidad.

A mis padres, por seguirme la pista y disfrutar de mis empresas, por su cariño y deseo de felicidad.

A mi comunidad, por su compañía, diversidad y compartir diario.

Indice de abreviaturas

3TC: Lamivudina
ABC: Abacavir
ADA: American Diabetes Association
ADN_{mit}: Acido desoxirribonucleico mitocondrial
ADN_n: Acido desoxirribonucleico nuclear
AGL: Ácidos grasos libres
AMP: Ácido mono fosfato
ANOVA: análisis de la varianza
AP-1: del inglés: *activator protein 1*
APV: Amprenavir
ARN_m: Acido ribonucleico mensajero
ATV: Atazanavir
AZT: Zidovudina
C/EBP- α : del inglés: *C-enhancer binding protein alpha*
CDC: Center for Disease Control
CoA: Coenzima A
Col-t: Colesterol total
CV: Carga viral
D:A:D: del inglés *The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*
d4T: Estavudina
ddI: Didanosina
DE: Desviación estándar
DM: Diabetes mellitus
EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético
EFV: Efavirenz
EIA: Enzima inmunoensayo
Glut4: del inglés: *glucose transporter protein 4*
Gly972Arg: Glicina972arginina
GS: Glucógeno sintetasa
HDL-col: del inglés: *high density lipoprotein-cholesterol*
HFE: Gen de la hemocromatosis hereditaria
HOMA: del inglés: *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance*
IC: Intervalo de confianza
IDF: del inglés: *International Diabetes Federation*
IDV : Indinavir
IFN alfa : Interferón alfa
IL: Interleukina
IMC : Índice de masa corporal
IP : Inhibidores de Proteasa
IRS-1 : del inglés: *insulin receptor substance 1*
ITIAN : Inhibidores de transcriptasa análogos de nucleósidos
ITINAN : Inhibidores de transcriptasa no análogos de nucleósidos
I κ K: Inhibidor kapa kinasa
JNK : Jun N Terminal kinasa
LA : Lipoatrofia
LD : Lipodistrofia
LDL-col : del inglés: *low density lipoprotein-cholesterol*
LH: Lipohipertrofia
LPL: Lipoprotein lipasa
LPV: Lopinavir
MACS: del inglés: multicentre AIDS cohort study
MCP-1: Proteína quimioattractante de monocitos
NFV: Nelfinavir
NF- κ B: del inglés: *nuclear factor kappa-B*
NVP: Nevirapina

OMS: Organización mundial de la salud
OR: Odd ratio
PAS: personas-año de seguimiento
PC-1: glucoproteína de membrana
PCR: reacción en cadena de la polimerasa
PGC-1: PPAR γ coactivador 1
PKC θ : del inglés: *protein kinase C theta*
PPAR γ : del inglés: *peroxisome proliferator activated receptor gamma*
Pro12Ala: prolina12alanina
QUICKI: del inglés: *Quantitative Insulin Check Index*
RCV: Riesgo cardiovascular
RI: Resistencia a la Insulina
RIA: Radioinmunoanálisis
RIQ: Rango intercuartílico
ROC: del inglés: *receiver operating characteristic*
ROS: del inglés: *reactive oxygen species*
RTV: Ritonavir
SQV: Saquinavir
SREBP1c: del inglés: *sterol regulatory enhancer binding protein 1c*
TAD: Tensión arterial diastólica
TAG: Tolerancia alterada a la glucosa
TAR: Tratamiento antirretroviral
TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TAS: Tensión arterial sistólica
TDF: Tenofovir
TG: Triglicéridos
TK: timidina-kinasa
TNF: del inglés: *tumor necrosis factor*
TTAR: Tiempo acumulado de TAR
VHC: Virus de hepatitis C
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
VLDL: del inglés *very low density lipoproteins*

I. INTRODUCCIÓN

El empleo de terapia antirretroviral combinada (TARGA) ha reducido la morbilidad y mortalidad en personas infectadas por VIH con infección avanzada^{1,2}; sin embargo, el tratamiento y el aumento de supervivencia han dado paso a la aparición de nuevos problemas que significan un cambio en el abordaje clínico de estos pacientes y un nuevo esfuerzo en la comprensión de la fisiopatogenia del propio virus y de las alteraciones que su tratamiento conlleva.

En los pacientes infectados por VIH, en la práctica clínica actual de los países desarrollados, se manifiestan cambios morfológicos por redistribución grasa (con patrones de lipoatrofia periférica, adiposidad central o lipohipertrofia de diversas distribuciones), dislipemia y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. El interés por estas alteraciones está dando lugar a gran cantidad de estudios para clarificar su impacto clínico y su fisiopatología molecular.

Consideramos como alteraciones del metabolismo hidrocarbonado la existencia de resistencia a la insulina (RI) y de diabetes mellitus (DM).

La resistencia a la insulina define un estado en el que la normogluceemia se consigue a expensas de una hipersecreción de insulina³, o bien una situación en que una concentración normal de insulina no logra producir una respuesta metabólica normal^{4,5}. Constituye junto con la intolerancia a la glucosa en ayunas, una situación de prediabetes⁶ pues tras el agotamiento de las células-beta pancreáticas, la RI da paso a diabetes franca⁷.

En su fisiopatología influyen variables genéticas e influencias ambientales. A nivel molecular el defecto primario que subyace en la RI es el bloqueo post-receptor de la acción de la insulina a través de la actividad tirosin-kinasa por una alteración de fosforilación post-receptor⁸.

La insulina incrementa el empleo periférico de glucosa, en cambio disminuye la producción endógena de glucosa y las tasas de lipólisis y de proteólisis.

Por esto la RI afecta a la utilización de glucosa en los diversos tejidos:

- *en el tejido adiposo* no se frena la lipólisis y aumentan los niveles de ácidos grasos no esterificados circulantes, base para la síntesis de triglicéridos (TG);
- *en hígado* aumenta la gluconeogénesis;
- *en hígado y músculo* se pierde la capacidad para extraer la glucosa del plasma al interior celular.

Esto se refleja en un aumento en plasma de ácidos grasos libres por lipólisis y en una disminución, a causa de la menor disponibilidad de glucosa intracelular, de la extracción oxidativa y no oxidativa de glucosa estimulada por insulina. Los ácidos grasos libres a su vez estimulan la producción de glucosa⁹ provocando un círculo vicioso.

Clínicamente RI se asocia a niveles elevados de insulina en ayunas. En pacientes con una adecuada función pancreática las concentraciones de glucosa en sangre se mantienen normales por la hipersecreción de insulina pancreática y la alta concentración de insulina plasmática.

Desafortunadamente no existe un test simple para cuantificar con precisión la RI, tampoco para determinar un valor de corte; existe un amplio rango de concentraciones de insulina en sujetos normales. En el contexto de investigación se utilizan métodos intensivos para estimar la sensibilidad a insulina de un sujeto. El método de referencia para una valoración precisa de la sensibilidad a insulina *in vivo* es la técnica de clamp hiperinsulinémico-euglucémico¹⁰. Por ser un método laborioso, caro y por tanto poco apropiado para estudios epidemiológicos a gran escala, se han propuesto otros métodos alternativos. De ellos el más simple y barato es HOMA (del inglés: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)^{11,12} que estima la sensibilidad a insulina a partir de un modelo matemático de glucosa plasmática en ayunas y concentración de insulina. Este método ha demostrado ser una alternativa valiosa y fiable para ser empleada en estudios epidemiológicos a gran escala o en los que sólo esté disponible una muestra de sangre en ayunas para evaluar la sensibilidad a insulina¹³. Se utilizan también en investigación otros métodos como QUICKI (del inglés: Quantitative Insulin Check Index), el ratio péptido C/insulina en el test de tolerancia oral a glucosa, más raramente se emplea la infusión continua de insulina, glucosa y somatostatina^{14,15} y métodos de impedancia.

En el contexto clínico se diagnostica RI cuando hay tolerancia alterada a la glucosa (TAG) en un test de sobrecarga oral con 75 g. de glucosa o glucemia basal alterada en ayunas¹⁶.

TAG se define por niveles glucemia basal en plasma venoso inferior a 126 mg/dl con niveles ≥ 140 y < 199 mg/dl a las 2 horas después de una prueba de sobrecarga de glucosa en un adulto⁶. Muchos individuos con TAG tendrán niveles normales de glucosa en ayunas, lo cual implica que, si bien son capaces de segregar insulina suficiente para mantener la normoglucemia en ayunas, después del estrés de la sobrecarga oral los mecanismos de homeostasis no son plenamente operativos. La

presencia de TAG sugiere la existencia de cierto grado de fallo de las células pancreáticas beta.

Glucemia basal alterada se define por un nivel de glucosa en plasma venoso en ayunas entre 100-125 mg/dl. Mientras que la ADA (del inglés: American Diabetes Association) baja el punto de corte para el estado de normalidad de 110 a 100 mg/dl desde el 2003, la OMS (Organización Mundial de la Salud) sigue manteniendo el punto de corte en 110 mg/dl. La IDF (del inglés: Internacional Diabetes Federation) ha consensuado el rango inferior en 100 mg/dl⁶.

Diabetes mellitus se define como glucemia en plasma venoso en ayunas ≥ 126 mg/dl o niveles de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl a las 2h. en un test de tolerancia oral a glucosa o niveles de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl en una determinación aleatoria de glucosa plasmática con síntomas clásicos: poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida inexplicable de peso.

1. Epidemiología en población VIH

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado constituyen un problema de salud creciente. Actualmente la DM2 constituye una epidemia en la población general¹⁷⁻²¹. La prevalencia en España de DM2 en adultos mayores de 30 años se estima en 6,1% y de TAG de un 11%¹⁷, estas cifras pueden ser mayores por la alta proporción de casos no diagnosticados. La RI es un componente central de la epidemia de obesidad en Estados Unidos^{19,20} y en otros lugares^{20,21}.

La prevalencia de los trastornos del metabolismo hidrocarbonado es significativamente superior en la población infectada por VIH que en los pacientes sanos de similar edad

e índice de masa corporal (IMC), especialmente si presentan además lipodistrofia (LD)²². En pacientes VIH existe un vínculo entre las alteraciones de redistribución grasa y las alteraciones metabólicas del metabolismo lipídico e hidrocarbonado²³⁻³². La hiperinsulinemia, un marcador subrogado de RI, se observa habitualmente en asociación con exceso de grasa abdominal y pérdida de grasa en extremidades, también cuando existe acumulación dorsocervical de tejido adiposo. Estos pacientes presentan además otras anomalías metabólicas caracterizadas por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL-colesterol y adiposidad visceral.

Entre los adultos infectados que presentan lipoatrofia o acumulación grasa, DM2 se detecta en un 7% comparado con el 0,5% de controles sanos equiparados por edad e índice de masa corporal²². Aunque la mayoría de los pacientes mantendrán niveles normales de glucemia en ayunas mientras reciben TARGA, hasta el 40% de los pacientes con lipodistrofia tendrán TAG³².

Estudios retrospectivos han mostrado que pacientes VIH en regímenes con Inhibidores de Proteasa (IP) muestran un riesgo de 6% de desarrollar diabetes sintomática³³, un 7% de riesgo de desarrollar diabetes y un 16% de riesgo de desarrollar TAG²⁵.

A partir de estudios de cohortes y de casos y controles se han definido determinados factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado: características que, si están presentes, aumentan la probabilidad de aparición de la variable dependiente RI. En individuos no infectados por VIH la incidencia de RI se correlaciona con la edad, la obesidad abdominal y la hipertrigliceridemia³⁴⁻³⁶. En población infectada por VIH, al igual que en la población general, la incidencia de trastornos del metabolismo hidrocarbonado se relaciona con la edad y la obesidad³⁷. De forma ya más específica, tanto el tratamiento antirretroviral (TAR),

fundamentalmente los IP, como las alteraciones de la distribución grasa corporal, los antecedentes familiares, la infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) y la acción del propio virus, están involucrados en su desarrollo³⁸⁻⁴¹. Ver **Fig. 1**.

Si bien en los primeros años de tratamiento con IP se describía una prevalencia de DM2 similar o levemente superior a la de población general⁴²⁻⁴⁸, un estudio de 2005 sobre 1278 pacientes de la cohorte MACS²⁸ publicó una prevalencia de DM2 de 14% en VIH vs. 5% en seronegativos y una incidencia en VIH positivos de 4,7 vs. 1,4 por 100 personas-año de seguimiento (PAS) en seronegativos. El riesgo de desarrollar diabetes mellitus en los sujetos VIH+ que recibían TAR era 3 veces más elevado que en los sujetos VIH- en un periodo de 3 años de observación, los sujetos infectados por VIH presentaban 4 veces más riesgo de desarrollar DM2 que los sujetos no infectados por VIH equiparados por edad e índice de masa corporal (IMC). Entre los receptores de TARGA la incidencia de prediabetes y diabetes estaba aumentada en los que incluían en su régimen de tratamiento IP, estavudina (d4T) o efavirenz (EFV). La presencia de coinfección con VHC incrementaba el riesgo de DM2 en 2,5 veces. Eran límites de este estudio el diagnóstico de DM2 con una sola determinación de glucemia en ayunas sin confirmación, la alta media de IMC en esta cohorte norteamericana (3 veces mayor que en la cohorte Swiss europea) y una edad media avanzada (10 años superior a la de la cohorte Swiss).

COHORTE	Año	N	Tiempo	Variable	Método	Incidencia	Prev. Basal	Fact. Riesgo	TAR Asoc.
VA	1992-2001	26988 VIH+	9 años	DM2	clínico	9,5%	10,5%	edad, no r. blanca, TARGA *3VHC(si TARGA)	TARGA
IM	1994-1998	1785 mujeres VIH+/VIH-	4 años	DM2	clínico	IP:2,8*100PAS ITIAN, ITINAN, naive: 1,2*100PAS VIH-:1,4*100PAS	-	edad, IMC, *3IP	IP
MACS	1999-2003	1278 varones VIH+/VIH-	4 años	DM2	clínico	VIH+:4,7*100PAS VIH-:1,4*100PAS	14% VIH+ vs 5% VIH-	*4TAR	+IP (RTV)
MACS	1999-2003	1288 varones VIH+/VIH-	4 años	IR	QUICKI	-	VIH+14,19 (13,42-14,96) VIH-14,63 (13,88-15,36)	Edad, IMC, VIH+ Nadir CD4 ITIAN	d4T
R.Palacios	2002-2003	137 VIH+ TARGA	1 año	IR	HOMA-IR	13%	12%	IMC, LD, VHC, Indinavir	Indinavir
D:A:D	2005	23441 VIH+	-	DM2	clínico	5,9*1000PAS	3%	6% p.año IP; col-t, HDL-c, TG	IP
D:A:D	2008	33389 VIH+	130151 PAS	DM2	clínico	5,7*1000PAS	-	d4T,AZT, LD, Dislipemia	d4T, AZT
SWISS	2007	6513 VIH+	27798 PAS	DM2	clínico	4,4 *1000PAS	-	varones, no r. blanca, estadio C, obesos	AN, AN+IP, AN+IP+NAN

DM2: diabetes mellitus 2; IR: insulín resistencia; Prev: prevalencia; Fact: factores; TAR: terapia antirretroviral; TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad; VA: veterans affair; IM: interagerencia de mujeres; MACS: multicenter AIDS cohort study; D:A:D: Data collection on adverse events of anti-HIV drugs; VIH+: infectados por virus de inmunodeficiencia humana; VIH-: no infectados por virus de inmunodeficiencia humana; PAS: por año de seguimiento; HOMA: homeostatic asesment model for insulín resistance; IP: inhibidores de proteasa; ITIAN: inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; r.:raza; VHC: coinfección con virus de hepatitis C; IMC: Índice de masa corporal; LD: lipodistrofia; col-t: colesterol total; TG: triglicéridos; RTV: rítonavir; d4T: estavudina; AZT: zidovudina

Fig.1 Principales cohortes en el estudio de incidencia y prevalencia de DM2 y RI

El estudio D:A:D (*The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*)²⁹ ha examinado la relación entre el desarrollo de DM2 y otros factores en una gran cohorte de 23.441 sujetos. 692 pacientes con DM2 basal fueron excluidos; 435 nuevos casos de diabetes se desarrollaron indicando una incidencia de 5,9 casos por 1.000 PAS. El empleo de IP se asoció al desarrollo de DM en sujetos VIH con un incremento de riesgo de DM2 de 6% por año de exposición a estos fármacos. La dislipemia se asoció con un riesgo incrementado de DM2: cambios en el colesterol total, HDL colesterol y triglicéridos se asociaron en conjunto y cada uno por separado con un incremento de riesgo. Después de ajustar por niveles de triglicéridos la influencia de los IP en el desarrollo de DM se volvió no significativa. Puesto que en esta cohorte no se mide RI, una posibilidad es que los cambios en los niveles de

lípidos refleje la presencia de síndrome metabólico, cuya prevalencia también está aumentada en pacientes infectados por VIH.

De 1994 a 1998 el estudio prospectivo de la cohorte de la Interagencia de Mujeres infectadas por VIH⁴⁹, encontró una incidencia de DM2 de 28 casos por 100 PAS entre sujetos recibiendo regímenes que contenían IP, 12 casos por 100 PAS entre las que recibían inhibidores de transcriptasa análogos de nucleósidos (ITIAN), inhibidores de transcriptasa no análogos de nucleósidos (ITINAN) o naïve a tratamiento y 13 casos por 100 PAS entre mujeres seronegativas. Esto supone 3 veces mayor incidencia de diabetes auto-reportada en el grupo de mujeres recibiendo IP (mayoría de raza latina y negra americana) y una incidencia similar entre sujetos seronegativos, pacientes tratados con ITINAN e ITIAN y pacientes VIH naïve a tratamiento. Los factores de riesgo convencionales para DM2 como obesidad y mayor edad estaban significativamente asociados a un incremento de riesgo para el desarrollo de DM2. Este estudio está limitado por el hecho de que los sujetos no están caracterizados para las variables lipodistrofia y coinfección con hepatitis vírica.

El análisis de la base de datos Veterans Affairs⁵⁰ que incluye casi 27000 varones sin DM en situación basal identificó incrementos sustanciales del riesgo de desarrollar DM2 en periodo de TARGA entre individuos de mayor edad y no de raza blanca. Además se asoció la coinfección por VHC en este periodo con 3 veces mayor riesgo de desarrollar DM2.

La tasa de progresión de la intolerancia a glucosa y de la RI en adultos infectados por VIH a diabetes franca se desconoce. En la cohorte Swiss⁴¹ con 6513 sujetos infectados por VIH se detecta una incidencia de 4,4 casos por 1000 PAS, existe una tasa de

incidencia aumentada para sujetos varones, de etnia negra o asiática, estadio C (CDC) y obesos, no se encontró influencia de VHC y existía fuerte asociación con regímenes TAR que incluían ITIAN, ITIAN+IP o ITIAN+IP+ITINAN.

2. Importancia clínica de la Resistencia a la insulina

Las tasas de infarto agudo de miocardio y de presencia de factores de riesgo cardiovascular (RCV): dislipemia, tabaquismo y diabetes están incrementadas en población infectada por VIH con respecto a población no infectada, especialmente entre las mujeres^{51,52}.

Hay una evidencia considerable sobre la asociación de RI con el incremento significativo de riesgo cardiovascular³⁰. A su vez DM se considera un equivalente a la cardiopatía isquémica en la valoración de riesgo cardiovascular, su presencia significa un riesgo >20% de desarrollo de eventos coronarios en 10 años a partir de su estimación⁵³. Por esto tanto RI como DM son elementos clave en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares.

En sujetos no infectados por VIH algunos grandes estudios han mostrado que la hiperinsulinemia aislada está asociada con aumento de riesgo cardiovascular, incluso cuando DM no está presente^{30,36,54-56}, es un factor de riesgo independiente para desarrollar cardiopatía isquémica^{57,58} y vasculopatía cerebral²⁶. En el San Antonio Heart Study⁵⁶ los cambios aterogénicos en el estado prediabético aparecieron en sujetos insulín resistentes más que en individuos con déficit de secreción de insulina. En el Estudio Cardiovascular de Québec los niveles altos de insulina en ayunas estaban independientemente asociados a mayor riesgo coronario⁵⁴. Este riesgo

incrementado estaba presente independientemente de los niveles de triglicéridos, ratio col-t/ HDL-col o niveles de apolipoproteína B (todos ellos marcadores de riesgo cardiovascular aumentado). Además la presencia de hiperinsulinemia se asocia con otros conocidos factores de riesgo vascular tales como hipertrigliceridemia, aumento de LDL-col y descenso de HDL-col⁵⁹. Hiperinsulinemia y RI tienen valor predictivo como factores de RCV en individuos no infectados por VIH^{30,36,54,60}.

La RI se asocia generalmente a un conjunto de factores que conforman fenotípicamente el síndrome metabólico: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia y/o bajo HDL-colesterol, e hipertensión⁵³. RI, dislipemia, adiposidad central y tensión arterial diastólica incrementada aumentan el riesgo cardiovascular en personas no infectadas por VIH⁶¹⁻⁶⁴. La obesidad visceral está estrechamente relacionada con la existencia de RI y DM2⁶⁵⁻⁷⁰ en población general y constituye un factor predictivo de riesgo cardiovascular⁷¹⁻⁸⁰.

Un estudio de la cohorte MACS²⁷ examinó la prevalencia de síndrome metabólico en sujetos infectados por VIH comparados con una población control de sujetos VIH negativos seguidos en el mismo periodo de tiempo. Los sujetos infectados por VIH mostraron mayor prevalencia de síndrome metabólico. Cuando los diversos componentes se examinaron individualmente los pacientes infectados por VIH tenían también una prevalencia más alta de glucosa elevada en ayunas, niveles altos de triglicéridos y bajo HDL colesterol. El diámetro de cintura aumentado fue el único parámetro más prevalente en sujetos VIH negativos.

En sujetos VIH con lipodistrofia y RI la actividad trombolítica⁸¹ está alterada. Ésta se asocia a su vez con RI y riesgo cardiovascular aumentado⁸²⁻⁸⁶. La evidencia sugiere que hay un vínculo entre RI, disfunción endotelial, estado protrombótico e incremento de riesgo cardiovascular⁸⁷.

Es razonable asumir por tanto que las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, particularmente si están asociadas a anomalías en los lípidos⁸⁸⁻⁹⁰ y a obesidad abdominal⁹², pueden provocar un incremento de la incidencia de enfermedad cardiovascular en personas infectadas por VIH en TARGA^{29,92,93}.

Aunque aún no está claro el papel que juegan las anomalías metabólicas y vasculares que acompañan al síndrome de RI o los niveles elevados de insulina en el incremento de riesgo en pacientes VIH⁶⁰ y aunque aún no se han informado estudios epidemiológicos grandes, prospectivos, que evalúen y vinculen RI y morbilidad cardiovascular en población VIH, la prevalencia de RI y DM en esta población hacen temer un aumento proporcional de riesgo cardiovascular en estos individuos a medida que aumente el tiempo acumulado de tratamiento y la edad de los pacientes.

3. Etiopatogenia de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en población VIH

3.1. Infección VIH *per se*

Varios estudios sobre las alteraciones metabólicas y de redistribución grasa en pacientes VIH han puesto en evidencia que la infección por VIH por si misma tiene consecuencias metabólicas: incrementa la prevalencia de RI a nivel de tejido periférico,

acelera el aclaramiento hepático de insulina^{39,43,94,95}, disminuye el colesterol total, aumenta las partículas LDL-col de baja densidad, aumenta los triglicéridos en relación a una disminución del aclaramiento de VLDL y al incremento de IFN alfa⁹⁶ y produce pérdida de grasa periférica⁹⁷⁻⁹⁹.

En una cohorte en España de 137 pacientes VIH que iniciaron tratamiento con IP 12,4% mostraban RI (HOMA>3,8) en situación basal³⁹, esto es compatible con tasas de RI en población general. Una cohorte de Nueva York¹⁰⁰ de 419 pacientes naïve puso en evidencia que una cifra mayor de linfocitos CD4+ se asociaba con menor evidencia de RI y un IMC mayor con mayor evidencia de RI. En este estudio las mujeres presentaban concentraciones de insulina y RI más altas que los varones; en el total de la cohorte la media de RI (HOMA) era de 2,2 y 2,6% presentaban DM2.

Si bien los mecanismos por los que esto ocurre no son bien conocidos e incluso hay estudios que propugnan un aumento de la sensibilidad a insulina en pacientes con infección VIH asintomática (sin enfermedades oportunistas salvo sarcoma de Kaposi y sin síndrome de depleción)^{101,102}, se sabe que el estado de inflamación debido a la infección contribuye tanto a la lipodistrofia como al desarrollo de RI^{22,103}.

La acción de determinadas proteínas virales tales como Tat, parece aumentar la sensibilidad tisular a los glucocorticoides. Por otro lado Vpr parece antagonizar determinadas señales intracelulares implicadas en la sensibilidad a insulina¹⁰⁴.

Además la infección por VIH produce *per se* toxicidad mitocondrial; ésta tiene como consecuencia el desarrollo de alteraciones lipídicas y del metabolismo de la glucosa. El grupo de Coté demostró que existe una diferencia significativamente mayor en la

toxicidad mitocondrial entre pacientes VIH naïve y sanos que entre VIH tratados y naïve sin haberse terminado de aclarar los motivos¹⁰⁵.

3.2. Acción directa de los fármacos

Se conocen los mecanismos potenciales por los que el TAR puede producir alteraciones metabólicas⁶⁴ más adelante detallamos estos mecanismos por familias de fármacos, presentamos aquí una primera aproximación general:

A nivel de tejido adiposo la terapia antirretroviral puede alterar el flujo de sustratos, incluidos la glucosa y los ácidos grasos libres (AGL)¹⁰⁶, la acumulación de lípidos intracelulares¹⁰⁷, los niveles de adipocitoquinas^{108,109}, reducir la expresión de PPAR γ (del inglés: peroxisome proliferator activated receptor gamma) activada por SREBP1c (del inglés: sterol regulatory enhancer binding protein 1c), altera la localización nuclear de SREBP1c (con IP) y produce efectos tóxicos en la mitocondria (con ITIAN) en adipocitos de tejido subcutáneo¹¹⁰,

A nivel hepático disminuye la oxidación mitocondrial de ácidos grasos (con ITIAN) y aumenta su esterificación para generar triglicéridos que se incorporan a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que o bien se secretan o bien se almacenan dentro de los hepatocitos.

En el músculo esquelético también disminuye la oxidación de ácidos grasos intramiocelulares de modo que disminuye el transporte de glucosa mediado por GLUT4, disminuye la fosforilación de glucosa y aumenta el depósito de lípidos intramiocelulares.

A nivel pancreático aumenta la secreción de insulina de forma secundaria a la RI.

A nivel vascular, y como consecuencia de lo anterior, aumenta la concentración de VLDL y triglicéridos plasmáticos; los VLDL, ricos en triglicéridos, aumentan los niveles de apolipoproteína CII y apolipoproteína E y así incrementan la acumulación en los macrófagos de esteres de colesterol CD36 dependientes y disminuyen la degradación de lipoproteína B y la fibrinólisis.

Se han demostrado diferencias en el impacto y modos de actuación de las diversas familias de tratamiento antirretroviral y dentro de ellas de los diversos fármacos.

3.2.1. Inhibidores de Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos

La exposición prolongada a Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIAN) se ha asociado epidemiológicamente con RI^{111,112} y DM2.

En un comienzo se tenían pocos datos sobre esto y se creía que su papel directo era mucho menor que el de los IP^{88,113,114}. En el estudio D:A:D el porcentaje de diabéticos era mayor en pacientes tratados sólo con ITIAN que en pacientes naïve, pero al ajustar por las variables estudiadas no había diferencias significativas en el modelo de regresión logística entre ellos.

A lo largo del tiempo ha ido cambiando la evidencia sobre su papel directo en la alteración del metabolismo hidrocarbonado. Los ITIAN pueden de modo directo aumentar la lipólisis y como consecuencia producir resistencia a la insulina¹⁰⁶. A nivel de fármacos ITIAN específicos se ha descrito disfunción de las células endocrinas pancreáticas en relación con la utilización de didanosina (ddI)¹¹¹ y la inducción de hiperglucemia con la combinación de tenofovir (TDF)+ddI¹¹⁵. En adultos sanos d4T contribuye a modificar la sensibilidad a insulina¹¹⁶. En el estudio Mediclas¹¹⁷ que

comparaba las variaciones de distribución grasa y desarrollo de RI en dos ramas de pacientes infectados por VIH, unos tratados con zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y lopinavir/ritonavir (LPV/r) y otros tratados con nevirapina (NVP) y LPV/r se demostró resistencia a la insulina asociada al empleo de AZT+3TC determinada mediante clamp a partir del 3º mes de tratamiento, esta reducción de sensibilidad a insulina es previa a cualquier variación en la grasa corporal y se mantenía hasta el mes 24 de tratamiento.

Estos fármacos contribuyen además de modo indirecto al desarrollo de RI a través de los cambios morfológicos por redistribución grasa a los que aludiremos más adelante^{114,118}.

3.2.2. Inhibidores de Proteasa

El empleo de TARGA que incluye IP se ha asociado con anomalías en el metabolismo hidrocarbonado que incluyen RI, hiperglucemia y desarrollo de DM2 en pacientes con VIH^{38,119,120} de forma directa e independiente de las alteraciones morfológicas. Aunque los IP en conjunto se han asociado al desarrollo de trastornos del metabolismo de la glucosa^{2,25,113,114,121} hay diferencias entre ellos: el atazanavir (ATV)^{122,123} o el saquinavir (SQV)¹²⁴ han demostrado no interferir en la sensibilidad a la insulina.

Los primeros IP aprobados comercialmente fueron indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), saquinavir y ritonavir (RTV). Tras iniciar su utilización en tratamiento antirretroviral, empezó a observarse la instauración de DM2^{42,125,126}, lipodistrofia^{43,127} e hiperlipemia^{43,128}. Si bien ya desde el principio se sugirió el desarrollo de la RI periférica como factor contribuyente a los cambios en el metabolismo de lípidos y glúcidos^{42,43}, Walli et al. dieron un paso significativo al proponer un modelo según el cual, a causa

de la exposición a IP, ocurría una reducción progresiva de la sensibilidad a insulina que llevaba primero a intolerancia a la glucosa y después, en algunos casos, a la manifestación de DM2. Otros trabajos vinieron después a apoyar estos datos^{33,49,113}.

Behrens confirmó este modelo y añadió otro factor contribuyente: los IP provocan hiperproinsulinemia e impacto en el procesamiento de proinsulina a insulina⁸⁸. En pacientes con redistribución grasa tratados existe un aumento de proinsulina¹²⁹.

La hiperproinsulinemia puede producirse por el aumento de la demanda secretoria debida a RI sobre las células beta, por una maduración alterada de proinsulina a insulina o por compromiso de la secreción de insulina. El procesamiento de proinsulina a insulina en células beta se cataliza por las proteínas convertasas PC2 y PC3.

En el desarrollo de DM2 se asume que existe un primer paso en el que la transición de la normalidad a TAG depende principalmente de la RI periférica, el segundo paso hasta el desarrollo de diabetes franca, si bien se acompaña de empeoramiento de RI, depende principalmente de la disfunción de células beta pancreáticas¹³⁰. En pacientes ancianos prediabéticos la concentración de proinsulina es un indicador de secreción defectuosa de insulina que se asocia a conversión a diabetes en un período corto de tiempo^{131,132}.

Se ha propuesto que los IP, al igual que bloquean la acción de la proteasa aspártica del VIH, podrían inhibir las proteasas que transforman la proinsulina en insulina, así como la proteasa que regula el catabolismo de la insulina, generando un estado de hiperinsulinemia e hiperglucemia¹¹³, y/o que induzcan secreción de proinsulina inmadura en las células beta⁸⁸. Así, si bien la resistencia a la insulina es el defecto primario que producen los inhibidores de proteasa, existe también un defecto de secreción pancreática de insulina compensadora^{48,88, 133-135}.

En cuanto al desarrollo de la primera fase de RI secundaria al tratamiento con IP se han escrito numerosos trabajos sobre el efecto de la familia y de cada tipo de inhibidor de proteasa sobre el metabolismo hidrocarbonado que detallamos a continuación^{33,114,136-139}.

Indinavir es el único IP asociado con desarrollo temprano de RI, se ha documentado un incremento a corto plazo (en 8 semanas o menos) de la glucemia, insulinemia, insulina/glucosa y del índice de RI tanto en voluntarios sanos^{140,141} como en pacientes infectados por VIH¹³³.

En varios estudios lopinavir/ritonavir (LPV/r) no modificó las variables hidrocarbonadas a corto plazo en sujetos no VIH¹⁴². Por el contrario, en el AI424-065¹²², estudio randomizado, a doble ciego, en voluntarios sanos, que compara la influencia de LPV/r, ATV y un placebo sobre el metabolismo de la glucosa, el LPV/r sí se asoció al desarrollo de resistencia a la insulina. Hay por tanto datos controvertidos sobre LPV/r^{122,142,143}. Los resultados dispares de estos estudios se podrían explicar por la distinta metodología utilizada en el diagnóstico de los trastornos hidrocarbonados.

En el estudio mencionado¹²², así como en un comparativo con efavirenz (EFV) a 48 semanas¹⁴⁴, el ATV no indujo modificaciones en el metabolismo de la glucosa.

Con amprenavir (APV), en pacientes naïve tras 48 semanas de TARGA, existe una tendencia a la resistencia a insulina asociada al aumento de peso y a la acumulación de grasa abdominal¹⁴⁵. Hay evidencias clínicas en humanos de que amprenavir¹⁴⁶, nelfinavir^{147,148} no causan RI temprana.

Los inhibidores de proteasa indinavir, amprenavir, nelfinavir y ritonavir^{24,149-151} han mostrado que inducen RI *in vitro* reduciendo el transporte de glucosa mediado por el transportador Glut4²⁴ (del inglés: glucose transporter protein 4) sin afectar la señalización de insulina post-receptor.

Indinavir inhibe la actividad transportadora de la isoforma Glut 4 del transportador de glucosa regulado por insulina en adipocitos y en células musculares^{152,153}. Este transportador es un paso limitante para la disponibilidad total de glucosa en el organismo^{154,155} por lo que su inhibición constituye un mecanismo claro para el desarrollo de IR¹⁵². El grupo de Murata demostró la inhibición específica de Glut 4 por indinavir *in vitro* a través de un mecanismo cero-trans no competitivo en el cual pacientes en terapia con indinavir no podrían superar la inhibición de la actividad de Glut 4 incluso en condiciones de hiperglucemia. A mayores concentraciones indinavir también inhibe al transportador Glut 2, isoforma que juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa ejerciendo su función en el intestino delgado, el hígado y células beta pancreáticas; si bien en condiciones fisiológicas no está claro que esto ocurra debido a las altas concentraciones requeridas para confirmarlo, sí es posible que Glut 2 encuentre *in vivo* altas concentraciones de indinavir en la luz intestinal y en el sistema hepatoportal¹⁴⁹.

La inhibición del transportador Glut 4 explica el desarrollo de RI por IP independientemente de los cambios en la distribución corporal grasa^{23,141,153}.

Indinavir también impide la señalización de insulina sobre las células HepG2 hepáticas¹⁵⁶. La incidencia de hiperglucemia es mayor en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C (VHC) que además reciben IP, traduciendo quizás un mayor efecto de los IP al ser menor su metabolización en estos sujetos⁴⁰.

3.2.3. Inhibidores de Transcriptasa Inversa No análogos de Nucleósidos

Esta familia de fármacos (efavirenz y nevirapina) no se ha asociado con el desarrollo de RI. Hay una menor incidencia de hiperglucemia entre usuarios de regímenes TARGA que incluyen ITINAN que en los que incluyen IP⁴⁰. Efavirenz se ha asociado con niveles mayores de glucemia en ayunas que nevirapina^{28,157}. La sustitución de IP por efavirenz no modifica la resistencia a la insulina tras 1 año de seguimiento¹⁵⁸.

3.2.4. Nuevas familias

Los dos primeros grandes estudios realizados con el **inhibidor de la entrada** enfuvirtide (T-20), el TORO-1 y el TORO-2, no aportaron datos sobre su influencia en el metabolismo lipídico e hidrogenocarbonado¹⁵⁹. En el seguimiento de éstos hasta las 96 semanas no se evidencian alteraciones en el metabolismo hidrogenocarbonado¹⁶⁰.

Por el momento no hay datos que sugieran que maraviroc (otro inhibidor de la entrada) o los **inhibidores de la integrasa** (raltegravir) produzcan RI u otras alteraciones metabólicas.

3.3. Redistribución grasa corporal. Mecanismos de producción de RI.

Hasta ahora hemos detallado los mecanismos directos apuntando la influencia indirecta de los cambios morfológicos. Ahora entramos en detalle en este campo.

Las alteraciones morfológicas por redistribución grasa se correlacionan con resistencia a la insulina en pacientes infectados por VIH^{22-32,38}. En esta situación el recambio de los ácidos grasos circulantes incrementado y la oxidación alterada de ácidos grasos contribuyen a un aumento del contenido lipídico intramiocelular, a esteatosis hepática y a RI^{107,161,162}.

La lipohipertrofia abdominal (LH) y la lipoatrofia periférica (LA) en sus formas aisladas o mixtas así como lipomatosis y acúmulo dorsocervical constituyen trastornos de la distribución grasa corporal que aparecen en pacientes infectados por VIH^{103,163}. Clásicamente se aludía al conjunto de alteraciones de distribución grasa con el nombre de lipodistrofia pero actualmente se consideran las entidades morfológicas que la componen por separado dado que tanto su génesis como sus consecuencias metabólicas son diferentes.

Se han informado cambios de redistribución grasa corporal en pacientes que nunca han recibido terapia antirretroviral¹⁶⁴, pero la mayoría de estos cambios ocurren en pacientes en respuesta al TAR y cuando la carga viral está suprimida. Inicialmente se asociaron al uso de IP pero aparecían también en pacientes tratados únicamente con ITIAN. La terapia de combinación basada en el empleo de dos ITIAN (particularmente timidínicos) y un IP está especialmente asociada a lipoatrofia severa^{147,148,165,166}. Más adelante detallaremos cómo cada familia de fármacos induce por distintas rutas los cambios de distribución grasa.

Las anomalías en la composición corporal se han informado en 40-50 % de población ambulatoria en pacientes VIH^{164,167,168}. La proporción es mayor en aquellos que reciben terapia antirretroviral de combinación, las tasas de prevalencia oscilan entre el 11-83% en estudios transversales según las características de la cohorte (sexo, edad y raza), el tipo y duración de TAR, los criterios de diagnóstico de cambios en la composición corporal y la población de comparación^{25,64,103,107,169}. La acumulación de grasa visceral parece más frecuente en mujeres que en varones¹⁷⁰.

Se han asociado con el desarrollo de lipodistrofia la edad, el menor peso antes de la terapia, el diagnóstico previo de SIDA y un nadir más bajo de linfocitos CD4+. El empleo, tipo y duración de la terapia antirretroviral están fuertemente asociados a la severidad de lipoatrofia.

Estudios prospectivos sobre pacientes que inician TAR por primera vez^{147,148,166} han demostrado que se da un aumento de masa grasa en las extremidades durante los primeros meses de terapia seguido de un declive en los 3 años siguientes; en uno de los estudios¹⁶⁶, el declive se estimó en un 14% por año en varones blancos recibiendo regímenes TARGA que contenían estavudina o zidovudina con lamivudina y, o bien un IP, o bien un ITIAN. En contraste la masa grasa troncal aumenta inicialmente y luego permanece estable en los 2-3 años siguientes. Los cambios en la masa grasa central y de las extremidades son clínicamente evidentes en el 20-35% de los pacientes después de aproximadamente 12-24 meses de TARGA^{171,172}.

La RI asociada a lipodistrofia suele acompañarse de hiperinsulinemia, hiperproinsulinemia¹²⁹ y aumento en la concentración de péptido C¹⁷³⁻¹⁷⁵. En la situación de lipodistrofia en sujetos VIH hay una tasa incrementada de secreción de insulina bien debida a un defecto en el mecanismo de respuesta a la propia insulina en las células beta del páncreas o a las concentraciones persistentemente aumentadas de otros secretagogos de insulina como ácidos grasos libres, alanina, triglicéridos y glucagón; ambas reflejan una resistencia a la insulina prehepática¹³⁵. En pacientes VIH con redistribución grasa la existencia de RI se correlaciona con una disminución del aclaramiento sistémico y hepático de insulina. Esto ocurre a través de la acción de incretinas y de una reducción del número de receptores de insulina en el hígado¹⁷⁶.

Además de la resistencia a la insulina prehepática hay RI periférica y hepática. El tejido periférico está constituido por tejido adiposo y músculo-esquelético. El tejido adiposo visceral tiene una importancia crítica en la regulación de glucosa, determina la sensibilidad a la insulina y está muy relacionado con el empleo de glucosa en el propio tejido adiposo y en el tejido músculo-esquelético en condiciones de hiperinsulinemia. Esto está principalmente mediado por la lipoquina adiponectina que se asocia significativa e inversamente con el área de tejido graso visceral¹⁷⁷. La grasa abdominal es más resistente que la grasa periférica al efecto antilipolítico de la insulina, por esto cuando en la redistribución grasa hay acúmulo de grasa visceral, es principalmente a costa de ella que se desarrolla la RI.

Al incrementar la obesidad central se liberan más ácidos grasos libres, que desencadenan RI hepática, por esto se reduce la utilización de glucosa en músculo e incrementa la producción de la misma en hígado³⁰.

La lipohipertrofia abdominal da lugar a resistencia a insulina por tres mecanismos (fig. 2):

1. Menor producción de adiponectina
2. Aumento de los niveles de IL-6¹⁷⁸
3. Liberación de cantidades elevadas de ácidos grasos libres al torrente circulatorio por lipólisis¹⁷⁹.

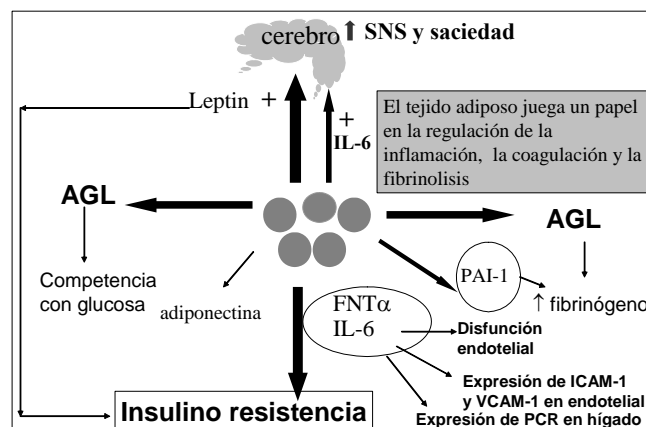


Fig 2. Función secretora del tejido adiposo

Las concentraciones de ácidos grasos libres son significativamente mayores en pacientes VIH con redistribución grasa y están menos suprimidas en situación de hiperinsulinemia que en situación control¹⁰⁶. La infusión de ácidos grasos en vena portal de ratas conduce a una disminución en la supresión de producción de glucosa endógena¹⁸⁰. La supresión reducida de la producción de glucosa endógena por resistencia a insulina se ha demostrado en sujetos sanos y no obesos expuestos artificialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de ácidos grasos libres¹⁸¹. En un modelo con ratas obesas en el que se retiran quirúrgicamente depósitos grasos intrabdominales se revierte la RI hepática y disminuyen los niveles séricos de insulina¹⁸². Por otro lado RI e hiperinsulinemia a su vez llevan a obesidad visceral¹⁸³.

Los ácidos grasos libres plasmáticos interfieren con la señalización de insulina disminuyendo la entrada de glucosa al interior celular a través del transportador Glut4 y se constituyen en un sustrato competitivo para el ciclo oxidativo de la glucosa^{30,43,153,184-187}. Ver **Fig. 3**.

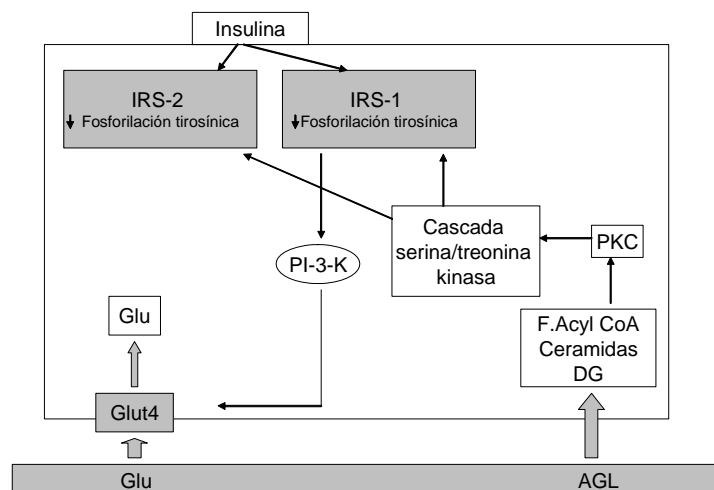


Fig 3. Cascada intracelular por estímulo de insulina

A nivel celular en el tejido muscular, los ácidos grasos libres incrementan PKC θ (del inglés: protein kinase C theta). PKC θ es una serin kinasa muscular, regulada por los AGL, que modula la activación de IRS-1 (del inglés: insulin receptor substance 1). La activación de IRS-1, a través de la producción de PI3 kinasa, promueve la translocación de Glut 4 a la membrana celular, lo que permite la entrada de glucosa plasmática en el interior de la célula. El incremento de PKC θ por AGL aumenta la fosforilación de IRS-1 serina y disminuye la fosforilación de IRS-1 tirosina a través de la acción de la tirosin kinasa y a partir de la entrada de insulina, así disminuye la señal de IRS-1, esto lleva a una disminución de la producción de PI3 kinasa que a su vez inhibe Glut 4^{188,189}.

Este mecanismo constituye un círculo vicioso en el que la RI generada provoca la glicolisis, se produce menos oxígeno y aumenta la beta oxidación de ácidos grasos libres que a su vez producen más acetil CoA, sustrato a su vez de nuevos AGL.

La hiperinsulinemia que se da en el contexto de RI lleva a un aumento de la lipólisis en tejido adiposo, este efecto es especialmente pronunciado en tejido adiposo periférico; el tejido visceral es más resistente al efecto antilipolítico de insulina y por esto en situación de RI puede ser diana para un aumento del depósito de grasa¹⁹⁰.

A nivel celular hepático los ácidos grasos libres son tomados por los hepatocitos de una forma no regulada, por lo que mayor concentración de AGL mayor su captación por los hepatocitos. Una vez dentro de los hepatocitos los AGL se metabolizan por dos rutas diferentes: oxidación para generar ATP o esterificación para generar triglicéridos que se incorporan a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que o bien se secretan a plasma o bien se almacenan en las células.

En el hígado a través de la cadena de PI3 kinasa los ácidos grasos libres inhiben la glucógeno sintetasa (GS) y disminuye la producción de glucógeno a partir de la glucosa

plasmática. En esta circunstancia la glucosa se convierte en ácidos grasos mediante su conversión a piruvato, que entra en el ciclo de Krebs donde finalmente se transforma en acetil-CoA, ésta sirve como sustrato para la síntesis de nuevos ácidos grasos. Además, el aumento de acetil CoA en los hepatocitos provoca un aumento de oxidación de ácidos grasos libres, que a su vez producen aumento de la síntesis de oxígeno reactivo (ROS, del inglés: reactive oxygen species) y aumento de PKC θ , que inhibe la señal de ISR-1 y finalmente la actividad de Glut4.

Dentro de la célula el retículo endoplásmico controla la síntesis y transporte de membrana de proteínas, lipoproteínas y esteroides así como un adecuado plegado de las proteínas. Si existe un aumento de la demanda, por ejemplo en la obesidad o ante un exceso de ácidos grasos, se produce estrés de retículo endoplásmico y se altera el flujo de calcio, se producen toxinas (homocisteína y citoquinas inflamatorias), aumenta el tráfico de membrana y hay una respuesta de proteínas no plegadas (del inglés: unfolded protein response). El estrés de retículo endoplásmico, los lípidos, ácidos grasos, citoquinas inflamatorias como TNF alfa y ROS (producido por estrés de retículo endoplásmico, ácidos grasos y mitocondrias con exceso de nutrientes) inhiben IRS 1 y 2 a través de los mediadores JNK (Jun N Terminal kinasa) y I κ K (inhibidor kapa kinasa). De este modo incrementan los niveles de mediadores de inflamación NF- κ B y AP-1 y producen RI.

Sin embargo no todo el peso de la RI que se produce en la redistribución grasa ocurre a costa de la grasa visceral. En ratones lipoatróficos existe un aumento de RI y se objetiva el doble de acetil-CoA tanto en hígado como en músculo¹⁹¹. En la población humana general la atrofia de tejido adiposo subcutáneo se asocia a RI, DM y niveles altos de triglicéridos^{192,193}. Estudios en pacientes infectados por VIH con lipoatrofia

también evidencian una participación de la pérdida de grasa subcutánea en las alteraciones metabólicas.

La lipoatrofia periférica conduce a resistencia a la insulina a través de la disminución de las concentraciones de leptina y adiponectina¹⁹⁴. Estas dos citoquinas son fundamentales en el mantenimiento de la sensibilidad a insulina y se producen principalmente en el tejido adiposo subcutáneo¹⁰³. En estos pacientes se demuestra una situación hipermetabólica, con tasas elevadas de metabolismo basal, que está inversa y fuertemente correlacionada con la sensibilidad a insulina¹⁹⁰.

Por otra parte, la acumulación dorsocervical se observa en el contexto de lipoatrofia, hiperinsulinemia y tratamiento con IP/ITIAN. En ella no se presentan alteraciones lipémicas sin embargo se asocia de modo independiente con hiperinsulinemia. El tratamiento con IP y/o ITIAN es predictor independiente de su aparición¹⁹⁵.

3.3.1. Redistribución grasa corporal secundaria a IP

El tratamiento con IP provoca alteraciones entre las que se incluyen acumulación de grasa visceral, lipomatosis simétrica, acúmulo graso dorsocervical y pérdida de grasa subcutánea periférica^{43,91,169,171,196-198}. En este contexto de movilización de grasas existe una alteración en el perfil de adipocitoquinas plasmáticas^{22,194,199} y en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

La lipodistrofia en pacientes VIH expuestos a IP se asocia tanto con una producción de glucosa endógena aumentada como a otros efectos de la resistencia a insulina³¹.

En la lipodistrofia producida por IP existe un acúmulo de lípidos intramiocelulares superior a la situación sin lipodistrofia, esto se correlaciona menos con la disponibilidad total de glucosa y más con el incremento de grasa visceral total y el aumento de ácidos

grasos libres y triglicéridos plasmáticos¹⁰⁷. En un estudio sobre la atenuación muscular de psoas (debida a acumulación de lípidos intramiocelulares) medido por TAC, ésta atenuación y la grasa visceral (y no IMC, grasa subcutánea, ácidos grasos o empleo de antirretrovirales) eran fuertes predictores independientes del aumento de glucosa e insulina en respuesta a sobrecarga de glucosa²⁰⁰.

Estudios *in vitro*²⁰¹⁻²⁰⁴ han demostrado que los inhibidores de proteasa pueden inhibir la lipogénesis y la diferenciación de adipocitos²⁰¹, estimular la lipólisis²⁰⁵, e interferir en la localización intranuclear de SREBP1c²⁰³.

Los inhibidores de proteasa pueden inducir lipoatrofia inhibiendo la activación del heterodímero formado por el receptor retinoide X del adipocito y el receptor PPAR γ o inhibiendo la activación de factores de transcripción relacionados como PGC-1 (PPAR γ coactivador 1)^{110,206}; ambas acciones están mediadas por SREBP1c, un factor de transcripción promotor de genes lipogénicos. Los IP aumentan los niveles SREBP-1c, pero queda retenido dentro de la membrana nuclear y es ineficaz; además producen una inhibición de su degradación proteosomal lo que lleva a un incremento de TG y colesterol plasmático que a su vez producen RI¹⁴⁴.

Los IP en preadipocitos *in vitro* provocan un fracaso en la acumulación de triacilglicerol citoplasmático e inhiben la expresión de proteínas involucradas en el metabolismo de los lípidos: PPAR γ y factores de transcripción adipogénica C/EBP- α (del inglés: CCAAT-enhancer binding protein alpha)²⁰⁷. En adipocitos maduros los IP también provocan pérdida de viabilidad celular, inhiben C/EBP- α y PPAR γ .

Además existe homología entre la proteasa del virus VIH y la proteína ligadora de ácido retinoico citoplasmático tipo 4. Esta proteína actúa inhibiendo el proceso apoptótico de los adipocitos, su proliferación y diferenciación, por lo que su inhibición por IP provoca aumento de apoptosis¹⁴⁴.

Existe además una homología entre la proteasa del virus VIH y LDL-receptor related protein que promueve el almacenamiento de triglicéridos en adipocitos. La inhibición de la proteasa inhibiría la expresión de este receptor con el consiguiente aumento de triglicéridos plasmáticos.

Por otra parte se ha postulado que los IP producen toxicidad mitocondrial al incrementar la matriz intracelular²⁰⁸.

En pacientes infectados por VIH con lipoatrofia expuestos a indinavir se demuestra un aumento de niveles de receptores TNF alfa. TNF alfa es una citoquina apoptótica para adipocitos humanos, es secretada por ellos y puede inducir RI por mecanismos autocrinos y paracrinos al inhibir la cascada de señalización de insulina que regula la captación de glucosa. En estudios de DM2 en pacientes no infectados por VIH la expresión de TNF alfa se correlaciona inversamente con la expresión de C/EBP alfa y beta y PPAR γ (regulados por SREBP-1c) que tienen que ver en la diferenciación de adipocitos y cuya expresión está disminuida.

Por otra parte, en ratones con expresión alterada de SREBP-1c aumentan mucho los niveles de ARN_m TNF alfa en tejido adiposo pero no en músculo, hígado o bazo. Esto indica que la diferenciación alterada de adipocitos podría incrementar TNF alfa que a su vez los lleva a RI y apoptosis. Las alteraciones en TNF alfa se correlacionan con niveles de glucosa y RI pero no con lípidos¹¹⁰. La muerte de adipocitos produce dificultad para el almacenaje y aclaramiento de los triglicéridos y la liberación de estos al plasma.

Nelfinavir a bajas concentraciones disminuye la eficiencia de los agonistas PPAR γ al disminuir su expresión en tejido adiposo incrementando así la lipólisis. Como mecanismo independiente, altas concentraciones de nelfinavir disminuyen la expresión

de perilipinas, esto produce por un lado un incremento en la producción de TNF alfa que lleva a mayor lipólisis; por otro lado estimula la actuación de hormona lipasa sensible que también estimula la lipólisis¹⁵⁰.

Indinavir altera la localización intranuclear de SREBP-1c y disminuye el ARN_m SREBP-1c. La mala localización intranuclear de SREBP-1c se debe según Caron et al. a defectos en la red de laminina a causa de problemas en la maduración, organización y estabilidad de laminina A/C a nivel nuclear inducido por indinavir y nelfinavir²⁰³. Es interesante que la RI inducida por Indinavir parece ser reversible en unas horas tras la discontinuación del fármaco¹³⁸.

Ritonavir se acumula a nivel intracelular en preadipocitos y adipocitos y si bien esto no es mecanismo suficiente para inhibir la diferenciación sugiere que puede tener efecto directo sobre dianas intracelulares^{110,201,202,209,210}.

El reemplazo de IP por abacavir en pacientes VIH con lipodistrofia severa resulta en una fuerte disminución de lipólisis. En cambio la producción de glucosa en ayunas y la oxidación de glucosa estimulada por insulina sólo mejora moderadamente. La redistribución grasa no cambia. Esto sugiere los cambios directos o indirectos que la lipodistrofia persistente provoca en el metabolismo de glucosa independientemente de la acción de IP sobre Glut 4. La disminución de lipólisis parece causada por la cesación del aumento mediado por IP de la actividad nerviosa simpática a través de la activación de receptores beta 2 y 3 adrenérgicos²¹¹.

3.3.2. Redistribución grasa corporal secundaria a ITIAN

Si bien en un principio se asoció la redistribución grasa al tratamiento con IP, se fue demostrando el importante papel de los análogos de nucleósidos, especialmente de los análogos de timidina (AZT, d4T y ddI), en su desarrollo²¹²⁻²¹⁴. Sobre todo se ha asociado el empleo de ITIAN al desarrollo del componente de lipoatrofia de la redistribución grasa^{169,171,215-220}. Los ITIAN contribuyen independientemente a ella si bien combinados con IP la instauración de lipoatrofia es más rápida que con ITIAN sólo^{165,215}.

Algunos estudios prospectivos randomizados han comparado la composición corporal y cambios metabólicos en regímenes TARGA conteniendo análogos de timidina frente a regímenes sin análogos de timidina^{148,213,221-224}. El desarrollo de lipoatrofia se asocia al tiempo acumulado de tratamiento y al empleo de d4T, particularmente cuando se asocia a ddI^{148,164,225-228}.

Brinkman^{217,229} relacionó los ITIAN con la etiopatogenia de la lipodistrofia a través de la teoría de la toxicidad mitocondrial. Estudios posteriores han confirmado este modelo²³⁰⁻²³². Se ha observado mayor toxicidad mitocondrial, objetivada por la depleción de ADN_{mitr} con ddI y d4T que con los otros ITIAN²³³.

Los análogos de nucleósidos pueden además inhibir la adipogénesis y la diferenciación de adipocitos²³⁴, promover la lipólisis¹⁰⁶ y ejercer efectos tóxicos sinérgicos con aquellos de los inhibidores de proteasa *in vivo* e *in vitro*²³⁵.

Un primer mecanismo por el que los ITIAN producen toxicidad mitocondrial es la inhibición de la ADN gamma polimerasa de la mitocondria en los adipocitos²³⁶ y la depleción de ADN mitocondrial²³⁷, aunque la magnitud y especificidad de este efecto aún se desconoce.

La mitocondria es la organela responsable de la producción de energía celular. Los ITIAN tienen la capacidad de inhibir las ADN polimerasas beta y gamma. Mientras que la inhibición de la beta, encargada de la reparación de ADN_n, no tiene relevancia clínica, la inhibición de la gamma, encargada de la replicación y en menor medida de la reparación del ADN_{mit}, se ha relacionado con muchos de los efectos secundarios producidos por estos fármacos. La pérdida de eficiencia de la gamma-polimerasa se manifiesta en una disminución del número de copias de ADN_{mit} por célula y en un mayor porcentaje de mutaciones puntuales y fragmentos incompletos o deleciones.

Al inhibir la síntesis del ADN_{mit} originan un defecto en las proteínas codificadas por él, incluidas 13 subunidades del sistema de fosforilación oxidativa de la cadena respiratoria. Esta carencia provoca una disminución de la producción de energía celular en forma de ATP y una desviación del metabolismo hacia la vía anaerobia. De este modo el acetil CoA se cataboliza a cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres, triglicéridos y lactato, aumentando sus niveles en sangre. Los ácidos grasos libres en el plasma son muy buenos predictores de RI. En este proceso de catabolismo interviene SREBP-1c (mientras que PPAR γ inhibiría este proceso).

Un segundo mecanismo por el que los ITIAN pueden producir disfunción mitocondrial es a través del daño directo sobre las proteínas de la cadena respiratoria y sobre la membrana de la mitocondria.

Otros mecanismos por los que los ITIAN producen lipoatrofia son la estimulación de genes nucleares (NRF-1 y TFAM) que regulan la transcripción de ARN_m y la oxidación de ácidos grasos (PPAR alfa y lipoprotein lipasa –LPL-), también se dan cambios en PGC-1 (coactivador 1 de PPAR γ) de quien depende en parte el metabolismo lipídico y

que interviene en la regulación de la transcripción de genes mitocondriales. Estos últimos efectos se dan sin depleción del ADN_{mit}²³⁸.

Se desconoce por qué en algunos pacientes las manifestaciones clínicas se centran en un tejido o por qué pacientes con dosis totales acumuladas similares presentan expresividad clínica diferente. La diferente susceptibilidad de los tejidos a los ITIAN puede explicarse por varios factores:

- La penetración intracelular de los ITIAN y su triple fosforilación. En el caso de los análogos de timidina (AZT y d4T) ésta depende de la timidina-kinasa (TK). Existen dos isoformas: TK1 y TK2. TK2 es específica de la mitocondria y fundamentalmente activa en células postmitóticas. El d4T mantiene actividad en células deficientes en TK1 y puede fosforilarse dentro de la mitocondria gracias a TK2 (a diferencia del AZT). Esto explicaría la mayor toxicidad de d4T.
- Los polimorfismos tisulares de la ADN polimerasa gamma.
- La dependencia de cada tejido de la actividad mitocondrial, que suele ser mayor en células no replicativas. En tejido adiposo, si bien el número de mitocondrias es bajo, éstas son muy activas.

Parece haber una modesta mejora de la masa grasa en pacientes que han cambiado tratamientos con análogos de timidina a tratamientos sin análogos de timidina^{29,61,239-242}. El empleo de ddI y d4T en regímenes TARGA se relaciona también con hiperinsulinemia y RI en comparación con lo que ocurre en regímenes que incluyen Abacavir (ABC) +3TC; estos últimos en cambio se asociaron a aumento de obesidad abdominal²¹³.

3.3.3. Redistribución grasa corporal secundaria a ITINAN

Los ITINAN (efavirenz o nevirapina) parecen tener algún efecto nocivo sobre la mitocondria, no por el efecto sobre la gamma polimerasa, sino interaccionando con mecanismos apoptóticos (efavirenz a través de las caspasas) o a través de mecanismos mediados por aumento de lípidos²⁴³.

Se han intentado mejoras en el perfil metabólico y en la redistribución grasa de pacientes infectados por VIH sustituyendo IP por abacavir o ITINAN: si bien se observa una mejoría de los lípidos (mejoran HDL-col, colesterol total y TG), hay datos controvertidos sobre la mejora de RI; hay una tendencia a la disminución de grasa visceral, salvo en pacientes severamente lipoatróficos, pero no hay una mejoría clara de la lipodistrofia²⁴⁴⁻²⁴⁹. Parece que pasar de un TARGA con IP a otro que contenga ITINAN mejora el riesgo cardiovascular; sin embargo, también hay datos que indican que a partir de los dos años este beneficio puede no ser tan claro, por empeorar de nuevo el perfil lipídico²⁴⁹. Es más, en el estudio ACTG 5142 se encontró que efavirenz provocaba más lipodistrofia que lopinavir/ritonavir cuando se emplea con ITIAN²⁵⁰.

Si bien evidencias tanto *in vivo* como *in vitro* indican como ya hemos comentado que los fármacos tienen efecto directo sobre el metabolismo de la glucosa esto no excluye que las diversas formas de redistribución grasa estén involucradas de modo indirecto y por si mismas en la inducción de RI. Se necesitan estudios metabólicos prospectivos grandes en pacientes VIH que inicien TARGA para poder distinguir entre la contribución directa del tratamiento a RI y los cambios morfológicos *per se*.

3.4. El papel de las citoquinas

El interés por el rol potencial de la alteración de la secreción de adipocitoquinas durante el TARGA ha coincidido con el creciente reconocimiento del papel de estas hormonas en la homeostasis de la glucosa²⁵¹.

La leptina, una de las primeras hormonas secretadas por adipocitos en ser identificada, se ha caracterizado como reguladora de la masa grasa corporal total a través de su efecto central sobre el apetito en el hipotálamo, también por servir como señal de la adecuación de depósitos grasos y regular la termogénesis regulando el gasto energético. Leptina también relaciona el estado nutricional con el estado inmunológico, se necesita leptina para que los linfocitos CD4+ evolucionen a fenotipos h-1 que sintetizan IL-2, TNF-alfa, IFN-gamma. Esta hormona tiene también un importante papel sobre la sensibilidad periférica a la insulina: la administración de leptina a pacientes con lipodistrofia congénita generalizada lleva a una mejora rápida de su sensibilidad periférica a insulina²⁵²; leptina exógena también ha demostrado mejorar los cambios hiperlipémicos y lipodistróficos en ratones tratados con IP²⁵³.

La mayor fuente de leptina está en tejido graso subcutáneo y su producción está regulada por insulina. Un exceso de secreción de leptina provoca RI si bien no está claro el mecanismo a través del cual esto ocurre, aunque esto está en contradicción con la mejoría que leptina exógena produce en casos de lipodistrofia esto parece indicar que sería un rango adecuado de leptina lo que mejoraría la sensibilidad a insulina, fuera de este rango, tanto niveles altos como bajos podrían empeorar la sensibilidad. La señalización de insulina estimula directamente la secreción de leptina²⁵⁴.

Dada la estrecha asociación entre masa adipocitaria y niveles de leptina, no sorprendería observar que los niveles de leptina se correlacionaran con los cambios lipodistróficos en pacientes infectados por VIH²⁵⁵. Pero en los pacientes lipodistróficos de este grupo los niveles de leptina no parecen estar correlacionados con RI. Es posible que haya efectos directos a corto plazo de los IP sobre la expresión y/o secreción de leptina que sean los responsables de su variación. Aún más, la inhibición del transporte de glucosa con citochalasina b y/o phloretina puede reducir la secreción de leptina en adipocitos *in vitro*²⁵⁶. Por tanto, es posible que la inhibición directa de Glut4 por IP conduzca secundariamente a cambios en la expresión adipocitaria de leptina, incluso antes de que ocurran los cambios lipodistróficos²⁵⁷.

Adiponectina afecta también significativamente a la homeostasis de glucosa en el organismo, mejorando tanto la acción hepática de la insulina como la sensibilidad periférica a insulina²⁵⁸. Adiponectina aumenta el transporte de ácidos grasos libres, su oxidación y aclaramiento en músculo esquelético inhibiendo acetil coA carboxilasa, disminuye los niveles de lípidos intramiocelulares mejorando la señal insulínica en el músculo, suprime la gluconeogénesis hepática e incrementa la sensibilidad de hepatocitos a la insulina, bien directamente activando 5-AMP-protein-kinasa o indirectamente disminuyendo los lípidos circulantes por su acción sobre el músculo. Adiponectina *in vitro* inhibe la adhesión de monocitos al endotelio y la acumulación de lípidos en macrófagos humanos derivados de monocitos²⁵⁹. Tiene también una acción antiaterogénica, estudios recientes han demostrado que la disminución de sus niveles plasmáticos se relaciona con un mayor riesgo de infarto de miocardio en varones independientemente de los niveles de lípidos y glucosa²⁶⁰.

La adiponectina se correlaciona directamente con HDL-col e inversamente con la presencia de síndrome metabólico y con varios de sus componentes: obesidad

abdominal, DM2 y RI²⁶¹; en pacientes infectados por VIH con TARGA se correlaciona inversamente con RI, HDL colesterol, TG y tejido graso visceral mientras que se correlaciona directamente con el tejido graso subcutáneo.

Su expresión depende del lugar cromosómico 3q37 del gen apM1. TNF alfa disminuye la expresión de este gen en adipocitos 3T3-L1 *in vitro* y disminuye la secreción de adiponectina. Al disminuir el volumen de tejido graso subcutáneo en lipoatrofia disminuye la expresión de adiponectina: adiponectina-ARN_m y adiponectina plasmática; esto parece ser, más que por la pérdida de volumen, por la disfunción del tejido restante. El tejido adiposo central en cambio ejerce una función inhibitoria sobre adiponectina^{262,263}.

La correlación entre reducción de los niveles de adiponectina y lipodistrofia asociada a VIH ha establecido a esta citoquina como potencial mediador de la RI en estos pacientes²⁶³⁻²⁶⁵. Si bien es posible que estos cambios sean secundarios a los cambios de grasa corporal, estudios recientes muestran que los IP pueden producir reducciones agudas dosis dependientes de los niveles de adiponectina *in vitro* e *in vivo*²⁰⁰. En este modelo con ratones, ritonavir y adiponectina no alteraron significativamente medidas indirectas de sensibilidad a insulina. Sin embargo, la administración de adiponectina exógena revirtió la hiperlipemia inducida por tratamiento con ritonavir. Para complicar la interpretación de estos resultados, un estudio reciente ha informado de que los IP en sujetos seronegativos para VIH aumenta, en lugar de disminuir, los niveles de adiponectina²⁶⁶. El empleo de indinavir se asocia en sujetos sanos con RI que provoca disfunción endotelial en que se encuentran elevados niveles de adiponectina²⁶⁷. Dada la complejidad de las rutas reguladoras de la glucosa, es posible que en períodos largos de exposición a fármacos, se activen mecanismos compensadores,

enmascarando o suprimiendo cambios directos inducidos por drogas²⁵⁷. Se necesitan más estudios para explorar el mecanismo molecular directo por el que los IP alteran la expresión y/o secreción de adiponectina.

3.5. Coinfección VIH/VHC

Estudios epidemiológicos sostienen el papel que tiene en los pacientes infectador por VIH la coinfección por virus de la hepatitis C (VHC) como factor que contribuye al desarrollo de RI²⁶⁸⁻²⁷¹. La prevalencia de VHC en pacientes infectados por VIH es de un 15-30% en población norteamericana^{272,273}. En población española la prevalencia se estima en 61-65% según la población estudiada²⁷⁴. La severidad de la enfermedad hepática por VHC es mayor en coinfectados que en mono infectados²⁷⁵, hay estudios que demuestran más fibrosis, mayor frecuencia de cirrosis, mayor número de muertes por enfermedad hepática²⁷⁶⁻²⁷⁷ y más rápida progresión clínica de la enfermedad²⁷⁸.

Si bien algún estudio no ha encontrado asociación con hiperglucemia²⁷⁹, otros estudios sí han demostrado la asociación de coinfección VIH/ VHC con hiperglucemia, RI²⁸⁰ y DM2 independientemente de la severidad de la enfermedad hepática^{40,281}. Otros estudios han asociado RI aumentada con la severidad de daño hepático, mayor edad, y genotipos VHC 1A y 2A²⁸²⁻²⁸⁴.

Estudios en mono infectados por VHC han demostrado asociación entre la infección por VHC y DM2 y han documentado una prevalencia de DM2 de 25-50%^{283,285,286}. En sujetos mono infectados por VHC, RI está muy relacionada con la severidad de la enfermedad hepática, es un factor predictor del estadio de fibrosis y de su velocidad

de progresión^{287,288}. Otros estudios en monoinfectados objetivan asociación entre DM2 y mayor incidencia de fibrosis²⁸⁹⁻²⁹¹.

En hígado graso no alcohólico, RI y DM son predictores independientes de severidad de la fibrosis^{292,293}, y en algunos estudios ambas aparecen precediendo el desarrollo de enfermedad hepática severa²⁹⁴. Por su parte la esteatosis hepática acelera la progresión a cirrosis y parece reducir la respuesta a interferón alfa^{40,283,287,292,295-300}.

En cambio en los coinfectados por VIH/VHC la esteatosis hepática no se asocia al desarrollo de fibrosis³⁰¹, si bien hay algunos estudios que la consideran una causa emergente de cirrosis en esta población^{270,302}. En esta población el exceso de peso, la hiperglucemia y la estavudina son factores de riesgo modificables para el desarrollo de esteatosis²⁷⁰.

En monoinfectados por VHC la severidad de enfermedad hepática, niveles mayores de ferritina tisular, mayor RI, esteatosis hepática y función disminuida de células beta se han postulado como mecanismos fisiopatológicos para la asociación entre VHC y DM2³⁰³⁻³⁰⁶.

Si la RI es causa o consecuencia de la esteatosis y fibrosis en VHC es un tema debatido. En cuanto a la esteatosis se ha sugerido que es previa a la RI en infectados por VHC: el bloqueo de señalización del substrato-1 de receptor de insulina (IRS-1) podría ser el mecanismo de desarrollo de RI por exceso de ácidos grasos a partir de una situación de esteatosis. El genotipo 3 tiene una habilidad única para desarrollar por si solo esteatosis, sugiriendo que VHC puede alterar el metabolismo de ácidos grasos y su transporte en los hepatocitos²⁹⁵⁻³⁰⁷. Esta hipótesis no se sostiene al considerar la falta de asociación entre esteatosis y RI en la infección por VHC genotipo

3; sin embargo, en el genotipo 1 la RI es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esteatosis³⁰⁸.

En cuanto a la fibrosis: RI es un hallazgo común en hepatitis C crónica^{309,310} por lo que cabría pensar que hepatitis C la induce independientemente del estadio de enfermedad hepática, sin embargo en varios estudios, como comentábamos antes, los hallazgos sugieren que RI se asocia a fibrosis hepática y puede promover la progresión de la fibrosis en pacientes con VHC crónica sin VIH^{287,288,291,300,311}. Se ha demostrado que en individuos no infectados por VIH la hiperinsulinemia puede directamente estimular las células estrelladas del hígado para proliferar y producir matriz extracelular³¹²; es más, niveles altos de insulina y glucosa pueden promover fibrogénesis al estimular la liberación de factor de crecimiento tisular de las células estrelladas del hígado^{308,312}.

Algún estudio apoya esta misma hipótesis para sujetos coinfectados por VHC/VIH³¹³, sin embargo hay estudios que no encuentran asociación entre RI (medida por HOMA) y la presencia de fibrosis avanzada o una progresión más rápida de ésta en estos individuos, sí se han correlacionado en cambio la edad y el empleo de nevirapina³⁰¹; probablemente esta falta de asociación se debe en coinfectados a una más rápida progresión de la fibrosis, al efecto de la nevirapina y a la inmunosupresión³¹⁴⁻³¹⁸.

Si en individuos mono infectados juegan un papel la inflamación histológica, el IMC y la DM2 como predictores de desarrollo de fibrosis, en los individuos coinfectados la fibrosis son factores predictores no DM2^{319,320} sino un nivel bajo de linfocitos CD4+ y con la inflamación histológica, que a su vez se correlaciona con la duración de la infección por VHC³¹⁹.

TARGA con IP se ha asociado a tasas más lentas de progresión de fibrosis, sin embargo hemos visto como IP provocan RI^{23,43,113}. En el estudio de Merchante et al.³⁰¹, individuos con regimen TARGA que incluían IP mostraban mayores índices de RI pero menos progresión a fibrosis.

Es interesante que Visnegarwala et al.²⁶⁹ no encontraron asociación significativa entre coinfección VIH/VHC y RI medida por HOMA. Esto puede deberse a una relativa insensibilidad de HOMA cuando se emplea con una medida única de valores de insulina y glucosa comparado con el método de 3 muestras descrito originalmente por Matthews et al.³²¹ Además un estudio de Chitturi et al.³²² que compara RI medida por HOMA en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica con aquella de sujetos con VHC con fibrosis de similar severidad encontró una baja prevalencia de RI entre pacientes infectados por VHC, esto sugiere una relativa insensibilidad de HOMA para medir RI en población con VHC. Quizás en esta cohorte la severidad de daño hepático es menor pues la edad no es tan avanzada como en individuos no VIH. Por otra parte los mecanismos para desarrollar diabetes pueden ser debidos a una disminución de la función de la célula beta lo cual no se detectaría empleando HOMA para medir sensibilidad a insulina.

La probabilidad de desarrollar DM2 en pacientes VIH sin TAR coinfectados por VHC es 3 veces mayor que en los no coinfectados^{269,281}. VHC puede modificar la sensibilidad a insulina, el perfil lipídico y composición corporal –especialmente se asocia a formas de lipoatrofia pura- en pacientes con TARGA²⁶⁸. En una cohorte de pacientes VIH que incluye sujetos co- y monoinfectados la exposición a TARGA >1 año está asociada a DM2; si bien la prevalencia es mayor en sujetos con régimen TARGA que incluye IP también hay una prevalencia incrementada de DM2 en aquellos que no emplean IP²⁸¹. La enfermedad hepática por VHC puede asociarse con un metabolismo reducido de los IP vía citocromo 450 lo que llevaría a una exposición mayor a estos agentes y de ahí a un aumento del efecto de IP sobre el metabolismo hidrocarbonado^{323,324}. El incremento de hiperglucemia y DM2 en personas infectadas por VHC que reciben IP podría reflejar un efecto aditivo o sinérgico en el desarrollo o severidad de la RI⁴⁰.

pacientes VIH tratados no coinfectados presentan dislipemia con colesterol total y LDL-col más altos que el grupo coinfectado. Parece contradictoria la presencia de mayor HOMA siendo edad, cintura, IMC menor y adiponectina mayor en este grupo, todos ellos factores que no llevarían por si mismos al desarrollo de RI, por esto podemos ya pensar que es directamente el hecho de estar infectados por VHC lo que induce el desarrollo de RI.

En población no VIH está ampliamente demostrada la asociación entre VHC, RI y DM2. En población coinfectada con VIH y VHC se ha encontrado asociación con DM2 independientemente de la severidad de la enfermedad hepática^{40,269,280} y si bien algunos estudios no encontraron asociación con RI^{269,280}, otros estudios sí han demostrado la asociación de coinfección VIH/ VHC con hiperglucemia⁴⁰ y RI^{268,350}. El estudio FIRST²⁶⁹, en el que participaron 1389 pacientes VIH naïve, encontró asociación entre coinfección y DM2, si bien no encontró diferencias entre coinfectados y no coinfectados en cuanto a RI. En este estudio los pacientes coinfectados presentaban menores cifras de colesterol total que los pacientes no coinfectados. En un estudio con 68 pacientes VIH tratados²⁸¹, 18 pacientes coinfectados presentaban mayores cifras de RI que 50 no coinfectados (2,65 vs 1,79, $p < 0,05$); no había diferencias significativas para LDL-colesterol ni TG, no se encontró asociación entre RI y VHC. En el estudio de Duong⁷ con pacientes VIH tratados que compara 29 coinfectados vs. 76 no coinfectados encuentra más RI (0,24 vs 0,048) en coinfectados que en no coinfectados, con IMC, colesterol total y TG más bajos en coinfectados lo cual es similar a lo que ocurre en nuestro estudio.

La media menor de IMC, cintura y colesterol en el grupo coinfectado de nuestra población VIH tratada puede ser debida a diferencias en la ingesta calórica o de grasa en la dieta puesto que el grupo de pacientes coinfectados está constituido por

población con situación socioeconómica más deteriorada. También es un grupo de edad 3 años menor que el otro. Por otra parte se ha documentado una situación de hipermetabolismo inducido por VHC crónico³⁵¹. No se conoce bien el mecanismo por el que esto se produce pero podría estar causado en parte por una liberación sostenida de citoquinas proinflamatorias TNF alfa (estimula lipolisis) e IL-1^{352,353}. Puesto que la infección por VHC tiene mayor repercusión en pacientes coinfectados por VIH²⁷⁵⁻²⁷⁸ es posible que la situación de hipermetabolismo esté más acentuada y pueda explicar en parte las diferencias de IMC, cintura y colesterol³⁵⁴ entre los dos grupos.

La diferencia de grasa abdominal (cintura) entre ambos probablemente explica la diferencia en la mediana de adiponectina, más elevada en el grupo coinfectado: por un lado el menor volumen de grasa abdominal de este grupo estimula la secreción de adiponectina, por otro lado si bien TNF alfa podría directamente inhibir la expresión génica de adiponectina, la lipolisis inducida abre indirectamente otra ruta de estimulación para la secreción de adiponectina al disminuir la grasa abdominal; en el grupo no coinfectado el mayor volumen de grasa abdominal estaría inhibiendo la expresión de adiponectina.

6. Efecto de variables clásicas sobre RI en pacientes VIH tratados

Las variables edad, IMC, cintura (obesidad abdominal), TAS, TAD y triglicéridos se correlacionan en nuestra muestra de pacientes infectados por VIH tratados con el incremento cuantitativo de logHOMA. Estas mismas variables, salvo la edad (con punto de corte en 40 años), se asocian con presencia de RI como variable cualitativa en el análisis univariante. Con la presencia de hiperglucemia como variable cualitativa se asocian IMC, edad, sexo y TAS. Todos estas variables son componentes clásicamente asociados con el desarrollo de RI en población general^{34-36,53}. En estudios en población

infectada por VIH se ha demostrado la asociación de edad, IMC, obesidad abdominal y triglicéridos^{37,39,41} con el desarrollo de RI. En nuestra población tratada la presencia de triglicéridos por encima de 150mg/dl se asocia con la presencia de RI. Sabemos que el aumento de triglicéridos procede de un incremento de ácidos grasos libres a consecuencia de que la insulina, en situación de RI, no logra frenar la lipólisis en tejido adiposo periférico; a su vez, los ácidos grasos libres disminuyen la sensibilidad a insulina al interferir con su señalización y constituirse en sustrato competitivo para el ciclo oxidativo de la glucosa^{30,43,153,184-187}.

También observamos una correlación positiva entre logHOMA e insulina y proinsulina, ambas se asocian también con la presencia de RI. Esto es reflejo del estado de prediabetes a expensas del tejido periférico que ocurre en los pacientes infectados por VIH tratados con RI, en ellos aún no existe fracaso de la célula beta pancreática^{3,6}.

De estas variables clásicas, en el análisis multivariante para la variable HOMA de los pacientes infectados por VIH tratados, se asocia la edad como factor predictor independiente en todos los modelos finales, un incremento de 1 año de edad incrementa en 1% el valor de HOMA; en el modelo ajustado para edad, TTAR, adiponectina, leptina y VHC, el IMC incrementa HOMA en 6%, presenta una tendencia a la asociación pero sin significación estadística.

No hemos ajustado por cintura en el análisis multivariante para HOMA ni para RI debido a que contamos con un 30% de casos perdidos.

En el análisis multivariante para la variable RI en los dos modelos que ajustan por coinfección por VHC, IMC es factor predictor: un aumento de 5Kg/m² duplica el riesgo de presentar RI. Es factor predictor también la TAS en todos los modelos finales incrementando en 30% el riesgo de presentar RI. Estudios previos en pacientes VIH

han demostrado la asociación entre hipertensión y RI. De hecho se relaciona con lipodistrofia, HOMA y síndrome metabólico³⁵⁵. El impacto de hipertensión y otras variables clásicas como factores de riesgo cardiovascular es similar en población general³⁵⁶. No hemos encontrado significación para triglicéridos como factor predictor independiente de RI en nuestra muestra si bien en la literatura sí se asocia como factor predictor³⁵⁰.

7. Efecto de las Citoquinas sobre RI en pacientes VIH tratados

En nuestro estudio encontramos asociación significativa entre citoquinas y RI. Adiponectina tiene una correlación negativa y leptina positiva con logHOMA. Se asocian con RI tanto adiponectina como leptina. Si separamos por sexo la asociación y correlación de leptina con RI y logHOMA se pierde. La hiperglucemia en ayunas sólo se asocia con la citoquina leptina en varones.

En la literatura está descrito como adiponectina modula significativamente la homeostasis de glucosa en el organismo, mejorando tanto la acción hepática de la insulina como la sensibilidad periférica a insulina²⁵⁸. La adiponectina se correlaciona en sujetos sanos inversamente con DM2 e RI²⁶⁰ y en pacientes infectados por VIH con TAR se correlaciona inversamente con RI. Sus niveles en respuesta a TAR varían en función del momento de tratamiento, así a principio de tratamiento los niveles de adiponectina se reducen, aumentado progresivamente hasta volver a disminuir cuando se desarrolla lipodistrofia, por esto sería importante poder estratificar la asociación entre adiponectina y resistencia a la insulina en función del tiempo de tratamiento y de la presencia o no de lipodistrofia.

Leptina tiene también un importante papel sobre la sensibilidad periférica a la insulina. En el análisis multivariante de los pacientes VIH tratados encontramos que leptina produce un incremento de 11-16% en HOMA según el modelo empleado y el incremento de una unidad de adiponectina reduce en 1% el incremento de HOMA. En los estudios que han investigado la asociación entre citoquinas y resistencia a la insulina adiponectina parece mejor marcador que leptina en cuanto que se correlaciona con la composición corporal, lípidos y resistencia a la insulina; hipoleptinemia en pacientes con lipoatrofia se asocia con RI mientras que en lipohipertrofia se desarrolla hiperleptinemia, asociada a su vez con RI, esto puede ser debido bien a exceso de secreción bien al desarrollo de leptin resistencia a nivel de receptores de leptina que causen niveles aumentados de leptina libre circulante³⁵⁷. Se necesita investigar el rol de los cambios de grasa regionales puesto que los efectos de leptina parecen ser específicos de tipo de tejido graso.

8. Efecto de las variables específicas de infección por VIH sobre RI en pacientes VIH tratados

8.1. Efecto del tratamiento antirretroviral sobre RI en pacientes VIH

En nuestra muestra se correlacionan positivamente con el incremento de logHOMA el tiempo acumulado de TAR y de tratamiento con ITINAN; en el análisis univariante cualitativo para RI se presentan ambas variables sólo con tendencia a la asociación, si bien sí se asocia significativamente TTAR con hiperglucemia en ayunas. En el análisis multivariante para RI el tiempo acumulado de tratamiento se muestra como factor predictor, un incremento de 6 meses en TTAR aumenta en 7-8% el riesgo de presentar RI.

En otros estudios transversales con pacientes VIH el TAR (fundamentalmente el tratamiento con IP), las alteraciones de distribución grasa y la coinfección con VHC se muestran asociados al desarrollo de RI³⁸⁻⁴¹. Discutiremos más adelante el efecto de LD y VHC.

En cuanto al TAR en la literatura está ampliamente descrita la influencia del tiempo acumulado de tratamiento y el tipo de tratamiento, especialmente IP e ITIAN, como asociados al desarrollo de RI. En el estudio MACS²⁸ la incidencia de prediabetes estuvo relacionada con pacientes que incluían en su régimen TARGA fármacos IP o estavudina, efavirenz apareció asociado muy levemente y perdió su significación en el análisis multivariante. En el estudio D:A:D²⁹ la influencia de IP en el desarrollo de DM2 se volvió no significativa al corregir en el análisis multivariante por niveles de triglicéridos. Estudios posteriores sin embargo han continuado demostrando la influencia predominante de ITIAN^{111,112} y de IP^{38,119,120} en el desarrollo de RI y el papel mínimo de los ITINAN⁴⁰.

En este sentido parece contradictorio el hecho de que en nuestro estudio aparezca correlación de logHOMA con el tiempo acumulado con ITINAN. Llama la atención en nuestra población que la mediana de tiempo acumulado de tratamiento de los pacientes con ITINAN sea marcadamente inferior a la de los otros tratamientos: estos pacientes llevan una mediana de 4 meses de tratamiento frente a los tratados con IP que presentan una mediana de 48 meses y los tratados con ITIAN cuya mediana de tiempo de tratamiento es de 97,5 meses. Es muy probable que estos pacientes tratados con ITINAN hayan seguido previamente un régimen de tratamiento con tres no análogos o con dos análogos + IP y se hayan pasado a un régimen con ITINAN + dos análogos por fracaso de tratamiento. Esto explicaría que fuera un grupo de pacientes más deteriorado metabólicamente y con más prevalencia de lipodistrofia, lo

que podría estar influyendo en la presencia de más casos de RI. Por otra parte sabemos que la RI inducida por IP no revierte tras 1 año de sustitución del IP por efavirenz¹⁵⁸.

8.2. Efecto de la lipodistrofia sobre RI en pacientes VIH tratados

En análisis univariante no hemos encontrado asociación entre las diversas formas de presentación de LD y RI, la asociación mejora pero aún sin significación estadística cuando agrupamos los casos de lipodistrofia mixta y acumulación en una única variable. No hemos encontrado asociación entre lipodistrofia e hiperglucemia.

En el análisis multivariante hemos encontrado correlación entre HOMA y lipoacumulación en los modelos que no ajustan por VHC. La presencia de lipoacumulación, descrita como casos de lipodistrofia mixta y lipoacumulación aislada, aumenta en 10% el valor de HOMA.

En la literatura está ampliamente descrita la correlación entre redistribución grasa y RI, ésta es mayor en los casos de lipodistrofia mixta que en formas aisladas³⁸ si bien en formas de lipoacumulación^{30,178,190} y lipoatrofia pura¹⁹⁴ también hay desarrollo de RI. La precisión en el diagnóstico de lipodistrofia puede ser una limitación de nuestro estudio. La valoración clínica de lipodistrofia se ha realizado con un cuestionario en que se diagnostican las diversas formas de lipodistrofia a partir de la concordancia entre la observación del médico y paciente en un nivel 2 de afectación; esto es un criterio que deja fuera las formas leves y probablemente subestima casos de lipoacumulación, lipoatrofia o lipodistrofia mixta.

VIII. TABLAS Y GRÁFICOS DE RESULTADOS

1. Descripción de variables en los 3 grupos

Tabla 1. Descripción de las variables demográficas, antropométricas, de tensión arterial y morfológicas de la muestra

Población total (N=370)	Naïve -1- (N=55)	Tratados -2- (N=225)	Sanos -3- (N=90)	p
		Media (DE)		
Sexo (varón/mujer) ¹	42 (76,4)/ 13 (23,6)	170 (75,6)/ 55 (24,4)	73 (81,1)/ 17 (18,9)	0,566
Edad (años)	37,7 (7,0)	41,3 (8,8)	41,3 (3,4)	0,006 1 vs. 2=0,006 1 vs. 3=0,016
IMC (Kg/m ²)	22,6 (2,4)	23,4 (3,3)	23,8 (2,2)	0,068
Cintura (cm)	77,9 (10,4)	84,2 (11,1)	86,8 (8,4)	0,001 1 vs. 2 =0,015 1 vs. 3 <0,001
TAS (mmHg)	116,5 (14,7)	120,1 (14,8)	115,1 (11,4)	0,017 2 vs. 3=0,019
TAD (mmHg)	71,8 (8,1)	73,4 (9,2)	73,7 (8,1)	0,513
Lipoatrofia ¹	-	105 (46,7)	-	-
Lipoacumulación ¹	-	5 (2,2)	-	-
Lipodistrofia mixta ¹	-	37 (16,4)	-	-

¹Expresado en n (%)

IMC: Índice de Masa Corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica

Tabla 5. Características antropométricas, de metabolismo glucémico y adipocitoquinas de la población de varones

Población varones (N=285)	Naïve -1- (N=42)	Tratados -2- (N=170)	Sanos -3- (N=73)	p
Media (DE)				
Edad (años)	37,7 (6,4)	42,6 (9,0)	41,8 (3,3)	0,001 1 vs. 2=0,001 1 vs. 3=0,016
IMC (Kg/m ²)	23,1 (2,3)	23,9 (3,2)	24,3 (2,1)	0,115
Cintura (cm)	82,0 (9,5)	86,7 (10,4)	89,5 (6,5)	0,006 1 vs. 3=0,008
Glucemia (mg/dl)	95,7 (17,3)	99,5 (20,9)	86,7 (25,1)	<0,001 1 vs. 3=0,015 2 vs. 3<0,001
Insulina (ng/ml)*	14,2 (10,2-19,2)	15,3 (11,3-24,6)	10,9 (6,6-14,0)	<0,001 1 vs. 3=0,017 2 vs. 3<0,001
HOMA*	2,9 (2,3-4,8)	3,7 (2,6-6,3)	2,1 (1,2-3,0)	<0,001 1 vs. 3=0,004 2 vs. 3<0,001
Proinsulina* (pmol/l)	9,9 (5,9-14,4)	11,0 (6,5-19,4)	6,7 (4,8-10,2)	<0,001 2 vs. 3<0,001
Adiponectina (µg/ml)*	14,1 (7,7-31,3)	8,2 (4,2-14,7)	6,9 (4,9-10,6)	0,005 1 vs. 2=0,035 1 vs. 3=0,001
Leptina (ng/ml)*	5,6 (2,7-7,7)	5,1 (2,9-8,2)	3,9 (2,4-4,9)	0,008 1 vs. 3=0,045 2 vs. 3=0,010
Adiponectina/Leptina*	3,1 (1,1-9,4)	1,7 (0,8-3,4)	2,2 (1,2-3,6)	0,101

* Expresado con mediana (rango intercuartílico)

IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA: homeostasis assesment model.

Tabla 6. Características antropométricas, de metabolismo glucémico y adipocitoquinas de la población de mujeres

Población mujeres (N=85)	Naïve -1- (N=13)	Tratados -2- (N=55)	Sanos -3- (N=17)	p
	Media (DE)			
Edad (años)	37,7 (9,1)	37 (6,4)	39,1 (2,5)	0,492
IMC (Kg/m ²)	20,9 (2,1)	21,7 (3,3)	21,9 (1,6)	0,629
Cintura (cm)	69,6 (7,1)	77,0 (9,9)	75,2 (4,8)	0,090
Glucemia (mg/dl)	84,8 (9,9)	87,9 (12,4)	73,8 (7,4)	<0,001 1 vs. 3=0,032 2 vs. 3<0,001
Insulina (ng/ml)*	11,8 (9,9-14,2)	14,7 (10,3-20,5)	8,1 (6,6-13,3)	0,030 1 vs. 2=0,031 2 vs. 3=0,013
HOMA*	2,4 (2,0-3,3)	3,0 (2,0-4,6)	1,4 (1,2-2,4)	0,001 1 vs. 2=0,016 2 vs. 3<0,001
Proinsulina* (pmol/l)	6,7 (4,5-10,9)	8,9 (5,3-14,0)	5,6 (3,2-9,3)	0,637
Adiponectina (µg/ml)*	16,6 (12,3-28,7)	13,2 (7,0-25,9)	13,3 (9,1-16,6)	0,297
Leptina (ng/ml)*	14,9 (6,4-26,4)	12,3 (7,5-22,1)	6,3 (5,2-10,7)	0,047 1 vs. 2=0,065 1 vs. 3=0,015
Adiponectina/Leptina*	1,4 (0,7-2,8)	1,0 (0,5-2,1)	1,5 (1,2-2,5)	0,187 2 vs. 3=0,044

* Expresado con mediana (rango intercuartílico)

IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA: homeostasis assesment model.

2. Descripción de variables en el grupo tratado según coinfección por VHC

Tabla 7. Descripción de población tratada con Tratamiento antirretroviral y coinfectada con VHC

Población tratada	VHC+	VHC-	p
	N=94	N=93	
	Media (DE)		
Edad (años)	39,55 (8,3)	42,8 (9,3)	0,014
IMC (Kg/m ²)	22,7 (3,6)	23,9 (3,3)	0,016
Cintura (cm)	81,8 (11,7)	86,4 (9,9)	0,015
TAS (mmHg)	116,2 (12,4)	122,7 (15,8)	0,005
TAD (mmHg)	73,6 (8,3)	73,7 (9,0)	0,959
Colesterol (mg/dl)	179,6 (45,9)	211,9 (51,9)	<0,001
HDL-Col (mg/dl)	49,8 (18,3)	47,7 (12,7)	0,362
LDL-Col (mg/dl)	97,2 (33,7)	119,1 (39,8)	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)*	152,0 (98,0-246,0)	175,0 (129,7-251,0)	0,545
Glucemia (mg/dl)	95,3 (15,4)	99,5 (25,2)	0,364
Insulina (ng/ml)*	16,4 (11,6-25,7)	15,2 (11,8-24,3)	0,606
Proinsulina (pmol/l)*	11,4 (5,6-19,0)	10,8 (6,9-19,9)	0,658
HOMA*	3,9 (2,5-6,3)	3,5 (2,6-6,0)	0,371
Adiponectina (µg/ml)*	10,3 (6,5-19,6)	7,2 (4,4-14,3)	0,015
Leptina (ng/ml)*	7,0 (3,9-11,8)	5,7 (3,3-9,7)	0,336
Adiponectina/Leptina*	1,4 (0,7-3,1)	1,4 (0,7-2,7)	0,940

*Expresado en mediana (rango intercuartílico)

VHC: Infección por virus de hepatitis C; IMC: Índice de Masa Corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; HDL-col: lipoproteína de alta densidad; LDL-col: lipoproteína de baja densidad; HOMA: homeostasis assesment model.

3. Correlación de variables con logHOMA

Tabla 8. Correlación de variables en población tratada con logHOMA

N=225	Coficiente de correlación	p
Edad (años) ¹	0,233(**)	0,001
T.TAR (meses) ²	0,153(*)	0,027
T.AN (meses) ²	0,117	0,106
T.NAN* (meses) ²	0,176(*)	0,013
T.IP*(meses) ²	0,093	0,194
IMC (Kg/m ²) ¹	0,222(**)	0,002
Cintura (cm) ¹	0,366(**)	<0,001
TAS (mmHg) ¹	0,182(*)	0,013
TAD (mmHg) ¹	0,206(**)	0,005
Colesterol (mg/dl) ¹	0,015	0,832
HDL-Col (mg/dl) ¹	-0,123	0,079
LDL-Col (mg/dl) ¹	0,000	0,995
Triglicéridos (mg/dl) ²	0,143(*)	0,039
Glucemia (mg/dl) ¹	0,477(**)	<0,001
Insulina (ng/ml) ²	0,952(**)	<0,001
Proinsulina (pmol/l) ²	0,575(**)	<0,001
Adiponectina (µg/ml) ²	-0,282(**)	<0,001
Leptina (ng/ml) ²	0,247(**)	<0,001
logCV ¹	-0,049	0,493
CD4 (céls/ml) ¹	0,001	0,994

¹ Expresa coeficiente de correlación de Pearson

² Expresado con coeficiente de correlación de Spearman

(*) nivel de significación=0,05

(**) nivel de significación=0,01

T.TAR: tiempo acumulado en tratamiento antirretroviral; T.AN: tiempo acumulado en tratamiento con análogos de nucleósidos; T.NAN: tiempo acumulado en tratamiento con no análogos de nucleósidos; T.IP: tiempo acumulado en tratamiento con inhibidores de proteasa; IMC: Índice de Masa Corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; HDL-col: lipoproteína de alta densidad; LDL-col: lipoproteína de baja densidad; CV: carga viral del virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 8a. Correlación de citoquinas con logHOMA en varones tratados

N=164	Coefficiente de correlación de Spearman	p
Insulina (ng/ml)	0,961(**)	<0,001
Proinsulina (pmol/l)	0,616 (**)	<0,001
Adiponectina (µg/ml)	-0,226 (**)	0,004
Leptina (ng/ml)	0,389 (**)	<0,001

(**) nivel de significación=0,01

Tabla 8b. Correlación de citoquinas con logHOMA en mujeres tratadas

N=51	Coefficiente de correlación de Spearman	p
Insulina (ng/ml)	0,937(**)	<0,001
Proinsulina (pmol/l)	0,421(**)	0,002
Adiponectina (µg/ml)	-0,368 (**)	0,008
Leptina (ng/ml)	0,268	0,060

(**) nivel de significación=0,01

4. Gráficos de dispersión de variables correlacionadas con logHOMA

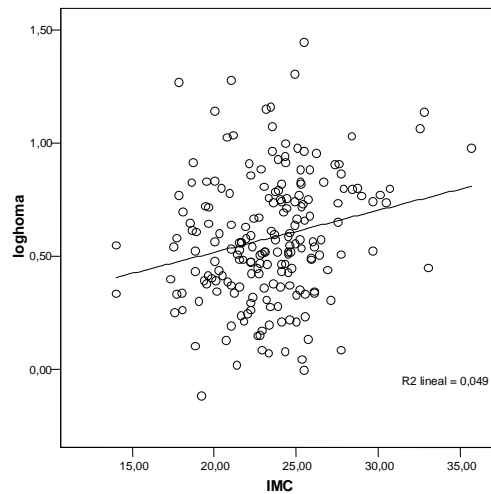


Gráfico 5. Gráfico de dispersión logHOMA-Índice de Masa corporal en población VIH tratada

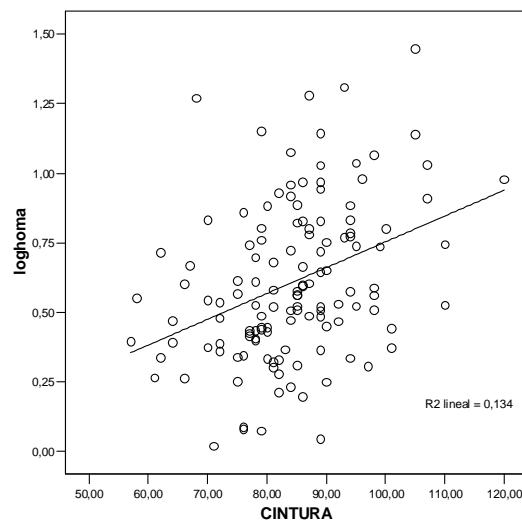


Gráfico 6. Gráfico de dispersión logHOMA-Cintura en población VIH tratada

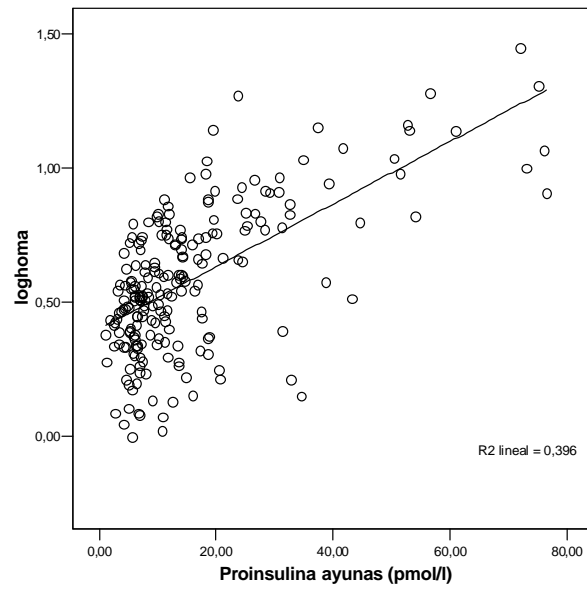


Gráfico 7. Gráfico de dispersión logHOMA-Proinsulina en población VIH tratada

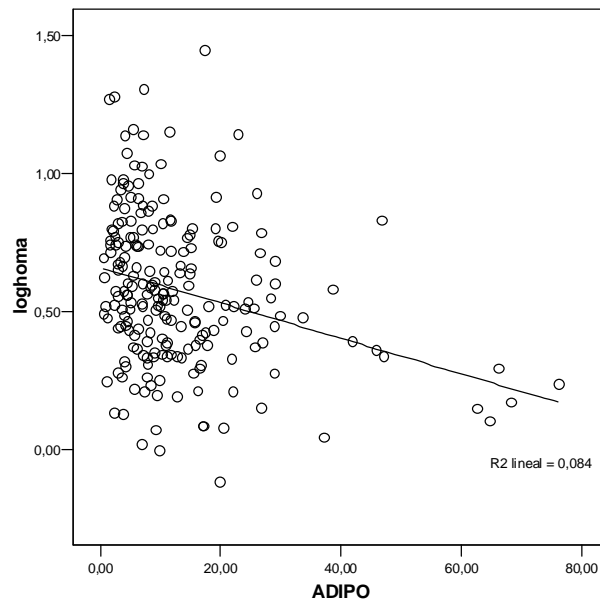


Gráfico 8. Gráfico de dispersión logHOMA-Adiponectina en población VIH tratada

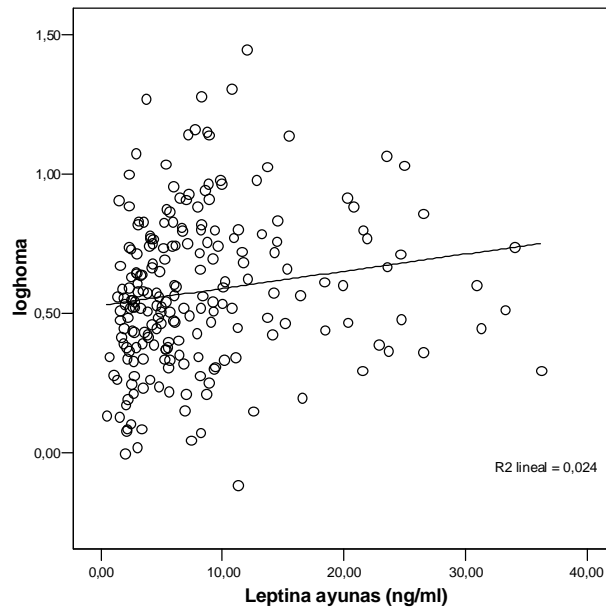


Gráfico 9. Gráfico de dispersión logHOMA-Leptina en población VIH tratada

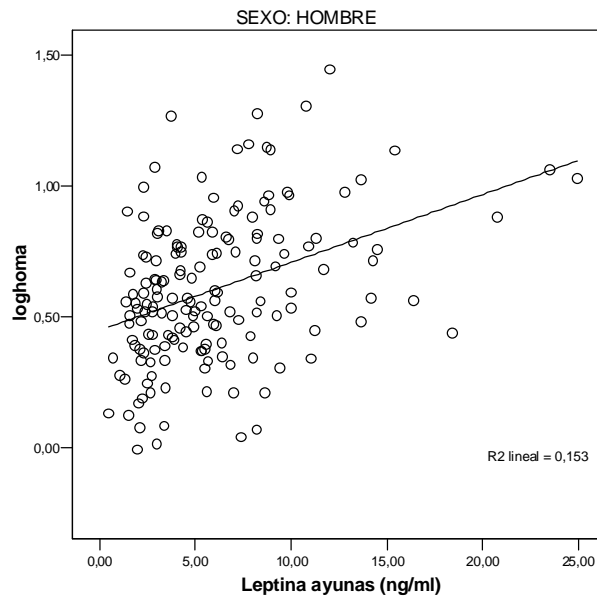


Gráfico 10. Gráfico de dispersión logHOMA-Leptina en población de varones VIH tratados

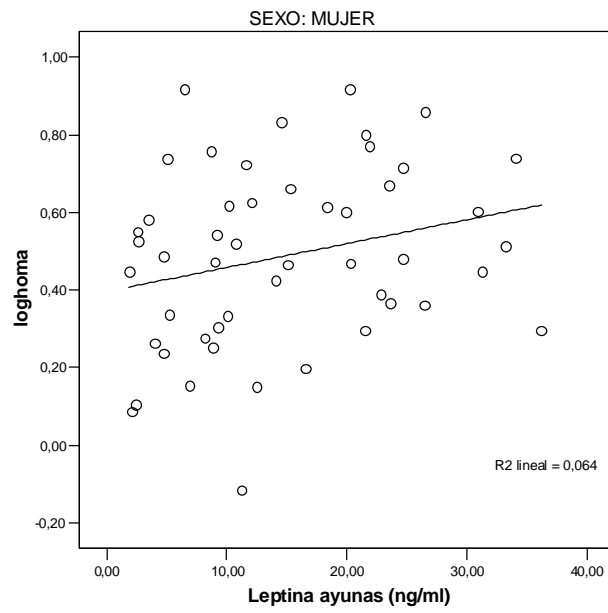


Gráfico 11. Gráfico de dispersión logHOMA-Leptina en población de mujeres VIH tratadas

5. Asociación de variables continuas con resistencia a insulina

Tabla 9. Variables continuas asociadas con Resistencia a insulina en población VIH tratada

Población tratada	IR+ (N=98)	IR- (N=117)	p
Media (DE)			
Edad (años)	42,4 (8,0)	40,5 (9,5)	0,122
IMC (Kg/m ²)	24,0 (3,6)	22,7 (2,9)	0,005
Cintura (cm)	87,7 (11,0)	81,2 (10,4)	0,001
Cintura V(cm)	89,6 (9,8)	83,9 (10,3)	0,006
Cintura M(cm)	79,8 (12,3)	74,4 (7,5)	0,190
TAS(mmHg)	123,2 (16,3)	117,7 (13,1)	0,012
TAD(mmHg)	74,7 (9,4)	72,0 (9,0)	0,045
T.TAR(meses)*	54,5 (26,0-84,0)	43,0 (24,0-63,5)	0,088
T.AN(meses)*	104,5 (52,7-144,5)	86,0 (48,0-121,0)	0,246
T.NAN(meses)*	12,0 (0,0-31,0)	0,0 (0,0-19,0)	0,054
T.IP(meses)*	23,5 (9,0-40,7)	24,0 (11,0-35,0)	0,710
Triglicéridos(mg/dl)*	193,0 (126,0-290,0)	158,0 (102,5-266,0)	0,053
Insulina(ng/ml)*	24,6 (19,7-32,4)	11,6 (8,7-13,9)	<0,001
Proinsulina(pmol/l)*	17,1 (11,0-28,3)	6,9 (5,2-11,2)	<0,001
Adiponectina(µg/ml)*	6,9 (3,9-13,3)	10,6 (6,1-18,4)	<0,001
Leptina(ng/ml)*	7,2 (4,0-11,6)	4,9 (2,6-8,8)	0,003
Leptina Varones(ng/ml)*	6,1 (3,4-9,2)	4,2 (2,4-6,4)	0,010
Leptina Mujeres(ng/ml)*	18,3 (10,2-23,5)	10,1 (4,7-21,5)	0,145

*mediana (RIQ)

IMC: Índice de Masa Corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; T.TAR: tiempo acumulado en tratamiento antirretroviral; T.AN: tiempo acumulado en tratamiento con análogos de nucleósidos; T.NAN: tiempo acumulado en tratamiento con no análogos de nucleósidos; T.IP: tiempo acumulado en tratamiento con inhibidores de proteasa.

6. Asociación de variables cualitativas con resistencia a insulina

Tabla 10. Pacientes con Resistencia a insulina según edad

Pacientes tratados	IR+ (N=98)	IR- (N=116)	p
	N (%)		0,076
Edad ≥ 40 años	55 (51,9)	51 (48,1)	
Edad < 40 años	43 (39,8)	65 (60,2)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 11. Pacientes con Resistencia a insulina según sexo

Pacientes tratados	IR+ (N=98)	IR- (N=117)	p
	N (%)		0,172
Varón	79 (48,2)	85 (51,8)	
Mujer	19 (37,3)	32 (62,7)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 12. Pacientes con Resistencia a insulina según IMC

Pacientes tratados	IR+ (N=89)	IR- (N=108)	p
	N (%)		0,022
IMC ≥ 25kg/m ²	33 (57,9)	24 (42,1)	
IMC < 25kg/m ²	56 (40,0)	84 (60,0)	

IR: resistencia a insulina; IMC: Índice de Masa Corporal

Tabla 13. Pacientes con Resistencia a insulina según cintura

Pacientes tratados	IR+ (N=60)	IR- (N=70)	p
	N (%)		0,055
Cintura+	21 (60,0)	14 (40,0)	
Cintura-	39 (41,1)	56 (58,9)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 14. Pacientes varones con Resistencia a insulina según cintura

Pacientes tratados Varones	IR+ (N=48)	IR- (N=50)	p
	N (%)		0,127
Cintura ≥ 94cm	15 (62,5)	9 (37,5)	
Cintura < 94cm	33 (44,6)	41 (55,4)	

IR: insulinresistencia

Tabla 15. Pacientes mujeres con Resistencia a insulina según cintura

Pacientes tratados Mujeres	IR+ (N=12)	IR- (N=20)	p
	N (%)		0,149
Cintura ≥ 80cm	6 (54,5)	5 (45,5)	
Cintura < 80cm	6 (28,6)	15 (71,4)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 16. Pacientes con Resistencia a insulina según tensión arterial sistólica

Pacientes tratados	IR+ (N=85)	IR- (N=99)	p
	N (%)		0,014
TAS \geq 135mmHg	15 (71,4)	6 (28,6)	
TAS<135 mmHg	70 (42,9)	93 (57,1)	

IR: resistencia a insulina; TAS: tensión arterial sistólica

Tabla 17. Pacientes con Resistencia a insulina según tensión arterial diastólica

Pacientes tratados	IR+ (N=85)	IR- (N=99)	p
	N (%)		0,021
TAD \geq 85 mmHg	10 (76,9)	3 (23,1)	
TAD<85 mmHg	75 (43,9)	96 (56,1)	

IR: resistencia a insulina; TAD: tensión arterial diastólica

Tabla 18. Pacientes con Resistencia a insulina según niveles de triglicéridos

Pacientes tratados	IR+ (N=95)	IR- (N=113)	p
	N (%)		0,016
Triglicéridos ≥150 mg/dl	66 (52,4)	60 (47,6)	
Triglicéridos <150 mg/dl	29 (35,4)	53 (64,6)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 19. Pacientes con Resistencia a insulina según tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral

Pacientes tratados	IR+ (N=96)	IR- (N=113)	p
	N (%)		0,088
TTAR ≥48 meses	53 (52,0)	49 (48,0)	
TTAR <48 meses	43 (40,2)	64 (59,8)	

IR: resistencia a insulina; TTAR: tiempo acumulado en terapia antirretroviral

Tabla 20. Pacientes con Resistencia a insulina según tiempo acumulado de tratamiento con AN

Pacientes tratados	IR+ (N=86)	IR- (N=106)	p
	N (%)		0,246
T-AN \geq 98 meses	47 (49,0)	49 (51,0)	
T-AN <98 meses	39 (40,6)	57 (59,4)	

IR: resistencia a insulina; T-AN: tiempo acumulado con Análogos de Nucleósidos

Tabla 21. Pacientes con Resistencia a insulina según tiempo acumulado de tratamiento con NAN

Pacientes tratados	IR+ (N=89)	IR- (N=108)	p
	N (%)		0,054
T-NAN \geq 4 meses	51 (52,0)	47 (48,0)	
T-NAN <4 meses	38 (38,4)	61 (61,6)	

IR: resistencia a insulina; T-NAN: tiempo acumulado con No Análogos de Nucleósidos

Tabla 22. Pacientes con Resistencia a insulina según tiempo acumulado de tratamiento con IP

Pacientes tratados	IR+ (N=88)	IR- (N=107)	p
	N (%)		0,710
T-IP ≥25 meses	41 (46,6)	47 (53,4)	
T-IP <25 meses	47 (43,9)	60 (56,1)	

IR: resistencia a insulina; T-IP: tiempo acumulado con Inhibidores de Proteasa

Tabla 23. Pacientes con Resistencia a insulina según formas de lipodistrofia

Pacientes tratados	IR+ (N=98)	IR- (N=117)	p
	N (%)		0,301
No lipodistrofia	32 (44,4)	40 (55,6)	
Lipoatrofia	43 (42,2)	59 (57,8)	
Mixta	19 (52,8)	17 (47,2)	
Acumulación	4 (80,0)	1 (20,0)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 24. Pacientes con Resistencia a insulina según lipodistrofia

Pacientes tratados	IR+	IR-	p
	(N=98)	(N=117)	
	N (%)		0,338
Lipodistrofia	55 (48,7)	58 (51,3)	
No lipodistrofia	43 (42,2)	59 (57,8)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 25. Pacientes con Resistencia a insulina según lipoacumulación

Pacientes tratados	IR+	IR-	p
	(N=98)	(N=117)	
	N (%)		0,133
Lipoacumulación	23 (56,1)	18 (43,9)	
No lipoacumulación	75 (43,1)	99 (56,9)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 26. Pacientes con Resistencia a insulina según carga viral de VIH

Pacientes tratados	IR+ (N=95)	IR- (N=101)	p
	N (%)		0,673
CV+	27 (50,9)	26 (49,1)	
CV-	68 (47,6)	75 (52,4)	

IR: resistencia a insulina; CV+: carga viral detectable de Virus de Inmunodeficiencia Humana, CV-: carga viral indetectable

Tabla 27. Pacientes con Resistencia a insulina según coinfección con VHC

Pacientes tratados	IR+ (N=88)	IR- (N=92)	p
	N (%)		0,295
VHC+	48 (52,7)	43 (47,3)	
VHC-	40 (44,9)	49 (55,1)	

IR: resistencia a insulina; VHC: infectados por virus de hepatitis C

Tabla 28. Pacientes con Resistencia a insulina según insulina

Pacientes tratados	IR+ (N=98)	IR- (N=117)	p
	N (%)		<0,001
Insulina $\geq 13,9$ ng/ml	95 (76,6)	29 (23,4)	
Insulina $< 13,9$ ng/ml	3 (3,3)	88 (96,7)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 29. Pacientes con Resistencia a insulina según proinsulina

Pacientes tratados	IR+ (N=98)	IR- (N=116)	p
	N (%)		<0,001
Proinsulina $\geq 6,6$ pg/ml	91 (58,3)	65 (41,7)	
Proinsulina $< 6,6$ pg/ml	7 (12,1)	51 (87,9)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 30. Pacientes con Resistencia a insulina según adiponectina

Pacientes tratados	IR+ (N=98)	IR- (N=117)	p
N (%)			0,008
Adiponectina ≥7,8ug/ml	46 (37,7)	76 (62,3)	
Adiponectina <7,8ug/ml	52 (55,9)	41 (44,1)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 31. Pacientes con Resistencia a insulina según leptina

Pacientes tratados	IR+ (N=97)	IR- (N=116)	p
N (%)			0,003
Leptina ≥p50ng/ml	73 (52,9)	65 (47,1)	
Leptina <p50ng/ml	24 (32,0)	51 (68,0)	

IR: resistencia a insulina; p50: mediana de leptina en VIH tratados

Tabla 32. Pacientes varones con Resistencia a insulina según leptina

Pacientes tratados Varones	IR+ (N=78)	IR- (N=85)	p
	N (%)		0,006
Leptina $\geq 3,9$ ng/ml	56 (56,6)	43 (43,4)	
Leptina $< 3,9$ ng/ml	22 (34,4)	42 (65,6)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 33. Pacientes mujeres con Resistencia a insulina según leptina

Pacientes tratados Mujeres	IR+ (N=19)	IR- (N=31)	p
	N (%)		0,125
Leptina $\geq 6,3$ ng/ml	17 (43,6)	22 (56,4)	
Leptina $< 6,3$ ng/ml	2 (18,2)	9 (81,8)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 34. Pacientes con Resistencia a insulina según leptina

Pacientes tratados	IR+ (N=97)	IR- (N=116)	p
	N (%)		0,001
Leptina \geq pROCng/ml	59 (57,3)	44 (42,7)	
Leptina $<$ pROCng/ml	38 (34,5)	72 (65,5)	

IR: resistencia a insulina; pROC: punto de corte ROC para leptina en pacientes VIH tratados

Tabla 35. Pacientes varones con Resistencia a insulina según leptina

Pacientes tratados Varones	IR+ (N=78)	IR- (N=85)	p
	N (%)		0,004
Leptina \geq 5,3ng/ml	47 (59,5)	32 (40,5)	
Leptina $<$ 5,3ng/ml	31 (36,9)	53 (63,1)	

IR: resistencia a insulina

Tabla 36. Pacientes mujeres con Resistencia a insulina según leptina

Pacientes tratados Mujeres	IR+ (N=19)	IR- (N=31)	p
	N (%)		0,093
Leptina \geq 13,9ng/ml	12 (50,0)	12 (50,0)	
Leptina $<$ 13,9ng/ml	7 (26,9)	19 (73,1)	

IR: resistencia a insulina

7. Asociación de variables cualitativas con hiperglucemia en ayunas

Tabla 37. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según edad

Pacientes tratados	G<100 (N=153)	G>100 (N=64)	p
	N (%)		<0,001
Edad≥40 años	62 (57,4)	46 (42,6)	
Edad<40 años	91 (83,5)	18 (16,5)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 38. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según sexo

Pacientes tratados	G<100 (N=154)	G>100 (N=64)	p
	N (%)		0,001
Varón	108 (65,1)	58 (34,9)	
Mujer	46 (88,5)	6 (11,5)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 39. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según IMC

Pacientes tratados	G<100 (N=141)	G>100 (N=59)	p
	N (%)		0,003
IMC≥ 25Kg/m2	33 (55,9)	26 (44,1)	
IMC< 25Kg/m2	108 (76,6)	33 (23,4)	

G: glucemia en ayunas; IMC: Índice de Masa Corporal

Tabla 40. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según cintura

Pacientes tratados	G<100 (N=94)	G>100 (N=37)	p
	N (%)		0,172
Cintura (cm)+	22 (62,9)	13 (37,1)	
Cintura (cm) -	72 (75,0)	24 (25,0)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 41. Pacientes varones con hiperglucemia en ayunas según cintura

Pacientes tratados Varones	G<100 (N=64)	G>100 (N=34)	p
	N (%)		0,187
Cintura ≥94cm	13 (54,2)	11 (45,8)	
Cintura <94cm	51 (68,9)	23 (31,1)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 42. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según cintura

Pacientes tratados Mujeres	G<100 (N=30)	G>100 (N=3)	p
	N (%)		0,199
Cintura ≥80cm	9 (81,8)	2 (18,2)	
Cintura <80cm	21 (95,5)	1 (4,5)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 43. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según tensión arterial sistólica

Pacientes tratados	G<100 (N=133)	G>100 (N=54)	p
	N (%)		0,044
TAS≥135mmHg	11 (52,4)	10 (47,6)	
TAS<135mmHg	122 (73,5)	44 (26,5)	

G: glucemia en ayunas; TAS: tensión arterial sistólica

Tabla 44. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según tensión arterial diastólica

Pacientes tratados	G<100 (N=133)	G>100 (N=54)	p
	N (%)		0,526
TAD≥85mmHg	8 (61,5)	5 (38,5)	
TAD<85mmHg	125 (71,8)	49 (28,2)	

G: glucemia en ayunas, TAD: tensión arterial diastólica

Tabla 45. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según niveles de triglicéridos

Pacientes tratados	G<100 (N=147)	G>100 (N=64)	p
	N (%)		0,651
Triglicéridos ≥150mg/dl	87 (68,5)	40 (31,5)	
Triglicéridos <150mg/dl	60 (71,4)	24 (28,6)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 46. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral

Pacientes tratados	G<100 (N=149)	G>100 (N=63)	p
	N (%)		0,308
TTAR ≥48 meses	33 (58,9)	34 (33,0)	
TTAR <48 meses	116 (74,4)	29 (26,6)	

G: glucemia en ayunas; TTAR: tiempo acumulado en terapia antirretroviral

Tabla 47. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según tiempo acumulado de tratamiento con AN

Pacientes tratados	G<100 (N=136)	G>100 (N=59)	p
	N (%)		
T-AN ≥98 meses	69 (71,1)	28 (28,9)	0,674
T-AN<98 meses	67 (68,4)	31 (31,6)	

G: glucemia en ayunas; T-AN: tiempo acumulado con Análogos de Nucleósidos

Tabla 48. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según tiempo acumulado de tratamiento con NAN

Pacientes tratados	G<100 (N=140)	G>100 (N=60)	p
	N (%)		
T-NAN ≥4meses	66 (66,7)	33 (33,3)	0,308
T-NAN<4meses	74 (73,3)	27 (26,7)	

G: glucemia en ayunas; T-NAN: tiempo acumulado con No Análogos de Nucleósidos

Tabla 49. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según tiempo acumulado de tratamiento con IP

Pacientes tratados	G<100 (N=139)	G>100 (N=59)	p
	N (%)		0,439
T-IP ≥25 meses	60 (67,4)	29 (32,6)	
T-IP<25 meses	79 (72,5)	30 (27,5)	

G: glucemia en ayunas; T-IP: tiempo acumulado con Inhibidores de Proteasa

Tabla 50. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según formas de lipodistrofia

Pacientes tratados	G<100 (N=154)	G>100 (N=64)	p
	N (%)		0,377
No lipodistrofia	55 (75,3)	18 (24,7)	
Lipoatrofia	73 (70,2)	31(29,8)	
Mixta	24 (66,7)	12 (33,3)	
Acumulación	2 (40,0)	3 (60,0)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 51. Pacientes con hiperglucemia según lipodistrofia

Pacientes tratados	G<100 (N=154)	G>100 (N=64)	p
	N (%)		0,280
Lipodistrofia	99 (68,3)	46 (31,7)	
No lipodistrofia	55 (75,3)	18 (24,7)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 52. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según lipoacumulación

Pacientes tratados	G<100 (N=154)	G>100 (N=64)	p
	N (%)		0,259
Lipoacumulación	26 (63,4)	15 (36,6)	
No lipoacumulación	128 (72,3)	49 (27,7)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 53. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según carga viral de VIH

Pacientes tratados	G<100 (N=142)	G>100 (N=57)	p
	N (%)		0,221
CV+	42 (77,8)	12 (22,2)	
CV -	100 (69,0)	45 (31,0)	

G: glucemia en ayunas; CV: carga viral de Virus de Inmunodeficiencia Humana

Tabla 54. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según coinfección con VHC

Pacientes tratados	G<100 (N=129)	G>100 (N=54)	p
	N (%)		0,046
VHC+	71 (77,2)	21 (22,8)	
VHC -	58 (63,7)	33 (36,3)	

G: glucemia en ayunas; VHC: infectados por virus de hepatitis C

Tabla 55. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según insulina

Pacientes tratados	G<100 (N=152)	G>100 (N=64)	p
	N (%)		0,036
Insulina \geq 13,9 ng/ml	81 (64,8)	44 (35,2)	
Insulina <13,9 ng/ml	71 (78,0)	20 (22,0)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 56. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según proinsulina

Pacientes tratados	G<100 (N=151)	G>100 (N=64)	p
	N (%)		0,015
Proinsulina \geq 6,6 pmol/l	103 (65,6)	54 (34,4)	
Proinsulina <6,6 pmol/l	48 (82,8)	10 (17,2)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 57. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según adiponectina

Pacientes tratados	G<100 (N=152)	G>100 (N=64)	p
	N (%)		
Adiponectina ≥7,8 µg/ml	89 (73,0)	33 (27,0)	0,344
Adiponectina <7,8 µg/ml	63 (67,0)	31 (33,0)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 58. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según leptina

Pacientes tratados	G<100 (N=150)	G>100 (N=64)	p
	N (%)		
Leptina ≥4,3 ng/ml	92 (66,2)	47 (33,8)	0,089
Leptina <4,3 ng/ml	58 (77,3)	17 (22,7)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 59. Pacientes varones con hiperglucemia en ayunas según leptina

Pacientes tratados Varones	G<100 (N=105)	G>100 (N=58)	p
	N (%)		0,053
Leptina \geq 3,9 ng/ml	58 (58,6)	41 (41,4)	
Leptina <3,9 ng/ml	47 (73,4)	17 (26,6)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 60. Pacientes mujeres con hiperglucemia en ayunas según leptina

Pacientes tratados Mujeres	G<100 (N=45)	G>100 (N=6)	p
	N (%)		0,171
Leptina \geq 6,3 ng/ml	34 (85,0)	6 (15,0)	
Leptina <6,3 ng/ml	11 (100)	0 (0,0)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 61. Pacientes con hiperglucemia en ayunas según leptina

Pacientes tratados	G<100 (N=150)	G>100 (N=64)	p
	N (%)		0,002
Leptina \geq pROCng/ml	62 (60,2)	41 (39,8)	
Leptina <pROCng/ml	88 (79,3)	23 (20,7)	

G: glucemia en ayunas; pROC: mediana de leptina en pacientes VIH tratados

Tabla 62. Pacientes varones con hiperglucemia en ayunas según leptina

Pacientes tratados Varones	G<100 (N=105)	G>100 (N=58)	p
	N (%)		0,004
Leptina \geq 5,3ng/ml	42 (53,2)	37 (46,8)	
Leptina <5,3ng/ml	63 (75,0)	21 (25,0)	

G: glucemia en ayunas

Tabla 63. Pacientes mujeres con hiperglucemia en ayunas según leptina

Pacientes tratados Mujeres	G<100 (N=45)	G>100 (N=6)	p
	N (%)		0,306
Leptina \geq 13,9ng/ml	20 (83,3)	4 (16,7)	
Leptina <13,9ng/ml	25 (92,6)	2 (7,4)	

G: glucemia en ayunas

8. Factores predictores de incremento de HOMA

Tabla 64. Regresión lineal para HOMA sin VHC ni lipoacumulación. Modelo completo. r2=0,240

N=166	Coeficiente β	IC95%		p
		Inferior	Superior	
Sexo	0,99	0,89	1,09	0,798
IMC (kg/m ²)	1,04	0,98	1,12	0,182
Edad (años)	1,00	1,00	1,01	0,084
TTAR (meses)	1,01	1,00	1,02	0,030
Triglicéridos (mg/dl)	1,00	0,99	1,01	0,567
TAS (mmHg)	1,02	0,98	1,05	0,404
TAD (mmHg)	1,03	0,97	1,08	0,341
Adiponectina (μ g/dl)	0,99	0,99	1,00	0,028
Leptina	1,13	1,04	1,23	0,005

HOMA: homeostasis model assesment; VHC: infección por virus de hepatitis C; IMC: Índice Masa Corporal; TTAR: Tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica

Tabla 64bis. Regresión lineal para HOMA sin VHC ni lipoacumulación. Modelo final. r2=0,223

N=166	Coeficiente β	IC95%		p
		Inferior	Superior	
IMC (kg/m ²)	1,04	0,79	1,11	0,196
Edad (años)	1,01	1,00	1,01	0,011
TTAR (meses)	1,01	1,00	1,02	0,056
Adiponectina (μ g/dl)	0,99	0,99	1,00	0,003
Leptina	1,14	1,05	1,23	0,002

HOMA: homeostasis model assesment; VHC: infección por virus de hepatitis C; IMC: Índice de Masa Corporal; TTAR: tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral

Tabla 65. Regresión lineal para HOMA sin VHC con lipoacumulación. Modelo completo. $r^2=0,257$

N=166	Coeficiente β	IC95%		p
		Inferior	Superior	
Sexo	0,74	0,88	1,08	0,573
IMC (kg/m ²)	1,03	0,97	1,10	0,321
Edad (años)	1,00	1,00	1,01	0,099
TTAR (meses)	1,01	1,00	1,02	0,038
Triglicéridos (mg/dl)	1,00	0,99	1,01	0,437
TAS (mmHg)	1,01	0,98	1,05	0,444
TAD (mmHg)	1,02	0,97	1,07	0,422
Adiponectina (μ g/dl)	0,99	0,99	1,00	0,041
Leptina	1,14	1,05	1,24	0,003
Lipoacumulación	1,10	0,99	1,21	0,064

HOMA: homeostasis model assesment; VHC: infección por virus de hepatitis C; IMC: Índice Masa Corporal; TTAR: Tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica

Tabla 65bis. Regresión lineal para HOMA sin VHC con lipoacumulación. Modelo final. $r^2=0,223$

N=166	Coeficiente β	IC95%		p
		Inferior	Superior	
Edad (años)	1,01	1,00	1,01	0,008
TTAR (meses)	1,01	1,00	1,01	0,102
Adiponectina (μ g/dl)	0,99	0,99	1,00	0,002
Leptina	1,16	1,07	1,25	<0,001
Lipoacumulación	1,10	1,00	1,21	0,048

HOMA: homeostasis model assesment; VHC: infección por virus de hepatitis C; TTAR: tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral

Tabla 66. Regresión lineal para HOMA con VHC sin lipoacumulación. Modelo completo. $r^2=0,232$

N=142	Coeficiente β	IC95%		p
		Inferior	Superior	
Sexo	0,97	0,87	1,08	0,613
IMC (kg/m ²)	1,06	0,99	1,14	0,098
Edad (años)	1,01	1,00	1,01	0,030
TTAR (meses)	1,01	1,00	1,02	0,091
Triglicéridos (mg/dl)	1,00	0,99	1,02	0,591
TAS (mmHg)	1,01	0,98	1,05	0,533
TAD (mmHg)	1,02	0,96	1,08	0,608
Adiponectina (μ g/dl)	0,99	0,99	1,00	0,054
Leptina	1,10	1,00	1,21	0,047
VHC	1,09	0,99	1,19	0,073

HOMA: homeostasis model assesment; VHC: infección por virus de hepatitis C; IMC: Índice Masa Corporal; TTAR: Tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral; TG: triglicéridos; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; VHC: infección por virus de hepatitis C.

Tabla 66bis. Regresión lineal para HOMA con VHC sin lipoacumulación. Modelo final. $r^2=0,220$

N=142	Coeficiente β	IC95%		p
		Inferior	Superior	
IMC (kg/m ²)	1,06	0,99	1,13	0,085
Edad (años)	1,01	1,00	1,01	0,004
TTAR (meses)	1,01	1,00	1,02	0,109
Adiponectina (μ g/dl)	0,99	0,99	1,00	0,025
Leptina	1,11	1,01	1,22	0,026
VHC	1,08	0,99	1,18	0,088

HOMA: homeostasis model assesment; IMC: Índice de Masa Corporal; TTAR: tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral; VHC: infección por virus de hepatitis C.

Tabla 67. Regresión lineal para HOMA con VHC y lipoacumulación. Modelo completo. $r^2=0,247$

N=142	Coeficiente β	IC95%		p
		Inferior	Superior	
Sexo	0,96	0,86	1,07	0,449
IMC (kg/m ²)	1,05	0,98	1,12	0,191
Edad (años)	1,01	1,00	1,01	0,036
TTAR (meses)	1,01	1,00	1,02	0,110
Triglicéridos (mg/dl)	1,01	0,99	1,02	0,530
TAS (mmHg)	1,01	0,97	1,05	0,610
TAD (mmHg)	1,01	0,96	1,07	0,675
Adiponectina (μ g/dl)	0,99	0,99	1,00	0,070
Leptina	1,11	1,01	1,22	0,030
VHC	1,08	0,99	1,19	0,086
Lipoacumulación	1,09	0,98	1,21	0,114

HOMA: homeostasis model assesment; VHC: infección por virus de hepatitis C; IMC: Índice Masa Corporal; TTAR: Tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral; TG: triglicéridos; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica

Tabla 67bis. Regresión lineal para HOMA con VHC y lipoacumulación. Modelo final. $r^2=0,222$

N=142	Coeficiente β	IC95%		p
		Inferior	Superior	
Edad (años)	1,01	1,00	1,01	0,003
TTAR (meses)	1,01	1,00	1,01	0,209
Adiponectina (μ g/dl)	0,99	0,99	1,00	0,019
Leptina	1,15	1,05	1,25	0,002
VHC	1,06	0,97	1,16	0,165
Lipoacumulación	1,10	0,99	1,22	0,069

HOMA: homeostasis model assesment; VHC: infección por virus de hepatitis C; IMC: Índice de Masa Corporal

9. Factores predictores de resistencia a insulina

Tabla 68. Regresión logística para resistencia a insulina sin VHC y sin lipoacumulación. Modelo completo.

N=166	OR	IC		p
		Inferior	Superior	
Sexo	0,83	0,34	2,05	0,686
IMC (Kg/m ²)	1,68	0,93	3,02	0,077
Edad (años)	1,00	0,97	1,05	0,761
TTAR (meses)	1,07	1,00	1,15	0,045
Adiponectina (µg/ml)	0,97	0,94	1,01	0,106
Leptina	1,69	0,83	3,49	0,15
Triglicéridos (mg/dl)	1,01	0,93	1,10	0,808
TAS (mg/dl)	1,25	0,92	1,69	0,154
TAD (mg/dl)	1,16	0,74	1,81	0,528

VHC: infección por virus de hepatitis C; IMC: Índice Masa Corporal; TTAR: Tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

Tabla 68bis. Regresión logística para resistencia a insulina sin VHC y sin lipoacumulación. Modelo final.

N=166	OR	IC		p
		Inferior	Superior	
IMC (Kg/m ²)	1,62	0,93	2,82	0,082
TTAR (meses)	1,07	1,00	1,15	0,040
Adiponectina (µg/ml)	0,97	0,94	1,01	0,080
Leptina	1,78	0,89	3,55	0,102
TAS (mg/dl)	1,31	1,02	1,69	0,032

VHC: infección por virus de hepatitis C; TAS: tensión arterial sistólica.

Tabla 69. Regresión logística para resistencia a insulina sin VHC y con lipoacumulación. Modelo completo.

N=166	OR	IC		p
		Inferior	Superior	
Sexo	0,89	0,36	2,23	0,808
IMC (Kg/m ²)	1,61	0,88	2,91	0,114
Edad (años)	1,01	0,96	1,05	0,795
TTAR (meses)	1,07	1,00	1,15	0,051
Adiponectina (µg/ml)	0,98	0,94	1,01	0,125
Leptina	1,76	0,85	3,64	0,129
Triglicéridos (mg/dl)	1,02	0,93	1,11	0,728
TAS (mg/dl)	1,24	0,91	1,69	0,165
TAD (mmHg)	1,13	0,72	1,79	0,589
Lipoacumulación	1,55	0,65	3,69	0,323

VHC: infección por virus de hepatitis C; IMC: Índice Masa Corporal; TTAR: Tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

Tabla 69bis. Regresión logística para resistencia a insulina sin VHC y con lipoacumulación. Modelo final.

N=166	OR	IC		p
		Inferior	Superior	
IMC (Kg/m ²)	1,62	0,93	2,82	0,082
TTAR (meses)	1,07	1,00	1,15	0,040
Adiponectina (µg/ml)	0,97	0,94	1,01	0,080
Leptina	1,78	0,89	3,55	0,102
TAS (mg/dl)	1,31	1,02	1,69	0,032

VHC: infección por virus de hepatitis C; TAS: tensión arterial sistólica.

Tabla 70. Regresión logística para resistencia a insulina con VHC. Modelo completo.

N=142	OR	IC		p
		Inferior	Superior	
Sexo	0,84	0,33	2,14	0,709
IMC (Kg/m ²)	2,01	1,06	3,79	1,027
Edad (años)	1,04	0,99	1,09	0,121
TTAR (meses)	1,06	0,99	1,15	0,107
Adiponectina (µg/ml)	0,97	0,93	1,01	0,107
Leptina	1,48	0,67	3,26	0,335
Triglicéridos (mg/dl)	1,03	0,90	1,19	0,671
TAS (mg/dl)	1,22	0,88	1,70	0,226
TAD (mg/dl)	1,00	0,61	1,65	0,993
VHC	3,08	1,30	7,32	0,008

VHC: infección por virus de hepatitis C; IMC: Índice Masa Corporal; TTAR: Tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica

Tabla 70bis. Regresión logística para resistencia a insulina con VHC. Modelo final.

N=142	OR	IC		p
		Inferior	Superior	
IMC (Kg/m ²)	2,28	1,28	4,05	0,003
TTAR (meses)	1,08	1,00	1,16	0,050
Adiponectina (µg/ml)	0,97	0,93	1,01	0,110
VHC	2,78	1,25	6,18	0,010
TAS (mg/dl)	1,34	1,02	1,76	0,031

VHC: infección por virus de hepatitis C; IMC: Índice de Masa Corporal; TTAR: Tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral; TAS: tensión arterial sistólica.

Tabla 71. Regresión logística para resistencia a insulina con VHC y con lipoacumulación. Modelo completo.

N=142	OR	IC		p
		Inferior	Superior	
Sexo	0,89	0,34	2,29	0,805
IMC (Kg/m ²)	1,91	1,00	3,64	0,045
Edad (años)	1,04	0,99	1,09	0,127
TTAR (meses)	1,06	0,98	1,14	0,121
Adiponectina (µg/ml)	0,97	0,93	1,01	0,116
Leptina	1,55	0,70	3,47	0,283
Triglicéridos (mg/dl)	1,03	0,90	1,19	0,646
TAS (mg/dl)	1,21	0,87	1,68	0,256
TAD (mg/dl)	0,99	0,60	1,64	0,964
VHC	3,05	1,28	7,24	0,009
Lipoacumulación	1,49	0,59	3,74	0,399

VHC: infección por virus de hepatitis C; IMC: Índice Masa Corporal; TTAR: Tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

Tabla 71bis. Regresión logística para resistencia a insulina con VHC y con lipoacumulación. Modelo final.

N=142	OR	IC		p
		Inferior	Superior	
IMC (Kg/m ²)	2,28	1,28	4,05	0,003
TTAR (meses)	1,08	1,00	1,16	0,050
Adiponectina (µg/ml)	0,97	0,93	1,01	0,110
VHC	2,78	1,25	6,18	0,010
TAS (mg/dl)	1,34	1,02	1,76	0,031

VHC: infección por virus de hepatitis C; IMC: Índice de Masa Corporal; TTAR: Tiempo acumulado de tratamiento antirretroviral; TAS: tensión arterial sistólica.

IX. ANEXO. CUESTIONARIO SOBRE REDISTRIBUCION GRASA

PACIENTE:

FECHA:

GRADO DE LIPODISTROFIA POR AREAS			
		OBSERVADOR	PACIENTE
DEPOSITO ANORMAL DE GRASA	ABDOMEN	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
	CUELLO	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
	LIPOMATOSIS	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
PERDIDA ANORMAL DE GRASA	PIERNAS	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
	BRAZOS	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
	VENAS VISIBLES	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
	CARA	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
0: Ausencia, 1: leve, 2 moderado, 3: severo			
<u>Diagnóstico de lipo:</u> observador y paciente puntuación ≥ 2			
<u>Ausencia de lipo:</u> observador y paciente ambos puntuación 0			

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
2. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352:1725-1730.
3. Olefsky JM. Insulin resistance. In: Porte D, Sherwin RS, eds. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus*. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997:513-552.
4. Kahn CR. Insulin resistance, insulin sensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism* 1978;27:1893-1902
5. Campbell PJ, Mandarino LJ, Gerich JE. Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucosa production and peripheral glucosa uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1988;37:15-21.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28:S37-S42.
7. Herrera Pombo JL. Tratado SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínica y tratamiento. 2007. Cap 1. 1-11
8. Kashyap SR, Defronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007;4:13-19.
9. Mittelman SD, Bergman RN. Inhibition of lipolysis causes suppression of endogenous glucose production independent of changes in insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000, 279:E1286-E1293.
10. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979, 237: E214-E223.
11. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes care* 1997, 20:1087-1092.

12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28:412-419.
13. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes care* 2000; 23, 1: 57-63
14. Piatti PM, Monti LD, Caumo A, et al. The continuous low dose insulin infusion test: a simplified and accurate method for the evaluation of insulin sensitivity and insulin secretion in population studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 1:34-40.
15. Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, et al. Glucosa, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 45:1124-1127.
16. Galvin P, Ward G, Walters J et al. A simple method for quantification of insulin sensitivity and insulin release from an intravenous glucose tolerance test. *Diabet Med* 1992, 9:921-928.
17. Goday Arno A. y col. Tratado SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínica y tratamiento. 2007. Cap 2. 12-23
18. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53.
19. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2001. 2003;289:76-79.
20. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-787.
21. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002;25:829-834.
22. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2001;32:130-139.

23. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidaemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immun Defic Syndr*. 2000;23:35-43.
24. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000 Jul 7;275(27):20251-4.
25. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999;353:2093-2099.
26. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Bruno R, Filice G. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care*. 2002;25:1253-1254.
27. Palella F, Wang Z, Chu H, et al. Correlates and prevalence of the metabolic syndrome over time in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Program and abstracts of the 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24-27, 2005; Rio de Janeiro, Brazil. Abstract TuPe2.2B18.
28. Brown TT, Cole SR, Li X, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1179-1184.
29. Sabin C, Friis-Moller N, Reiss P, et al. Risk factors for new onset diabetes mellitus (DM) in HIV patients. Program and abstracts of the 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24-27, 2005; Rio de Janeiro, Brazil. Abstract TuPe2.2B28.
30. Kendall DM, Sobel BE, Coulston AM, et al. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coronary Artery Dis*. 2003;14:335-348.
31. van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. *AIDS*. 2001;15:2093-2100.
32. Yarasheski K, Reeds D, Schulte J, et al. Impaired insulin sensitivity in HIV-infected individuals is associated with higher hepatic lipid content and visceral adiposity. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 757.

33. Dever LL, Oruwari PA, Figueroa WE, O'Donovan CA, Eng RH. Hyperglycemia associated with protease inhibitors in an urban HIV-infected minority patient population. *Ann Pharmacother.* 2000;34:580-584.
34. Matsuwaza Y, Shimomura I, Nakamura T et al. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Ann NY Acad Sci* 1995, 748:399-406
35. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV et al. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996, 45:633-638.
36. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation.* 1998;98:398-404.
37. Brar I, Shuter J, Thomas A, Daniels E, Absalon J; Minorities and Women's Task Force of Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. A comparison of factors associated with prevalent diabetes mellitus among HIV-Infected antiretroviral-naïve individuals versus individuals in the National Health and Nutritional Examination Survey cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 May 1;45(1):66-71.
38. Grinspoon S. Mechanisms and strategies for insulin resistance in acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37:S85-90
39. Palacios R, Merchante N, Macías J, et al. Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naïve HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antiv Ther* 2006, 11:529-535.
40. Mehta SH, Moore RD, Thomas DL, Chaisson RE, Sulkowski MS. The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycaemia among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, 33:577-584.
41. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirschel B, Cavassini M, Bernasconi E, Schmid P, Egger M, Weber R and the Swiss HIV Cohort Study. Factors Associated with the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in HIV-Infected Participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2007; 45:111-9
42. Dubé MP, Johnson DL, Currier JS, Leedom JM. Protease inhibitor-associated hyperglycaemia (letter). *Lancet.* 1997;350:713-714.

43. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy-+y, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998, 12: F51-F58.
44. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors: a review for clinicians. *JAMA* 1997;277:145-53.
45. Lumpkin MM. reports of diabetes and hyperglycaemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus infection. Bethesda, MD: FDA Public Health Advisory, June 11, 1997. Available at <http://www.fda.gov/cder/news/proteaseletter.htm>.
46. Keruly JC, Chaisson RE, Moore RD. Diabetes and hyperglycaemia in patients receiving protease inhibitors. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February, 1998 (abstr 415)
47. Visnegarwala F, Krause KL, Musher DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127:947
48. Yarasheski KE, Tebas P, Sigmund C, et al. Insulin resistance in HIV protease inhibitor-associated diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:209-16.
49. Justman JE, Benning L, Danoff A, et al. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:298-302.
50. Butt AA, Fultz SL, Kwok CK, Kelley D, Skanderson M, Justice AC. Risk of diabetes in HIV infected veterans pre- and post-HAART and the role of HCV coinfection. *Hepatology* 2004; 40:115–9.
51. Triant V, Lee H., Hadigan C., Grinspoon S. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*, Jul 2007, 92 (7):2506-2512.
52. Obel N., Thomsen H., Kronborg G. et al. Ischemic heart disease in HIV infected and HIV uninfected individuals: a population –based cohort study. *Clin Infec Dis* 2007;44:1625-31
53. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)

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

54. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med. 1996;334:952-957.

55. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). Diabetes 1992;41:715-722.

56. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. Circulation 2000 Mar 7; 101(9):975-80.

57. Quiñones M, Hernández-Pampaloni M, Schelbert H, Bulnes-Enríquez I, et al. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. Ann Inter Med 2004;140:700-8

58. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. JAMA 1998;279:1955-61.

59. Laws A, Reaven G. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. J Intern Med 1992;231:25-30.

60. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:2399-2403.

61. Stokes JL, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease: the Framingham Study- 30 years of follow up. Hypertension 1989;13:(suppl)I13-8.

62. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) JAMA 1986;256:2823-8

63. Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE et al. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the "minimal model" Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Ann Epidemiol 1998;8:358-69

64. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48-62
65. Banerji MA, Faridi N, Atluri R, Chaiken RL, Lebovitz HE. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan;84(1):137-44.
66. Haber EP, Ximenes HM, Procopio J, Carvalho CR, Curi R, Carpinelli AR. Pleiotropic effects of fatty acids on pancreatic beta-cells. *J Cell Physiol.* 2003 Jan;194(1):1-12.
67. Zraika S, Dunlop M, Proietto J, Andrikopoulos S. Effects of free fatty acids on insulin secretion in obesity. *Obes Rev.* 2002 May;3(2):103-12.
68. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes.* 1992 Jul;41(7):826-34.
69. Utzschneider KM, Carr DB, Hull RL, Kodama K, Shofer JB, Retzlaff BM, Knopp RH, Kahn SE. Impact of intra-abdominal fat and age on insulin sensitivity and beta-cell function. *Diabetes.* 2004 Nov;53(11):2867-72.
70. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, Speizer FE, Manson JE. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1997 Apr 1;145(7):614-9.
71. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1998 Dec 2;280(21):1843-8.
72. Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, Bosch J, Pogue J, Yusuf S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2005 Jan;149(1):54-60
73. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.

74. Frayn KN. Insulin resistance, impaired postprandial lipid metabolism and abdominal obesity. A deadly triad. *Med Princ Pract.* 2002;11 Suppl 2:31-40.
75. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res.* 2003 Nov;11(11):1278-89.
76. Misra A, Vikram NK. Insulin resistance syndrome (metabolic syndrome) and obesity in Asian Indians: evidence and implications. *Nutrition.* 2004 May;20(5):482-91.
77. Azuma K, Heilbronn LK, Albu JB, Smith SR, Ravussin E, Kelley DE; and the Look AHEAD Adipose Research Group. Adipose tissue distribution in relation to insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Jul;293(1):E435-42.
78. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: the Paris Prospective Study I. *Circulation.* 2004 Nov 2;110(18):2781-5.
79. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004 Sep;92(3):347-55.
80. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2004 Nov 2;110(18):2952-67.
81. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:939-943.
82. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332:635-641.
83. Jansson JH, Olofsson BO, Nilsson TK. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease. A 7-year follow-up. *Circulation.* 1993;88:2030-2034.

84. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet*. 1994;343:940-943.
85. Johansson L, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Stegmayr B, Hallmans G. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. *Stroke*. 2000;31:26-32.
86. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342:1792-1801.
87. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA*. 2000;283:221-228.
88. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS*. 1999;13:F63-F70.
89. Henry K, Melroe H, Huesbesch J, et al. Atorvastatin and gemfibrozil for protease inhibitor related lipid abnormalities. *Lancet* 1998;351:871-5
90. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003;289:2978-2982.
91. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. et al. Visceral abdominal fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998, 351:871-875
92. Friis Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients- association with antiretroviral therapy. Results from the D:A:D study. *AIDS* 2003, 17:1179-1193
93. Friis Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
94. Sellmeyer DE, Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocrine Reviews* 1996; 17:518-532

95. Hommes MJT, Romijn JA, Endert E, Schattenkerk JKME, Sauerwein HP. Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism* 1991, 40:651-656.
96. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003 Jun 11;289(22):2978-82.
97. Grunfeld C. Basic science and metabolic disturbances. XIV IAC, Barcelona. July 2002 abstract 81. Tuor 158.
98. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 74:1045-1052
99. Kotler DP, Rosenbaum K, Wang J et al. Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;20:228-237
100. WM El-Sadr , CM Mullin, A Carr, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antirretroviral-naïve cohort. *HIV medicine* 2005, 6:114-121.
101. Hommes MJ, Romijn JA, Endert E, Eeftinck Schattenkerk JK, Sauerwein, HP. Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism* 1991, 40:651-656
102. Heijligenberg R, Romijn JA, Hommes MJ, Endert E, Eeftinck SJ, Sauerwein, HP. Non-insulin mediated glucose uptake in human immunodeficiency virus-infected men. *Clin Sci (Colch.)* 1993, 84:209-216.
103. Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, Fuhrer J, Gelato MC. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumour necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25:312-321.
104. Kino T, Chrousos G. AIDS-related insulin resistance and Lipodystrophy syndrome. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2003;3:111-7.
105. Cote H, Brumme Z, Craib K, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002; 346:811-820.

106. Hadigan C, Borgonha S, Rabe J, Young V, and Grinspoon S. Increased rates of lipolysis among human immunodeficiency virus-infected men receiving highly active antiretroviral therapy. *Metabolism* 2002 51:1143-1147.
107. Gan SK, Samaras K, Thompson CH, et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes*. 2002;51:3163-3169.
108. Tong Q, Sankale JL, Hadigan CM, et al. Regulation of Adiponectin in human immunodeficiency virus-infected patients:relationship to body composition and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1559-64
109. Lagathu C, Bastard JP, Auclair M, et al. Antiretroviral drugs with adverse effects on adipocyte lipid metabolism and survival alter the expression and secretion of proinflammatory cytokines and adiponectin in vitro. *Antivir Ther*. 2004;9:911-920.
110. Bastard JP, Caron M, Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1c in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet*. 2002;359:1026-1031.
111. Vittecoq D, Zucman D, Auperin I et al. Transient insulin-dependant diabetes mellitus in an HIV infected patient receiving didanosine. *AIDS* 1994;8:1351
112. Munshi M, Martin R, Fonseca V. Hyperosmolar non-ketotic diabetic syndrome following treatment of HIV infection with didanosine. *Diabetes Care* 1994; 17:316-17.
113. Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 1998;12:F167-F173.
114. Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1467-1475.
115. García Benayas T, Rendón AL, Rodríguez-Novoa, et al. Higher risk of hyperglycemia in HIV-infected patients treated with didanosine plus tenofovir. *Aids Res Hum retrovir* 2006, 22;4:333-337.
116. Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM, et al. Hrovat M, Farrar CT, Frontera W, Fitch K, Thomas BJ, Torriani M, Côté HC, Grinspoon SK. Effects of a nucleoside reverse transcriptase

inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Jun;292(6):E1666-73.

117. Blümer RM, van Vonderen MG, Sutinen J, Hassink E, Ackermans M, van Agtmael MA, Yki-Jarvinen H, Danner SA, Reiss P, Sauerwein HP. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008 Jan 11;22(2):227-36.

118. Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:229-36

119. Yarasheski KE, Tebas P, Sigmund C, Dagogo Jack S, Bohrer A, Turk J, Halban PA, et al. Insulin resistance in HIV protease inhibitor-associated diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 21:209-216

120. Moyle G. Metabolic issues associated with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45 Suppl 1:S19-26.

121. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles?. *J Infect Dis* 2004;189:1056-74

122. 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. *AIDS.* 2004;18:2137-2144.

123. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM et al. Comparison of once-daily Atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:1011-1019.

124. Kurowski M, Sterfeld T, Sawyer A, Hill A, Mocklinghoff C. Pharmacokinetic and tolerability profile of twice daily saquinavir hard gelatine capsules and saquinavir soft gelatine capsules boosted with ritonavir in healthy volunteers. *HIV Med* 2003;4:94-100.

125. Ault A: FDA warns of potential protease inhibitor link to hyperglycaemia. *Lancet* 1997, 349:1819

126. Eastone JA, Decker CF. New onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med* 1997, 127:947.
127. Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. Benign lipomatosis associated with protease inhibitors (letter). *Lancet* 1997, 350:1596.
128. Jiménez-Expósito MJ, Paul A, Laville A. Non activity of hepatic lipase during treatment with ritonavir. 6th European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV Infection. Hamburg, October 1997, abstract 733
129. Steen B. Haugaard, Ove Andersen, Ian Halsall, Johan Iversen, Charles Nicholas Hales and Stein Madsbad. Impaired proinsulin secretion before and during oral glucose stimulation in HIV-infected patients who display fat redistribution. *Metabolism*, July 2007, Vol.56, Issue 7:939-946
130. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Charles MA, Bennet PH. A two-step model for the development of non-insulin-dependent diabetes. *Am J Med* 1991, 90:229-235.
131. Heine RJ, Nijpels G, Mooy JM. New data on the rate of progression of impaired glucose tolerance to NIDDM and predicting factors. *Diabetes Med* 1996, 13: S12-S14.
132. Mykkänen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyörälä k, Laakso M. Serum proinsulin levels are disproportionately increased in elderly prediabetic subjects. *Diabetologica* 1995, 38:1176-1182
133. Dubé MP, Edmondson-Melançon H, Qian D, Aqeel R, Johnson DJ, Buchanan TA. Prospective evaluation of the effect of initiating indinavir-based therapy on insulin sensitivity and B-cell function in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:130-134.
134. Woerle HJ, Mariuz PR, Meyer C, et al. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes*. 2003;52:918-925.
135. Haugaard S, Andersen O, Storgaard H, Dela F. Insulin secretion in lipodystrophic HIV-infected patients is associated with high levels of nonglucose secretagogues and insulin resistance of beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E677-E685,2004.
136. Gatell J, Squires K, Piliero P, Sanne I, Wood R, Schnittman SM. Atazanavir (BMS-232632): absence of serum lipid changes after 48 weeks of treatment in treatment-naïve HIV-positive subjects (Trial AI424-007). *Antivir Ther*. 2001;6(suppl 4):49.

137. Caron M, Auclair M, Kornprobst M, Capeau J. Differential in vitro effects of indinavir, nelfinavir and amprenavir on cell differentiation, insulin sensitivity and apoptosis in an adapted adipose cell model: preventive impact of rosiglitazone. *Antivir Ther.* 2001;6(suppl 4):17.
138. Hruz PW, Murata H, Qiu H, Mueckler M. Indinavir induces acute and reversible insulin resistance in rats. *Diabetes.* 2002;51:937-942.
139. Sension M, Thiry A, Giordano M. Absence of insulin resistance through week 24 with atazanavir once-daily and efavirenz once-daily each with fixed-dose zidovudine plus lamivudine. *Antivir Ther.* 2002;7:L26.
140. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS.* 2001;15:F11-F18.
141. Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS.* 2002;16:F1-F8.
142. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS.* 2004;18:641-649.
143. Martínez E, Domingo P, Galindo MJ, et al. Risk of metabolic abnormalities in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy that contains lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2004;38:1017-23.
144. Jemsek J, Arathoon E, Arlotti M, Perez C, Sosa N, Pokrovskiy V, Thiry A, Soccodato M, Noor M, Giordano M. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine in antiretroviral naïve infected patients. *Clin Infect Dis* 2006; 42:273-80.
145. Wensing AM, Reedik M, Richter C, et al. Replacing ritonavir by nelfinavir or nelfinavir/saquinavir as part of highly active antiretroviral therapy leads to an improvement of triglyceride levels. *AIDS* 2001;15:2191-3
146. Dubé MP, Qian D, Edmondson-Melançon H, et al. Prospective, 48-week, intensive metabolic study of amprenavir-based therapy. *Clin Infect Dis.* 2002;35:475-481.
147. Dubé MP, Parker RA, Tebas P, et al. Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naïve subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. *AIDS* 2005, 19:1807-1818.

148. Dube M, Zackin R, Tebas P, et al. Prospective study of regional body composition in antiretroviral naïve subjects randomized to receive zidovudine+lamivudine or didanosine+stavudine combined with nelfinavir, efavirenz or both:A5005s, a study of ACTG 348. *Antivir Ther* 2002:L18
149. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS*. 2002;16:859-863.
150. Rudich A, Vanounou S, Riesenber K, et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir induces insulin resistance and increases basal lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*. 2001;50:1425-1431.
151. Ben-Romano R, Rudich A, Torok D et al. Agent and cell-type specificity in the induction of insulin resistance by HIV protease-inhibitors. *AIDS* 2003;17:23-32.
152. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000, 275: 20251-20254.
153. Nolte LA, Yarasheski KE, Kawanaka K, Fisher J, Le N, Holloszy JO. The HIV protease inhibitor indinavir decreases insulin- and contraction-stimulated glucose transport in skeletal muscle. *Diabetes*. 2001;50:1397-1401.
154. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 1999, 341:240-246
155. Mueckler M. Glucose transport and glucose homeostasis: new insights from transgenic mice. *News Physiol Sci* 1995, 10:22-29.
156. Schutt M, Meier M, Meyer M, et al. The HIV-1 protease inhibitor indinavir impairs insulin signalling in HepG2 hepatoma cells. *Diabetologia* 2000, 43:1145-1148.
157. Shahmanesh M, Das S, Stolinski M et al. Insulin resistance and apolipoprotein B kinetics: a comparison of protease inhibitor-, efavirenz-, or nevirapine- containing antiretroviral regimens. San Francisco: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11 2004; abstract 704.
158. Estrada V, G.P. de Villar N, Martínez Larrad MT, Gonzalez Lopez JL, Fernandez C, Serrano Ríos M. Long term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in

therapy for human immunodeficiency virus infected patients with lipoatrophy. *Clin Infect Dis* 2002, 35:69-76.

159. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003;348:2175-85.

160. Reynes J, Arasteh K, Clotet B, et al. TORO: ninety-six-week virologic and immunologic response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background of antiretrovirals. *AIDS Patient Care STDS*. 2007 Aug;21(8):533-43.

161. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J et al. Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *AIDS* 2002;16:2183-93.

162. Berhens GM, Boerner AR, Weber K, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1 infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002;110:1319-27.

163. Sutinen J, Hakkinen A, Westerbacka J, et al. Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated Lipodystrophy. *AIDS* 2002;16:2183-93.

164. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001; 15:1389-1398.

165. van der Walk M, Gisolf EH, Reiss P, Wit F, Japour A, Weverling GJ, and Danner SA on behalf of the Prometheus study group. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001, 15:847-855.

166. Mallon PWG, Miller J, Cooper D, et al. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003;17:971-979.

167. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: the Swiss Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31:50-55.

168. Miller J, Carr A, Emery S, et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003;4:293-301

169. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifirò G, et al. Redistribution of body fat in HIV infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13:465-472.
170. Galli M, Veglia F, Angarano G, et al. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations: women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:58-61.
171. Martinez E, Mocroft A, García Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1 patients treated with protease inhibitors: a prospective study. *Lancet* 2001; 357:592-598.
172. Heath KV, Hogg RS, Singer J, et al. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:440-7.
173. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. Fat distribution evaluation by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPCO study. *AIDS* 2000; 14:37-49.
174. Saves M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Peroné C, Basdevant A, Leport C, and Chene G. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 34:1396-1405, 2002.
175. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, and Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case control study. *Lancet* 361:726-735, 2003.
176. Haugaard SB, Andersen O, Hansen BR, Andersen UB, Volund A, Iversen J, Nielsen JO, Madsbad S. In nondiabetic, human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy, hepatic insulin extraction and posthepatic insulin clearance rate are decreased in proportion to insulin resistance. *Metabolism*. 2005 Feb;54(2):171-9
177. Hadigan C, Kamin D, Liebau J, Mazza S, Barrow S, Torriani M, Rubin R, Weise S, Fischman A, Grinspoon S. Depot-specific regulation of glucose uptake and insulin sensitivity in HIV-lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006 Feb;290(2):E289-98.
178. Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002 Jul;5(4):377-83.

179. Coppack SW, Jensen MD, Miles JM. In vivo regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Res* 1994, 35:177-193
180. Benthem L, Keizer K, Wiegman CH, et al. Excess portal venous long-chain fatty acids induce syndrome X via HPA axis and sympathetic activation. *Am J Physiol Endocrinol.Metab* 2000, 279:E1286-E1293.
181. Chen X, Iqbal N, Boden G. The effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis in normal subjects. *J Clin Invest* 1999, 103:365-372.
182. Barzilai N, Liu B-Q, Vugliun P, Cohen P, Wang J, Rossetti L. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999, 48:94-98.
183. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes* 1996, 20:291-302.
184. Schmitz-Peiffer C, Browne CL, Oakes ND et al.: Alterations in the expression and cellular localisation of protein Kinase C isoenzymes E and O are associated with insulin resistance in skeletal muscle of the high fat fed rat. *Diabetes* 1997, 46:169-178.
185. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newholme EA: The fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963, i:785-789.
186. Jenkins AB, Storlien LH, Chisholm DL, Kraegen EW: Effects of nonesterified fatty acid availability on tissue-specific glucose utilisation in rats in vivo. *J Clin Invest* 1988, 82:293-299
187. Bisschop PH, de Metz J, Ackermans MT, et al. Dietary fat content alters insulin-mediated glucose metabolism in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2001, 73:554-559.
188. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000. 106(2):171-6.
189. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, Goodyear LJ, Kraegen EW, White MF, Shulman GI. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes.* 1999. 48(6):1270-4
190. Kosmiski LA, Kuritzkes DR, Lichtenstein KA, et al. Fat distribution and metabolic changes are strongly correlated and energy expenditure is increased in the HIV lipodystrophy syndrome. *AIDS.* 2001;15:1993-2000.

191. Moon YA, Lee JJ, Park SW, Ahn YH, Kim KS. The roles of sterol regulatory element-binding proteins in the transactivation of the rat ATP citrate-lyase promoter. *J Biol Chem.* 2000 Sep 29;275(39):30280-6.
192. Klein S, Farook J, Wolfe RR, Stuart CA. Generalized lipodystrophy: in vivo evidence for hypermetabolism and insulin resistant lipid, glucose and amino acid kinetics. *Metabolism* 1992, 41: 893-896
193. Robbins DC, Horton ES, Tulp O, Sims EAH. Familial partial lipodystrophy: complications of the obesity in the non-obese?. *Metabolism* 1982, 31:445-452
194. Sweeney LL, Brennan AM, Mantzoros CS. The role of adipokines in relation to HIV lipodystrophy. *AIDS.* 2007 May 11;21(8):895-904
195. Mallon PW, Wand H, Law M, et al. Buffalo hump seen in HIV-associated lipodystrophy is associated with hyperinsulinemia but not dyslipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:156-162.
196. Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet* 1997, 350:1596
197. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. Buffalo hump in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998, 351:867-870
198. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999, 13:2494-2505.
199. Xu A, Yin S, Wong L, et al. Adiponectin ameliorates dyslipidemia induced by the human immunodeficiency virus protease inhibitor ritonavir in mice. *Endocrinology.* 2004;145:487-494.
200. Torriani M, Hadigan C, Jensen M, Grinspoon S. Psoas muscle attenuation measurement with computed tomography indicates intramuscular fat accumulation in patients with the HIV-lipodystrophy syndrome. *J Appl Physiol* 2003 95:1005-1010
201. Dowell P, Flexner C, Kwiterovich, Lane MD. Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors. *J Biol Chem* 2000; 275: 41325-41332.

202. Vernochet C, Azoulay A, Duval D, Guedj R, Ailhaud G, Dani C. Differential effect of HIV protease inhibitors on adipogenesis: intracellular ritonavir is not sufficient to inhibit differentiation. *AIDS* 2003, 17:2177-2180
203. Caron M, Auclair M, Sterlingot H, et al.. Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation. *AIDS* 2003, 17:2437-2444.
204. Zhang B, Mac Naul K, Szalkowski D et al. Inhibition of adipocytes differentiation by HIV protease inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:4274-4277.
205. Lenhard JM, Furfine ES, Jain RG et al. HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis in vitro. *Antiviral Res* 2000;47:121-9.
206. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50:1378-1388.
207. Otake K, Omoto S, Yamamoto T, et al. HIV-1 Nef protein in the nucleus influences adipogenesis as well as viral transcription through the peroxisome proliferator-activated receptors. *AIDS* 2004. 18:189-198.
208. Mukhopadhyay A, Wei B, Zullo SJ, Wood LV, Weiner H. In vitro evidence of inhibition of mitochondrial protease processing by HIV-1 protease inhibitors in yeast: a possible contribution to lipodystrophy syndrome. *Mitochondrion* 2002. 1(6):511-518.
209. Miserez AR, Muller PY, Spaniol V. Indinavir inhibits sterol-regulatory element-binding protein-1c-dependent lipoprotein lipase and fatty acid synthase gene activations. *AIDS*. 2002 Aug 16;16(12):1587-94.
210. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351:1881-83
211. van der Valk M, Allick G, Weverling G et al. Markedly diminished lipolysis and partial restoration of glucose metabolism, without changes in fat distribution after extended discontinuation of protease inhibitors in severe lipodystrophic human immunodeficient virus-1 infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(7):3554-3560.

212. Brown TT, Li K, Cole SR, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2005; 19: 1375-1383.
213. Shlay JC, Visnegarwala F, Bartsch G, et al. Body composition and metabolic changes in antiretroviral-naïve patients randomized to didanosine and stavudine vs. abacavir and lamivudine. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:147-155.
214. Van der Walk M, Gisolf EH, Reiss P, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:847-855.
215. Mallal S, John M, Moore C, James R and Mc Kinnon E. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000, 14:1309-1316.
216. Kakuda TN, Brundage R, Anderson P, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated mitochondrial toxicity as an etiology for lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13: 2311-2312.
217. Brinkman K, Smeitink J, Fomijn J, et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354:1112-1115
218. Nolan D, Mallal S. Thymidine analogue-sparing highly active antiretroviral therapy (HAART). *J HIV Ther.* 2003;8:2-6.
219. Carr A, Workman C, Smith D, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002; 27; 288:207-215
220. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13:1659-1667.
221. Nolan D, James I, Mc Kinnon E, et al. Effect of stavudine, zidovudine and HIV protease inhibitor therapy on subcutaneous leg fat wasting in HIV-infected males: a longitudinal study. *Antivir Ther* 2002;7:L18.
222. Jemsek J, Arathoon E, Ariotti M, et al. Atazanavir and efavirenz have similar effects on body fat distribution in antiretroviral-naïve patients when combined with fixed dose zidovudine

and lamivudine:48 week results from the metabolic substudy of BMS A1424-034. *Antivir Ther* 2003;8:L15

223. Podzamcer D, Ferrer E, Sánchez P, et al. Toxicity and efficacy of 3TC/EFV associated with stavudine or abacavir in antiretroviral-naïve patients: 48-week results of a randomized open and multicenter trial (ABCDE Study). Paper presented at:11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11,2003;San Francisco, CA.

224. Gallant J, Staszewski S, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of Tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191-201.

225. Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann R, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:237-244.

226. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1 infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS* 2002; 16: 2447-2454.

227. Lichtenstein KA, Delaney K, Armon C, et al. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1 infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:48-56.

228. Galli M, Ridolfo A, Fulvio A, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor naïve HIV-1 infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:21-31.

229. Brinkman K, ter Hofstede H, Burger D, et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as a common pathway. *AIDS* 1998;12:1735-44.

230. Blanco F, García Benayas T, Jose de la Cruz J et al. First line therapy and mitochondrial damage: different nucleosides, different findings. *HIV Clin Trials* 2003;4:11-19.

231. Cossarizza A, Moyle G. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. *AIDS* 2004; 18:137-151.

232. Montaner J, Cote H, Harris M, et al. Mitochondrial toxicity in the era of HAART: evaluating venous lactate and peripheral blood mitochondrial DNA in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34 (Suppl 1):S85-S90.

233. Walker UA, Bäuerle J, Laguno M, et al. Antiretroviral therapy with didanosine, stavudine and zalcitabine is associated with depletion of mitochondrial function. *Antivir Ther*, 2003;8:L15
234. Pace CS, Martin AM, Hammond EL, Mamotte CD, Nolan DA, Mallal SA. Mitochondrial proliferation, DNA depletion and adipocyte differentiation in subcutaneous adipose tissue of HIV-positive HAART recipients. *Antivir Ther* 2003;8:323-31.
235. Roche R, Poizat- Martin I, Yazidi CM et al. Effects of antiretroviral drug combinations on the differentiation of adipocytes. *AIDS* 1002;16:13-20.
236. Reiss P, Casula M, de Ronde A, Weverling G, Goudsmit J, Lange JM. Greater and more rapid depletion of mitochondrial DNA in blood of patients treated with dual (zidovudine+didanosine or zidovudine+zalcitabine) vs. single (zidovudine) nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *HIV Med* 2004;5:11-4.
237. Nolan D, Hammond E, Martin A, et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS* 2003;17:1329-38.
238. Mallon, Unemori. In vivo NRTI alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of depletion of mitochondrial DNA. *J Inf Dis* 2005 May 15;191(10):1686-96.
239. Saint Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13:2188-2189.
240. Wohl DA, Pilcher CD, Evans S et al. Absence of sustained hiperlactatemia in HIV-infected patients with risk factors for mitochondrial toxicity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:274-278.
241. Martin A, Smith D, Carr A, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a Thymidine analogue to abacavir: the MITOX extension study. *AIDS* 2004;18:1029-1036.
242. John M, McKinnon E, James I, et al. Randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:22-28.

243. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Gatell J, Horban A, Clotet B, Staszewski S, van Eeden A, Clumeck N, Moroni M, Pavia AT, Schmidt RE, Gonzalez-Lahoz J, Montaner J, Antunes F, Gulick R, Banhegyi D, van der Valk M, Reiss P, van Weert L, van Leth F, Johnson VA, Sommadossi JP, Lange JM. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2003 May 2;17(7):987-99.
244. Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS*. 1999;13:805-810.
245. Walli RK, Michl GM, Bogner JR, Goebel FD. Improvement of HAART-associated insulin resistance and dyslipidemia after replacement of protease inhibitors with abacavir. *Eur J Med Res*. 2001;6:413-421.
246. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, et al. Switching to nevirapine decreases insulin levels but does not improve subcutaneous adipocyte apoptosis in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *J Infect Dis*. 2001;184:1197-1201.
247. Martínez E, García-Viejo MA, Blanco JL, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1266-1273.
248. Carr A, Hudson J, Chuah J, et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *AIDS* 2001, 15:1811-1822.
249. Fisac C, Fumero E, Crespo M, Roson B et al, Metabolic benefits 24 month after replacing a protease inhibitor with Abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005, 19:917-925.
250. Haubrich R, Riddler S, DiRienzo G, et al. Metabolic outcomes of ACTG 5142: A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection [Abstract 38]. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, 2007.
251. Gougeon ML, Penicaud L, Fromenty B, et al. Adipocytes targets and actors in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy and metabolic alterations. *Antivir Ther*. 2004;9:161-177.

252. Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med.* 2002;346:570–578.
253. Riddle TM, Fichtenbaum CJ, Hui DY. Leptin replacement therapy but not dietary polyunsaturated fatty acid alleviates HIV protease inhibitor-induced dyslipidemia and lipodystrophy in mice. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;33:564–570.
254. Mynarcik DC, Combs T, McNurlan MA, et al. Adiponectin and leptin levels in HIV-infected subjects with insulin resistance and body fat redistribution. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31:514–520.
255. Grinspoon S, Askari H, Landt M, et al. Effects of fasting and glucose infusion on basal and overnight leptin concentrations in normal-weight women. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:1352–1356.
256. Mueller WM, Gregoire FM, Stanhope KL, et al. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology.* 1998;139:551–558.
257. Paul W Hruz. Molecular Mechanisms for Altered Glucose Homeostasis in HIV Infection. *Am J Infect Dis.* 2006; 2(3): 187–192.
258. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:84–89.
259. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem.* 2002;277:25863-25866.
260. Pischon T, Girman G, Hotamisligil G et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730-7
261. Gonzalez-Sanchez JL, Zabena CA, Martinez-Larrad MT, Fernandez-Perez C, Perez-Barba M, Laakso M, Serrano-Rios M. An SNP in the adiponectin gene is associated with decreased serum adiponectin levels and risk for impaired glucose tolerance. *Obes Res.* 2005 May;13(5):807-12.
262. Addy CL, Gavrilu A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:627-636.

263. Sutinen J, Korsheninnikova E, Funahashi T, Matsuzawa Y, Nyman T, Yki-Jarvinen H. Circulating concentration of adiponectin and its expression in subcutaneous adipose tissue in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1907-1910.
264. Vigouroux C, Maachi M, Nguyen TH, et al. Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003;17:1503–1511.
265. Tong Q, Sankale JL, Hadigan CM, et al. Direct regulation of adiponectin by HIV and its link to lipodystrophy. *Antivir Ther.* 2002;7:L22.
266. Lee GA, Mafong DD, Noor MA, et al. HIV protease inhibitors increase adiponectin levels in HIV-negative men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36:645–647.
267. Skankar SS, Degawa-Yamauchi M, Considine RV, Steinberg HO, Dube MP. Indinavir associated endothelial dysfunction is associated with increased plasma Adiponectin levels. *Antiviral Ther* 2003,8:L5.
268. Duong M, Petit J, Piroth L, Grappin M, Buisson M, Chavanet P, et al. Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV–hepatitis C co-infected patients undergoing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27:245–250.
269. Visnegarwala F, Chen L, Raghavan S, Tedaldi E. Prevalence of diabetes mellitus and dyslipidemia among antiretroviral naïve patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and HIV-1 compared to patients without co-infection. *J Infect Dis.* 2005;50:331-337.
270. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, Afdhal NH, Mirel L, Moore RD, Thomas DL Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS.* 2005;19:585-92.
271. Hadigan C, Chung R, Murray G, Purkis D, Grinspoon S. Hepatitis B and C co-infection and alanine aminotransferase are associated with increased insulin resistance and diabetes in patients with fat redistribution. *Antivir Ther.* 2002;7:L24.
272. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, et al. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831-837

273. Sulkowski MS. Hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *Curr Infect Dis Resp* 2001;3:469-476.
274. Gonzalez-Garcia JJ, Mahillo B, Hernandez S, Pacheco R, Diz S, Garcia P, Esteban H, Arribas JR, Quereda C, Rubio R, Diez J, Moreno S, Vazquez-Rodriguez JJ. [Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study.] *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Jun-Jul;23(6):340-8.
275. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-569.
276. Dietrich D. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: clinical issues in coinfection. *Am J Med* 1999;107(Suppl):S79-84.
277. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-8
278. Piroth L, Duong M, Quantin C, et al. Does hepatitis C virus coinfection accelerate clinical and immunological evolution of HIV infected patients? *AIDS* 1998;12:381-8.
279. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, et al. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Ann Intern Med* 2000;160:2050-2056.
280. De Larrañaga GF, Perés Wingeyer SDA, Puga LM, et al. Relationship between hepatitis C virus (HCV) and insulin resistance, endothelial perturbation, and platelet activation in HIV-HCV-coinfecting patients under highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006, 25:98-103-
281. Howard A, Klein RS, Schoenbaum EE. Association of hepatitis C infection and antiretroviral use with diabetes mellitus in drug users. *Clin Infect Dis* 2003;36:1318-23
282. Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1999;29:328-333
283. Mehta SH, Bracanti FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592-599.

284. Konrad T, Zeuzem S, Vicini P, et al. Evaluation of factores controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon alpha. *Eur J Clin Invest* 2000;30(2):111-121.
285. Mehta SH, Strathdee SA, Thomas DL. Association between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus. *Epidemil Rev* 2001;23:302-312
286. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, et al. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol.* 1994;21:1135-1139.
287. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology.* 2003;125:1695-1704.
288. Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2005;42:41-46.
289. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus and alcohol. *Hepatology* 2002; 36:729-736.
290. Ong JP, Younossi ZM, Speer C. et al. Chronic hepatitis C and superimposed non-alcoholic fatty liver disease. *Liver* 2001;21:266-271
291. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;35:279-283
292. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independet predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic etasohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362
293. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100
294. Konrad T, Zeuzem S, Toffolo G, et al. Severity of HCV-induced liver damage Alters glucose homeostasis in noncirrhotic patients with chronic HCV infection. *Digestion* 2000;62:52-59.
295. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology.* 2001 Jun;33(6):1358-64.

296. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004;126:586-597.
297. Patton HM, Patel K, Behling C, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;40:484-490.
298. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003;52:288-292
299. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-1219.
300. Maeno T, Okumura A, Ishikawa A et al. Mechanisms of increased insulin resistance in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1358-1363.
301. Merchante N, Macías J, Ramayo E, et al. Insulin resistance is not associated with liver fibrosis progression in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Viral Hepat*, 2006,13,449-456.
302. Loulergue P, Callard P, Bonnard P, Pialoux G. Hepatic Steatosis as an Emerging Cause of Cirrhosis in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Jul 1;45(3):365.
303. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30(4):1059-65
304. Custro N, Caroccio A, Ganci A, et al. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab* 2001;27(4Pt1):476-81.
305. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, et al. Increased risk of type 2 diabetes in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* 2000;75(4):355-9
306. Garrido Serrano A, Guerrero Igea FJ, Lepe Jiménez JA, et al. Hepatitis C virus infection, increased serum ferritin and hyperinsulinemia. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93(10):639-48
307. Rubbia Brandt L, Quadri R, Abid K, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genome 3. *J Hepatol* 2000;33:106-15

308. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression:a potential mechanism involved in progression to fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001;34:738-44
309. Delgado Borrego A, Casson D, Schoenfeld D, et al. Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:703-710
310. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H et al. Hepatitis C virus infection and diabetes:direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004;126:840-848
311. Sud A, Hui JM, Farrell GC, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004;39:1239-1247.
312. Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells:differential effects on signal transduction pathways. *Hepatology* 1999;29:1473-1751
313. D' Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1509-1515.
314. Macías J, Castellano V, Merchante N, et al. Effect of antirretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS* 2004;18:767-774
315. Martinez Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfectd with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;36:491-498
316. Benhamou Y, Martino V, Bochet M, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-coinfectd patients:impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:283-287.
317. Mohsen AH, Easterbrook OJ, Taylor C et al. Impact of the human immunodeficiency virus infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003;52:1035-1040.

318. Tural C, Fuster D, Tor J, et al. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. *J Viral Hepat* 2003;10:118-125.
319. Monto A, Kakar S, Dove L, et al. Contributions to hepatic fibrosis in HIV/HCV coinfecting and HCV mono-infected patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1509-1515
320. Fartoux L, Pujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, and Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut*. 2005;54:1003-1008.
321. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9
322. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35(2):373-9
323. Maserati R, Villani P, Seminari E, et al. High plasma levels of nelfinavir and efavirenz in two HIV-positive patients with hepatic disease. *AIDS*. 1999;13:870-871.
324. Veronese L, Rautureau J, Sadler BM, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type-1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:821-826.
325. González Sánchez JL, Serrano Ríos M, Fernández Pérez C, Laakso M, Martínez Larrad MT. Effect of the Pro12Ala polymorphism on the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *Eur J Endocrinol* 2002;147:495-501.
326. Estrada V, Zabena C, MT Martínez Larrad, Rubio R, Fernández Guerreño ML, Téllez MJ, Vergas J, Fuster M, González Sánchez JL, Calatrava MJ, Serrano Ríos M. The Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gene gamma-2 (PPAR gamma-2) is associated with increased insulin sensitivity in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. 11th European AIDS Conference/EACS-October 24-27, 2007, Madrid. PS 5/2
327. Cuervo Pinto R, Corbatón A, Serrano Ríos M. Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y aterogénesis. *Protocolos de Síndrome Metabólico cap. 1. Soc. esp. Med. Int.*

328. Huldán T et al. Hemochromatosis gene polymorphisms, mitochondrial haplogroups and peripheral lipodystrophy during antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 197; 858-866, 2008.
329. Dever LL, Oruwari PA, Figueroa WE, O'Donovan CA, Eng RH. Hyperglycaemia associated with protease inhibitors in an urban HIV-infected minority patient population. *Ann Pharmacother* 2000, 34:580-584.
330. Lister RK, Youle M, Nair DR, Winder AF, Rustin MH. Latent dysbetalipoproteinaemia precipitated by HIV protease inhibitors. *Lancet* 1999, 353:1678.
331. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-1350.
332. Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, et al. Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):S47-S54.
333. Foy CG, Bell RA, Farmer DF, Goff DC Jr, Wagenknecht LE. Smoking and incidence of diabetes among U.S. adults: findings from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2005 Oct;28(10):2501-7.
334. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006 May;23(5):469-80. Review.
335. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*, 28:412-419, 1985
336. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population. *Med Clin (Barc)*. 2001 Nov 3;117(14):530-3.
337. Aboud M., Elgalib A, Kulasegaram R, Insulin resistance and HIV infection: a review. *Int J Clin Pract*, Mar 2007, 61, 3, 463-472.
338. Boffito M, Collot-Teixeria S, De Lorenzo F, et al. Plasma exposure of 100 mg once (OD) and twice daily (BID) decreases HDL and CD36 expression but only BID dosing increases triglycerides: potential effect of ritonavir on cardiovascular disease. Program and abstracts of

the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 930.

339. Kosmiski L, Bacchetti P, Kotler D et al. Relationship of fat distribution with adipokines in HIV infection. *J Clin Endocrin Metab* 2007 Oct; doi:10.1210/jc.2007-1155

340. Lihn As, Richelsen B, Pedersen SB, et al. Increased expresión of TNF alfa, IL6, and IL8 in HALS:implications for reduced adiponectin expresión and plasma levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Nov; 285(5):E1072-80

341. Kosmiski L, Kuritzkes D, Lichtenstein K, Eckel R. Adipocyte-derived hormona levels in HIV lipodystrophy. *Antivir Ther* 2003 Feb; 8(1):9-15

342. Jan V, Cervera P, Bastard JP, et al. Altered fat differentiation and adipocytokine expresión are inter-related and linked to morphological changes and insulin resistance in HIV-1 infected lipodystrophic patients. *Antivir Ther* 2004 Aug; 9(4):555-64.

343. Sankalé JL, Tong Q, Hadigan CM, et al. Regulation of adiponectin in adipocytes upon exposure to HIV-1. *HIV med*.2006 May;7(4):268-74.

344. Lagathu C, Kim M, Maachi M, Vigouroux C.et al. HIV antirretroviral treatment alters adipokine expresión and insulin sensitivity of adipose tissue in vitro and in vivo. *Biochimie* 2005 Jan;87(1):65-71.

345. Lindegaard B, Keller P, Bruunsgaard H, Gerstoft J, Pedersen BK. Low plasma level of adiponectin is associated with stavudine treatment and lipodystrophy in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 2004 Feb;135(2):273-9.

346. Leszczyszyn-Pynka M, Pynka S, Boron Kaczmarska A, et al. Serum leptin and adiponectin concentrations in patients infected with human immunodeficiency virus type-1 on antirretroviral therapy. *Edokrynol PI* 2005 Jan-Feb; 56(1):19-24.

347. Lagathu C, Eustace B, Prot M, et al. Some antiretrovirals increase oxidative stress and alter chemokine, cytokine or adiponectin production in human adipocytes and macrophages. *Antivir Ther* 2007;12(4):489-500

348. Baril JG, Junod P, LeBlanc R, et al. HIV-associated lipodystrophy syndrome : A review of clinical aspects. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005. July/August Vol 16 N°4.

349. Zylbeberg H, Nalpas B, Pol S, et al. Is there a relationship between hepatitis C virus infection and antiretroviral associated lipoatrophy? *AIDS* 2000; 14:2005.
350. Squillace N, Lapadula G, Torti C, et al. Hepatitis C virus antibody-positive patients with HIV infection have a high risk of insulin resistance: a cross-sectional study. *HIV Med* 2008 Mar;9(3):151-9. Epub 2008 Jan 23.
351. Piche T, Schneider S, Tran A, et al. Resting energy expenditure in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 33:623-7.
352. Kishihara Y, Hayashi J, Yoshimura E, et al. IL-1 beta and TNF- alpha produced by peripheral blood mononuclear cells before and during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1996; 41:315-21.
353. Zylbeberg H, Romaniol C, Pol S, et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. *J Hepatol* 1999;30:185-91.
354. Fabris C, Federico E, Soardo G, et al. Blood lipids of patients with chronic hepatitis: differences related to viral etiology. *Clin Chim Acta* 1997; 261:159-65.
355. Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A et al. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2003 Jul; 21(7):1377-82
356. May M, Sterne JA, Shipley M, et al. A coronary heart disease risk model for predicting the effect of potent antiretroviral therapy in HIV-1 infected men. *Int J Epidemiol.* 2007 Dec; 36(6):1309-18
357. Tsiodras S, Mantzoros C. Leptin and adiponectin in the HIV associated metabolic syndrome : physiologic and therapeutic implications. *Am J Infect Dis* 2006; 2(3): 141-152.
358. Zein N, Abdulkarim A, Wiesner R, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000;32:209-17.