

Alteraciones Metabólicas, Terapia Antirretroviral y Enfermedad Cardiovascular en Adultos Mayores Portadores de VIH

Andréa Sebben Kramer², Alexandre Ramos Lazzarotto³, Eduardo Sprinz¹, Waldomiro Carlos Manfro^{1,2}

Hospital de Clínicas de Porto Alegre¹; Universidade Federal do Rio Grande do Sul²; Centro Universitário Feevale³, Porto Alegre, RS - Brasil

Resumen

Uno de los fenómenos más actuales del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es el surgimiento de una nueva población vulnerable: los adultos mayores. Uno de los factores responsables de este incremento es el desarrollo de la terapia antirretroviral combinada (TARV), que ha proporcionado una mejor calidad y expectativa de vida del portador de VIH. Sin embargo, la TARV está asociada a efectos adversos como dislipidemia, diabetes melito y resistencia a la insulina, los que se constituyen como factores de enfermedad para riesgo cardiovascular. Con el impacto de la TARV en el metabolismo glucídico y lipídico, surgieron muchos estudios asociando la infección por el riesgo y la enfermedad cardiovascular, así como, sus factores de VIH y la utilización de la TARV, sin embargo, pocos de ellos relatan sobre la cardiotoxicidad de esta terapia en adultos mayores. Este artículo tiene por objeto revisar las principales alteraciones metabólicas causadas por el uso de la terapia antirretroviral y su impacto en el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares en los adultos mayores portadores de VIH.

Introducción

El Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana (SIDA), ocasionado por la infección Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), se identificó en los principios de la década de 1980¹, y se la consideró durante algunos años como específica de varones que hacían sexo con varones, profesionales del sexo y usuarios de drogas. Uno de los fenómenos más actuales del síndrome es el surgimiento de una nueva población vulnerable: los adultos mayores (la Organización de las Naciones Unidas (ONU) define como adulto mayor a los individuos con edad superior a 60 años en los países en desarrollo, y 65 años en los países desarrollados²).

Según datos del Ministerio de la Salud³, el primer caso notificado de SIDA en personas con más de 60 años ocurrió en el año de 1984 y de los 474.273 casos de SIDA notificados

hasta junio de 2007, 11.110 son en adultos mayores. De estos, 7.408 casos ocurren en el sexo masculino y 3.702, en el sexo femenino⁴. En el Estado del Río Grande del Sur, la notificación para este grupo de edad es de 883 casos hasta enero de 2008⁵.

En la década de 1980, la principal forma de transmisión del VIH en este grupo de edad era por medio de transfusión sanguínea, sin embargo, actualmente, la forma más común de contagio es por el contacto sexual, especialmente por la transmisión heterosexual⁶. Este cambio en el modo de transmisión del virus ocurre en razón del avance de la medicina y de la industria farmacéutica, que viene proporcionado al adulto mayor el prolongamiento de su vida sexual activa⁷.

Un factor agravante para el diagnóstico de VIH en individuos de la tercera edad es la similitud existente entre las enfermedades oportunistas, que frecuentemente afectan a los portadores de VIH, con las enfermedades que acometen a los adultos mayores y, por lo tanto, presentan índices de prueba para el VIH menores que los adultos jóvenes⁸. El-Sadr, Gettler⁹ investigaron la prevalencia del no-diagnóstico de la infección por el VIH entre personas con más de 60 años que fallecieron en la institución del estudio y que no presentaban historia previa de infección por el VIH; de las 257 muestras analizadas, el 5% (13) contenían anticuerpos para VIH, aunque estos 13 pacientes no hayan fallecido en razón de esta infección.

Perez, Moore¹⁰ evaluaron las tasas de edad en 253 portadores de VIH con mortalidad ≥ 50 años y 535 jóvenes, también portadores. Los adultos mayores que no recibían terapia antirretroviral presentaron una razón de ventajas para muerte dos veces mayor (HR=2,4; IC (95%): 1,4-3,9) que los jóvenes. Tras el inicio de la terapia antirretroviral, los adultos mayores portadores de VIH presentaron una reducción del 72% en la mortalidad (ajustado para variables confundidoras) y, tras tres meses, no hubo diferencias estadística y clínicamente significativas en las tasas de supervivencia entre jóvenes y adultos mayores.

El desarrollo de la terapia antirretroviral combinada (TARV) (tab. 1), a partir de 1996, proporcionó la mejoría en el pronóstico y en la calidad y expectativa de vida de los portadores del VIH; sin embargo, factores como la posibilidad del desarrollo de resistencia viral a los medicamentos, la potencial toxicidad de los fármacos en el promedio y a largo plazos y la necesidad de adhesión a la TARV permanecen como principales obstáculos a su éxito. Su prescripción se debe individualizar, siguiendo criterios como eficacia, durabilidad y tolerabilidad¹¹⁻¹⁸.

Aunque asociada a la mejora de la calidad de vida de los portadores del VIH, la TARV trajo alteraciones en las

Palabras clave

Adulto mayor, VIH/SIDA, enfermedades cardiovasculares, dislipidemias, terapia antirretroviral altamente activa, metabolismo de los lípidos.

Correspondencia: Andréa Sebben Kramer •

Rua Balduino Weber, 318, Jardim das Acácias, 93.048-160, São Leopoldo, RS - Brasil

E-mail: deiakramer@gmail.com

Artículo recibido el 14/10/08; revisado recibido el 23/11/08;

aceptado el 26/11/08.

Tabla 1 – Fármacos que se utilizan actualmente en la terapia antirretroviral (TARV) combinada con su mecanismo de acción y principales efectos adversos

Clase	Nombre genérico	Mecanismos de acción	Efectos adversos
Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósidos (ITRN)	Abacavir (ABC), Didanosina (ddl), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC), Zidovudina (AZT) Tenofovir (TDF)*	Impiden la infección aguda de las células, ya que actúan sobre la transcriptasa reversa, impidiendo que el RNA viral se transforme en DNA complementario	toxicidad mitocondrial; toxicidad hepática, lipoatrofia, anemia, miopatía, neuropatía periférica, pancreatite
Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No-Análogos de Nucleósidos (ITRNN)	Efavirenz (EFZ), Nevirapina (NVP), delavirdina		Elevación de las enzimas hepáticas, dislipidemia, exantema y síndrome de Stevens-Johnson.
Inhibidor de Proteasa	Fosamprenavir (FPV), Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Indinavir (IDV), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV)	Actúan impidiendo la clivaje de la proteasa del polipéptido precursor viral y bloquea la maduración del virus	Toxicidad metabólica; lipodistrofia, dislipidemia, hiperglicemia, resistencia a insulina, diabetes, intolerancia gastrointestinal, toxicidad hepática
Inhibidores de la entrada del VIH		Impiden la entrada del material genético viral por su acción en el mismo local de la entrada del VIH en la célula que expresa receptor CD4	Reacciones de Hipersensibilidad, principalmente local, o, más raramente sistémica
Inhibidor de fusión	Enfuvirtida (T-20)		

*análogo de nucleótido.

manifestaciones cardiovasculares¹⁹, ya que es creciente el número de casos de síndromes coronarios y eventos vasculares periféricos relacionados tanto al aumento de la supervivencia de los pacientes en cuanto a la toxicidad de la terapia²⁰⁻²¹. La TARV y especialmente la clase de los inhibidores de proteasa vienen siendo asociados la dislipidemia, resistencia a insulina y diabetes melitos, que se constituyen como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular²²⁻²³; y, según algunos autores, la utilización de esta clase de fármacos corresponde al 60% de las alteraciones metabólicas citadas²⁴⁻²⁷.

Con el impacto de la TARV en el metabolismo glucídico y lipídico, surgieron muchos estudios asociando la infección por el VIH y la enfermedad cardiovascular, así como, sus factores de riesgo y la utilización de la TARV, sin embargo, pocos de ellos relatan sobre la cardiotoxicidad de esta Terapia en adultos mayores. Los adultos mayores presentan una respuesta inmunológica más lenta a la TARV y un riesgo mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular por la combinación envejecimiento, infección por el VIH y TARV²⁸. El objetivo de este artículo es revisar las principales alteraciones metabólicas causadas por el uso de la terapia antirretroviral y su impacto en el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares en los adultos mayores portadores de VIH.

Alteraciones metabólicas en los portadores de VIH

Alteraciones en el metabolismo lipídico

La dislipidemia asociada a la TARV se caracteriza por el aumento en los niveles de VLDL (mayor transportador de Triglicéridos), LDL, Lipoproteína (a) y reducción del HDL²⁹. En individuos no-portadores del VIH, la acumulación en el plasma de estas sustancias está siendo asociada al desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones, como infarto del miocardio y enfermedad vascular periférica³⁰⁻³².

El mecanismo responsable de la inducción de la dislipidemia en portadores del VIH todavía no está completamente elucidado. Todavía no está establecido si la dislipidemia ocurre por un efecto directo de la TARV o si es resultado de la interacción entre diversos factores, como el tratamiento antirretroviral, la predisposición genética, factores ambientales como dieta y ejercicio físico o otros factores como la respuesta del hospedero a la infección por el VIH³³.

Carr et al.³⁴ propusieron una teoría basada en la homología entre el sitio catalítico de la proteasa del VIH (donde ocurre la unión de los inhibidores de proteasa) y proteínas implicadas en el metabolismo lipídico: CRBP-1 (*Cytoplasmic Retinoic-Acid Binding Protein Type 1*) y LRP (*Low Density Lipoprotein-Related Protein*). De ese modo, los inhibidores de proteasa inhiben etapas importantes del metabolismo humano, ya que inhiben la acción de la CRBP-1 y se unen la LRP, resultando en hiperlipidemia. En razón de la ocupación del sitio de la CRBP-1, los inhibidores de proteasa determinarían una interrupción en la metabolización del ácido retinoico y menor actividad de la PPAR- γ (*Peroxisome-proliferator-activated receptor type gamma*). Este es importante para la diferenciación de los adipocitos y en la apoptosis de estas células, además de mejorar la sensibilidad periférica a la insulina. Estos fenómenos conducen a la hiperlipidemia por reducción del almacenamiento periférico y aumento de la liberación de lípidos en la corriente sanguínea^{19,35-37}.

La inhibición de la LRP implica menor captación de triglicéridos por el hígado y menor clivaje de estos ácidos grasos y glicerol, que debería ocurrir por actividad del complejo LRP-LPL (lipasa lipoproteica)³⁴. Esta hipertrigliceridemia sería la responsable del aumento de la resistencia a la insulina, la que puede culminar en diabetes melito del tipo II³⁸⁻⁴⁰.

La frecuencia de las dislipidemias difiere según el tipo de medicamento utilizado por el paciente. Calza et al.⁴¹ siguieron durante el período del 1998 a 2000, a 212 pacientes con proteasa que iniciaron tratamiento con inhibidores de VIH para

evaluar la incidencia de hiperlipidemia y sus eventos clínicos adversos. Tras un año de seguimiento, el tratamiento con inhibidores de proteasa causó el aumento estadísticamente significativo de los niveles de triglicéridos ($p < 0,005$) y de LDL colesterol ($p < 0,05$), y la incidencia de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia fue, respectivamente, el 38,2% y el 25%. La incidencia del aumento de proteasa fue significativamente mayor en los pacientes tratados con ritonavir (66,6%) o lopinavir/ritonavir (60,7%) cuando comparados con otros inhibidores de Triglicéridos ($p < 0,04$) y no hubo ninguno evento clínico adverso relacionado con la hiperlipidemia.

Alteraciones en el metabolismo glucolítico

La prevalencia de resistencia a la insulina, intolerancia a glucosa y diabetes viene aumentando significativamente tras la introducción de la TARV. El cuadro clínico de diabetes melito del tipo 2 y resistencia a insulina viene siendo relatado del 8% al 10% de los casos^{42,43}, y el estado de hiperglicemia con o sin diabetes melito ocurre en cerca del 3% al 17% de los pacientes que reciben TARV⁴⁴. La elucidación de los factores que están implicados en el proceso de alteraciones en la homeostasis de la glucosa, especialmente resistencia a la insulina, todavía permanece como un gran desafío para la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Entre los usuarios de inhibidores de la proteasa se viene observando una mayor ocurrencia de resistencia a la insulina sin el desarrollo de diabetes melito⁴⁵. El tratamiento de individuos no infectados por el VIH con indinavir (inhibidor de proteasa) durante cuatro semanas promovió un incremento en los niveles de glucosa y una reducción del 20% en la sensibilidad a la insulina⁴⁶. Schwarz et al.⁴⁷ también evidenciaron una reducción del 17% en la sensibilidad a la insulina, con aumento de la producción de glucosa y glucogenolisis, evidenciando que el indinavir induce la resistencia a la insulina periférica y aumenta la producción de glucosa endógena. Se resalta que este estado puede estar asociado a la infección por el VIH, probablemente por acción directa del virus en la función de las células betapancreáticas o en el mecanismo de acción de la insulina⁴⁸.

Behrens et al.⁴⁹ siguieron a 38 pacientes VIH positivos, en terapia con inhibidores de proteasa (IP), y 17 en inicio del uso de ésta, utilizando la prueba oral de tolerancia a la glucosa. Dieciocho (46%) pacientes en tratamiento presentaron intolerancia a la glucosa y cinco (13%), diabetes, mientras que en el grupo en inicio de terapia solamente cuatro (24%) presentaron intolerancia a la glucosa y ninguno diabetes. En este mismo estudio, las concentraciones de insulina, pro insulina y péptido-C en ayuno y tras la ingesta de glucosa oral estaban aumentadas en el grupo en tratamiento, sugiriendo una disfunción de las células betapancreáticas, además de resistencia a la insulina periférica.

El mecanismo de inducción de resistencia a la insulina por los inhibidores de la proteasa se puede explicar por tres hipótesis, las que no se excluyen: la inhibición de la actividad de los transportadores de glucosa (GLUT1 y GLUT4) en la membrana plasmática, inhibición de la diferenciación de pre adipocito en adipocito e inducción de la apoptosis del adipocito maduro⁵⁰⁻⁵². Hruz et al.⁵¹ y Murata et al.⁵² sugieren

que uno de los principales mecanismos responsables de la inducción de resistencia a la insulina por los inhibidores de proteasa es la inhibición del transportador de glucosa GLUT4. Los inhibidores de proteasa disminuyen selectiva y potencialmente la actividad del transportador de glucosa GLUT4 sin afectar los eventos de señalización de la insulina o la translocación del GLUT4⁵³. Como el transporte de glucosa es uno de los pasos limitantes para la eliminación de la glucosa, el efecto inhibitorio de los IP en la GLUT4 causa la resistencia a la insulina en individuos VIH positivos que utilizan esta clase de fármacos. Algunos de éstos pueden desarrollar DM debido a la falla en las células betapancreáticas para compensar esta resistencia.

Los posibles mecanismos responsables de la inducción de resistencia a la insulina en pacientes VIH positivos con el uso de inhibidores de proteasa están detallados en la Figura 1.

Eventos cardiovasculares y terapia antirretroviral

La utilización de la TARV proporcionó a los pacientes una mayor expectativa de vida y una reducción en las infecciones oportunistas. Sin embargo, en razón del aumento de la prevalencia de diabetes melito, dislipidemia y lipodistrofia, enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares prematuras vienen siendo descritas. La predisposición a la aterosclerosis resulta de la propia infección por el VIH, de las alteraciones metabólicas consecuentes del uso de la terapia antirretroviral o de ambos²⁰⁻²¹.

El estudio multicohorte DAD (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study*) investiga la incidencia de accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares en pacientes con infección por la enfermedad y la asociación de los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular y la TARV^{54,55}, incluye la participación de más de 20 mil pacientes. Una publicación realizada por el grupo el año de 2007 confirmó la existencia de asociación entre la duración de la terapia antirretroviral y el aumento en el riesgo de sufrir IAM, con un riesgo relativo ajustado de 1,16 al año de exposición a la terapia (IC 95%): 1,09-1,23). La incidencia de IAM fue de 1,53/1.000 personas/año entre los que no se expusieron a los inhibidores de proteasa y 6,01/1.000 personas/año entre los expuestos a los inhibidores de proteasa⁵⁶.

Rickerts et al.⁵⁷ realizaron un estudio retrospectivo, con 4.993 portadores de VIH, durante los años de 1983 a 1998, para investigar si el uso de la TARV estaba asociado al aumento en la incidencia de infarto del miocardio. Aunque el número absoluto fue bajo (con solamente 29 casos de infarto), hubo un incremento en la incidencia de infarto de miocardio por 1.000 pacientes/año tras la introducción de la Terapia de 0,86 (1983-1986) para 3,41 (1995-1998) ($p = 0,002$). Klein et al.⁵⁸ evaluaron asimismo, retrospectivamente, durante un período de 5,5 años, a 4.159 VIH infectados por los varones. Durante este período, ocurrieron 72 eventos cardiovasculares, y 47 fueron infartos de miocardio⁵⁸. La exposición a la terapia antirretroviral no alteró la incidencia de eventos cardiovasculares, pero la incidencia en los pacientes infectados por el VIH fue mayor (4,86 por 1.000 personas/año) que en los pacientes del grupo control (3,69 por 1.000 personas/año, $n = 39.877$ varones no-infectados).

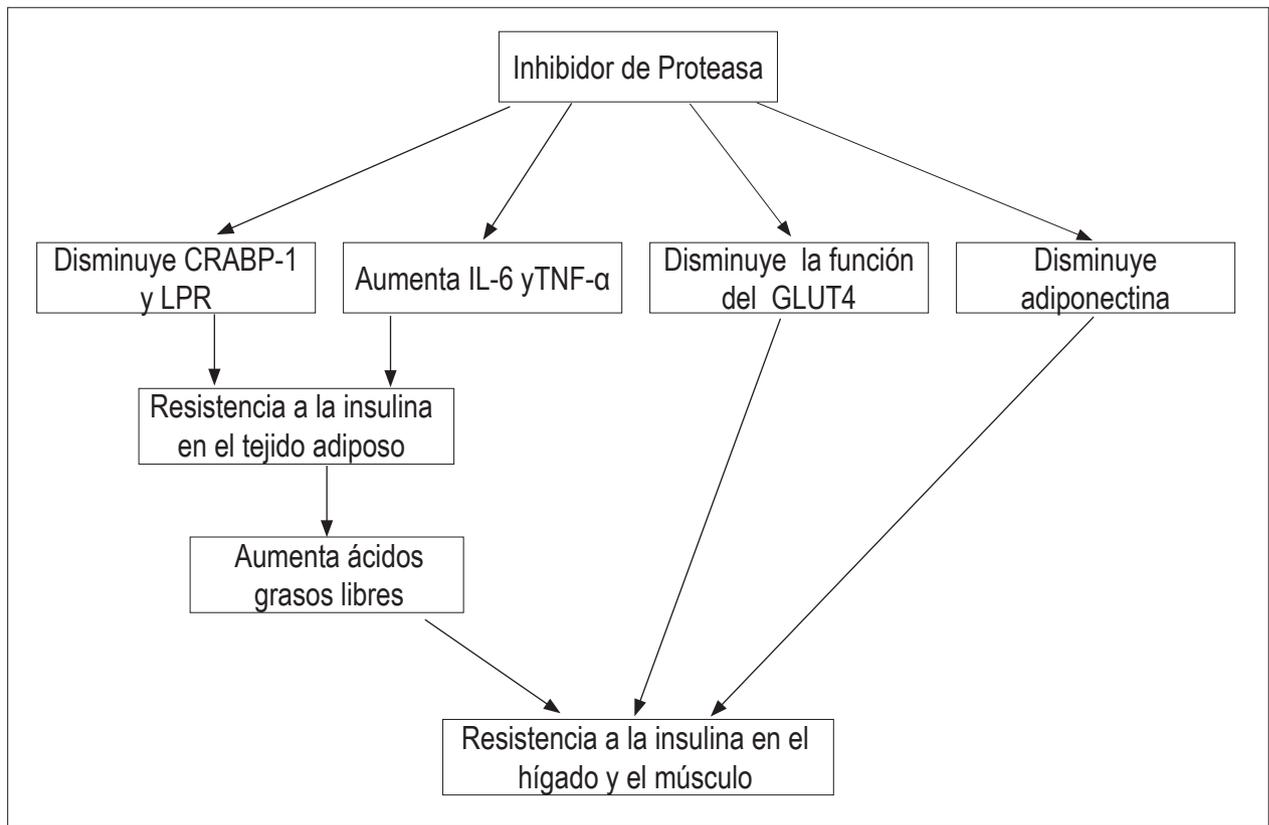


Figura 1 - Posibles mecanismos responsables de la inducción de resistencia a la insulina en pacientes VIH positivos con el uso de inhibidores de proteasa; CRABP-1 – proteína unidora del ácido retinoico citoplasmático tipo 1 – “cytoplasmatic retinoic-acid binding protein type 1”; LPR – proteína relacionada al receptor de lipoproteína de densidad baja – “low density lipoprotein-receptor related protein”; GLUT4 – transportador de glucosa tipo 4 – “glucose transporter type 4”; IL-6 – interleuquina 6 – “interleukin 6” TNF- α – factor de necrosis tumoral α – “tumor necrosis factor α ”

Mary-Krause et al.⁵⁹ analizaron el impacto de los inhibidores de proteasa en el riesgo de infarto de miocardio en varones infectados por el VIH atendidos en el French Hospital Database on VIH. Durante el período del 1996 al 1999, se diagnosticó el infarto de miocardio en 60 varones entre 88.029 personas/año, incluidos los 49 casos en varones que recibieron IP. Los resultados revelaron una relación entre el uso de inhibidores de proteasa e infarto de miocardio, con una alta incidencia entre varones expuestos a IP por más de 18 meses.

En su estudio, Obel et al.⁶⁰ determinaron la tasa de hospitalización por enfermedad isquémica del corazón en el 3.953 pacientes con VIH, en el período del 1995 a 2004, y compararon con la tasa de 373.856 personas del grupo control. Se obtuvieron los datos del Hospital Nacional de Danish (*Danish National Hospital*) y los autores concluyeron que los pacientes recibiendo la terapia antirretroviral presentaron un aumento en la enfermedad de riesgo isquémica del corazón, sin embargo el riesgo de la enfermedad relativo puede ser estable por ocho años tras el inicio del tratamiento⁶⁰.

Barbaro et al.⁶¹ realizaron un estudio para evaluar la incidencia de enfermedad arterial coronaria de acuerdo con el tratamiento utilizado: un grupo con dos inhibidores análogos de la transcriptasa reversa más un inhibidor de proteasa y

otro grupo con un inhibidor no-análogo de la transcriptasa reversa y dos análogos de la transcriptasa reversa (sin el uso de inhibidores de la proteasa). A un total de 1.551 pacientes se siguió por aproximadamente 36 meses y la incidencia anual de eventos relacionados a la enfermedad arterial coronaria fue de 9,8/1.000 en el grupo con inhibidores de proteasa y 0,8/1.000 en el grupo sin inhibidores de proteasa ($p < 0,001$) y la incidencia anual de infarto de miocardio fue de 5,1/1.000 y 0,4/1.000, respectivamente ($p < 0,001$). Del total de pacientes que desarrollaron enfermedad arterial proteasa y que recibían inhibidores de proteasa ($n = 23$), el 73,9% presentaron lipodistrofia y todos presentaron hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia⁶¹.

Bergersen et al.⁶² siguieron el riesgo de enfermedad cardiovascular, por medio del score de Framingham, en portadores de VIH con o sin TARV con un grupo control (no-portadores de VIH). Se incluyeron en el estudio a 721 personas: 219 portadores de VIH con terapia antirretroviral, 64 sin terapia antirretroviral y 438 no-portadores de VIH. La prevalencia de riesgo coronario $> 20\%$ en 10 años fue el doble en los pacientes con TARV (11,9%) que en el grupo control (5,3%, $p = 0,004$). El grupo sin TARV no obtuvo una diferencia estadísticamente significativa cuando comparado al grupo en uso de TARV ($p = 0,25$) y al grupo control ($p = 0,76$), presentando una prevalencia del 6,3% para riesgo coronario

>20%. El grupo de portadores de VIH presentó mayor prevalencia de tabaquismo y dislipidemia.

El estudio italiano SIMONE (síndrome metabólico ONE) tuvo como objetivo identificar y caracterizar pacientes portadores de VIH con alto riesgo cardiovascular⁶³. En este estudio se consideró como grupo de alto riesgo a los individuos que presentaran un score de Framingham >10% y/o síndrome metabólico. Del total de 1.230 personas evaluadas, el 6,3% (77) estaba en el grupo de edad superior a los 60 años. Se estimó el *odds ratio* para el grupo de alto riesgo de edad cardiovascular, y tuvo como referencia el grupo de edad <40 años, donde para individuos con >60 años el *odds ratio* fue de 53,5 (IC[95%]: 23,4-122,4), 50-59 años de 11,2 (IC[95%]: 7,3-17,2) y 40-49 años de 3,0 (IC[95%]: 2,2-4,1).

Triant et al.⁶⁴ condujeron un estudio de cohorte utilizando a 3.851 pacientes infectados por el VIH y a 1.044.589 no-infectados, para determinar la tasa de infarto agudo de miocardio y los factores de riesgo cardiovascular, en el período del 1996 a 2004. Según este estudio, la cohorte de los portadores de VIH presentaba proporciones mayores de hipertensión (21,2% vs. 15,9%), diabetes (11,5% vs. 6,6%) y dislipidemia (23,3% vs. 17,6%) que la cohorte de los no-portadores ($p < 0,0001$ para cada comparación). La tasa de infarto agudo de miocardio por 1000 personas/año fue de 11,13 en los pacientes con VIH (IC[95%]: 9,58-12,68) y de 6,98 para los sin VIH (IC[95%]: 6,89-7,06), con RR de 1,75 (IC[95%]: 1,51-2,02; $p < 0,0001$) cuando ajustado para variables como sexo, edad, raza y los factores de riesgo cardiovascular ya citados. Cuando hubo la estratificación por edad, portadores de VIH en el grupo de edad entre 65 y 74 años presentaron una tasa de IAM de 77,68/1.000 personas/año (IC[95%]: 46,86-108,49) cuando comparados con personas en el mismo grupo de edad, pero sin VIH, con una tasa de 24,47/1.000 personas/año (IC[95%]: 23,98-24,96). Cuando comparados solamente la cohorte de los portadores de VIH, el RR para IAM fue de 17,24 para edad de 75 a 84 años versus 18 a 34 años (IC[95%]: 15,87-18,52; $p < 0,0001$).

Glass et al.⁶⁵ evaluaron la prevalencia de los factores de riesgo coronario y la estimación de enfermedad cardiovascular (ECV) en 10 años, en una cohorte de personas infectadas por el VIH. Un total de 8.033 personas participó del estudio, de éstos el 56,9% con grupo de edad <40 años y el 43,1% en la edad ≥ 40 años. El grupo de edad superior a 40 años presentó mayor prevalencia de hipertensión (19,4% vs. 34,8%), colesterol total (11,2% vs. 23,9%) y triglicéridos (26,5% vs. 42,9%). El porcentaje de personas con alto riesgo para ECV en 10 años (score >20%) fue el 2,7%; sin embargo, cuando estratificados por edad, hubo un aumento de aproximadamente seis veces en la prevalencia de alto riesgo para el grupo de edad ≥ 40 años (0,9% vs. 5,1%).

En un estudio publicado en 2007, Kaplan et al.⁶⁶ estimaron el riesgo coronario en 10 años entre varones y mujeres portadores de VIH sin enfermedad cardiovascular pre establecida. Teniendo en cuenta el total de participantes, el 17% de los varones y el 12% de las mujeres presentaron un score de alto riesgo (estimación en 10 años $\geq 25\%$ o la presencia de diabetes melito). Las mujeres portadoras de VIH con más de 40 años presentaron mayores prevalencias

de elevación del colesterol LDL (17% vs. 6%), hipertensión (35% vs. 12%) y diabetes (16% vs. 6%) que las con edad inferior a 40 años. Los varones con más de 40 años también presentaron mayores tasas de prevalencia para los factores antes mencionados; no obstante, cuando comparados varones y mujeres con más de 40 años, el sexo masculino presentó tasas de prevalencia de alteraciones lipídicas mayores que las mujeres (elevación del colesterol LDL: 33% vs. 17%, bajo colesterol HDL: 44% vs. 33% e hipertrigliceridemia: 10% vs. 2%).

Silverberg et al.⁶⁷ evaluaron, por un período promedio de seguimiento de 3,8 años, los cambios laboratoriales tras el inicio de la terapia antirretroviral en 5.090 personas con VIH. De estos, 2.259, 1.834 y 997 eran los grupos de edad de 18 a 39, 40 a 49 y >50 años, respectivamente. Se encontraron anomalías laboratoriales más frecuentes entre los adultos mayores, como altos niveles de creatinina, colesterol y glucosa. Para niveles anormales de colesterol, el *odds ratio* fue 1,31 (IC[95%]: 0,84-2,06) para el grupo de 40 a 49 años y 1,66 (IC[95%]: 1,02-2,70) para el grupo con >50 años, cuando comparados con el grupo de edad de los 18 a 39 años ($p = 0,04$). Para los niveles de glucosa, el *odds ratio* fue de 1,92 (IC[95%]: 1,17-3,15) para 40 a 49 años y 2,85 (IC[95%]: 1,71-4,75) para >50 años ($p < 0,001$).

Orlando et al.⁶⁸ publicaron en 2006 un estudio donde evaluaron la incidencia de eventos adversos en el primer año de la TARV en una cohorte de portadores de VIH con más de 50 años, y comparan con una cohorte de portadores de edad con edad entre 25 y 35 años. Se incluyeron en el estudio a 159 personas con más de 50 años y 118 controles jóvenes. El porcentaje de pacientes con pruebas bioquímicas anormales fue mayor en los adultos mayores que en los controles durante el período considerado, con un riesgo relativo para anomalías en los niveles de glucosa de 7,33 (IC[95%]: 4,36-12,36), para colesterol total 1,73 (IC[95%]: 1,45-2,07), colesterol HDL 1,56 (IC[95%]: 1,22-2,0) y triglicéridos 1,26 (IC[95%]: 1,02-1,56). Los autores observaron que el pico de incidencia de alteraciones metabólicas ocurrió 24 semanas después del inicio del tratamiento en ambos grupos.

Currier et al.⁶⁹ evaluaron, por un tiempo promedio de seguimiento de 2,5 años, la incidencia de enfermedad arterial coronaria, por grupo de edad, en 28.513 portadores de VIH, de los que el 8,4% (2.408) presentaban edad >55 años. La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular se hallaron mayores en los grupos de edades más elevadas. En los portadores del VIH con edad superior a 66 años, el uso de la medicación antirretroviral presentó un riesgo relativo para diabetes de 1,31 (IC[95%]: 0,80-2,17), hiperlipidemia 1,76 (IC[95%]: 1,06-2,95) e hipertensión de 4,50 (IC[95%]: 2,50-8,10).

Manejo farmacológico de las alteraciones metabólicas en los portadores de VIH

El mecanismo fisiopatológico de las alteraciones metabólicas en portadores del VIH todavía no está completamente elucidado y, por lo tanto, consensos específicos para su tratamiento no están aún disponibles. Después de un análisis global de los factores de riesgo para enfermedad

cardiovascular, se deben seguir las mismas recomendaciones para el tratamiento que en la población general⁷¹. Las mediciones no farmacológicas de tratamiento deben ser la primera opción, o sea, cambios en el estilo de vida, como seguir una dieta y realizar ejercicios físicos y, en la persistencia de las alteraciones metabólicas, iniciar la farmacoterapia, no obstante, con extrema cautela^{37,70,71}.

El tratamiento para dislipidemia asociada a la TARV incluye tres categorías de intervención que incluye: alteración del esquema antirretroviral, modificaciones en el estilo de vida y prescripción de hipolipemiantes⁷². Todas las personas infectadas por el VIH necesitan de una dosificación anual del perfil lipídico antes del principio de la terapia antirretroviral y a cada tres meses tras la institución del tratamiento o tras cualquier cambio en su esquema terapéutico⁷³. El tratamiento farmacológico de la dislipidemia en portadores del VIH sigue los mismos criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP) para la población general: estatinas, fibratos y niacina^{71,74,75}.

A excepción de la pravastatina y de la rosuvastatina, se metaboliza la mayoría de las estatinas por medio del citocromo P-450 isoforma 3A4, el que se inhibe mediante el IP⁷⁶. En los casos de administración de las estatinas concomitantemente con la terapia antirretroviral, es fundamental una creatinofosfoquinasa rigurosa de la función renal, de las enzimas hepáticas y de la monitorización (CPK) por la potencialización de los efectos nefrotóxicos, hepatotóxicos y miotóxicos de estas medicaciones^{19,77}.

En cuanto al tratamiento para diabetes en portadores del VIH, hay sugerencias de que el uso de metformina promueva reducción en la glucemia de ayuno, en la grasa visceral y en la resistencia a la insulina, además de actuar en la reducción de marcadores séricos de disfunción endotelial (PAI-1 y tPA), los que pueden estar aumentados en este grupo de pacientes⁷⁸⁻⁸⁰. Es importante notar que el uso concomitante de metformina y antirretrovirales de la clase de los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósidos (ITRN) puede aumentar el riesgo de ocurrencia de acidosis láctica (evento adverso de esta clase de antirretroviral), debiendo tener rigurosa monitorización y uso cauteloso⁸¹.

Conclusión

El empleo de la terapia antirretroviral es de fundamental importancia para mejorar la calidad de vida de las personas

portadoras de la SIDA; no obstante, su utilización está asociada con el desarrollo de dislipidemia, diabetes y resistencia a la insulina, las que se constituyen en factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Hay evidencias de que la dislipidemia asociada a la terapia antirretroviral acelera el desarrollo de aterosclerosis y viene presentando mayor incidencia de episodios cardiovasculares, lo que posiblemente está relacionado con la duración del tratamiento. El mecanismo fisiopatológico de las alteraciones metabólicas todavía no está completamente elucidado y, por lo tanto, consensos específicos para su tratamiento no están aún disponibles. El manejo farmacológico utilizado hasta el momento para portadores del VIH sigue las mismas recomendaciones de la población general: se inicia con medidas no-farmacológicas, como seguir una dieta y realizar ejercicios físicos y, en la persistencia de las alteraciones metabólicas, se inicia la farmacoterapia, sin embargo con extrema cautela.

Como se ha evidenciado en este artículo, hay pocos estudios relatando sobre la cardiotoxicidad de la terapia antirretroviral en los adultos mayores. Las recomendaciones para el uso de la terapia enfocan particularmente a los adolescentes y los adultos, y evidencian la necesidad de ensayos clínicos con adultos mayores para que se defina mejor la interacción entre tratamiento e infección por el VIH, tanto en la progresión del síndrome en cuanto la eficacia de la edad antirretroviral, farmacocinética y toxicidad en corto y largo plazos de la TARV. Además de ello, se necesitan más estudios que comparen adultos mayores portadores de VIH con individuos de igual grupo de edad, pero sin infección por VIH, para examinar cuestiones como edad, infección por VIH y terapia antirretroviral.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El Fondo de Incentivo a la Investigación y Eventos (FIPE) del Hospital de Clínicas de Porto Alegre financió este estudio.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Maestría de Andréa Sebben Kramer, por la Facultad de Medicina de la Universidad Federal del Río Grande del Sur.

Referencias

1. Manavi K. A review on infection with human immunodeficiency virus. *Bst Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20 (6): 923-40.
2. Paschoal SMP. Epidemiologia do envelhecimento. In: Papaléo Netto M (ed). *Gerontologia*. São Paulo: Atheneu; 1996. p. 247-61.
3. Ministério da Saúde. Casos de AIDS identificados no Brasil segundo faixa etária. [Acesso em 2008 fev 18]. Disponível em <http://www.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?tabnet/aids.def>.
4. Ministério da Saúde. *Boletim epidemiológico - AIDS e DST*. 2007. [Acesso em 2008 fev 24]. Disponível em <http://www.aids.gov.br>
5. Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul. *Aids: boletim epidemiológico*. [Acesso em 26 mar 2008]. Disponível em <http://www.saude.rs.gov.br>
6. Lazzarotto A, Kramer AS, Hädrich M, Tonin M, Caputo P, Sprinz E. O conhecimento de HIV/AIDS na terceira idade: estudo epidemiológico no Vale do Sinos/Rio Grande do Sul – Brasil. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*. 2008; 13 (6): 1535-40.
7. Melo MR, Gorzoni M, Melo KC, Melo E. Síndrome da imunodeficiência

Artículo de Revisión

- adquirida no idoso. *Diagn Tratamento*. 2002; 7: 13-7.
8. Casau NC. Perspective on HIV infection and aging: emerging research on the horizon. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 855-63.
 9. El-Sadr W, Gettler J. Unrecognized human immunodeficiency virus infection in the elderly. *Arch Intern Med*. 1995; 155: 184-6.
 10. Perez JL, Moore RD. Greater effect of highly active antiretroviral therapy on survival in people aged ≥ 50 years compared with younger people in an urban observational cohort. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 212-8.
 11. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007-2008. [Acesso em 2008 maio 26]. Disponível em <http://www.aids.gov.br>
 12. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006; 354: 251-60.
 13. Deeks SG, Volberding P. Antiretroviral therapy for HIV infection: promises and problems. *JAMA*. 1998; 279: 1343-4.
 14. ter Hofstede HJ, Burger DM, Koopmans PP. Antiretroviral therapy in HIV patients: aspects of metabolic complications and mitochondrial toxicity. *Neth J Med*. 2003; 61: 393-403.
 15. Jiménez-Expósito MJ, Mestres CA, Claramonte X, Cartañá R, Josa M, Pomar JL, et al. Mortality and morbidity in HIV-infected patients undergoing coronary artery bypass surgery: a case control study. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59 (3): 276-9.
 16. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-Ritonavir versus Nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002; 346: 2039-46.
 17. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2002; 288 (2): 222-35.
 18. Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, Albernaz RK, Schechter M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immun Defic Syndr*. 2005; 40: 324-8.
 19. Hajjar L, Calderaro D, Yu PC, Giuliano I, Lima EMO, Barbaro G, et al. Manifestações cardiovasculares em pacientes com infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 85: 363-77.
 20. Rerkpattanapit P, Wongpraparut N, Jacobs LE, Kotler MN. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 2000; 160 (5): 602-8.
 21. Milei J, Grana D, Fernández Alonso G, Matturri L. Cardiac involvement in acquired immunodeficiency syndrome: a review to push action. *Clin Cardiol*. 1998; 21: 465-72.
 22. Grinspoon S, Kamin D. Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *AIDS*. 2005; 19: 641-52.
 23. Barbaro G. Reviewing the cardiovascular complications of HIV infection after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Curr Drug Targets Cardiovasc & Haematol Dis*. 2005; 5: 337-43.
 24. Bitnun A, Sochett E, Babyn P, Holowka S, Stephens D, Read S, et al. Serum lipids, glucose homeostasis and abdominal adipose tissue distribution in protease inhibitor-treated and naive HIV-infected children. *AIDS*. 2003; 17 (9): 1319-27.
 25. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Körner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS*. 1999; 13 (10): F63-F70.
 26. Pedro-Botet J, Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordoñez-Llanos J, Guelar A, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care*. 2005; 28 (1): 132-7.
 27. Rader D, Tereshakovec AM, Frank I. HIV-related lipodystrophy and related factors. *Atherosclerosis*. 2004; 174: 1-10.
 28. Grabar S, Weiss L, Costagliola D. HIV infection in older patients in the HAART era. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57: 4-7.
 29. Mouser V. Atherosclerosis and HIV in the highly active antiretroviral therapy era: towards an epidemic of cardiovascular disease? *AIDS*. 2003; 17 (Suppl 1): S65-S69.
 30. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels, the Framingham Study. *JAMA*. 1986; 256: 2835-8.
 31. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation*. 1989; 79 (1): 8-15.
 32. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger: a prospective study. *JAMA*. 1996; 276 (7): 544-8.
 33. Masiá-Canuto M, Morell EB, Rodero FG. Alteraciones lipídicas y riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24 (10): 637-48.
 34. Carr A, Samaras K, Chisholm D, Cooper A. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*. 1998; 352: 1881-3.
 35. Barbaro G. Pathogenesis of HIV-associated heart disease. *AIDS*. 2003; 17: S12-S20.
 36. Barbaro G. Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: pathogenesis and cardiovascular risk. *Am J Therapeut*. 2006; 13: 248-60.
 37. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88 (supl. 1): S2-519.
 38. Bertolami MC. Alterações do metabolismo lipídico no paciente com síndrome metabólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004; 4: 551-6.
 39. Machado UF, Schaan BD, Seraphim PM. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50: 177-89.
 40. Behrens G, Schmidt R. Lipodystrophy syndrome. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS. *HIV Medicine - 2005*. [Accessed from 2006 Apr 14]. Available from: <http://www.hivmedicine.com>
 41. Calza L, Manfredi R, Farneti B, Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 22 (1): 54-9.
 42. Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000; 356: 1423-30.
 43. Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Curr HIV Res*. 2006; 4 (1): 79-85.
 44. Feinglos M, Luna B. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA*. 2001; 286: 1945-8.
 45. Valente AMM, Reis AF, Machado DM, Succi RCM, Chacra AR. Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005; 49: 871-81.
 46. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwarz JM, Halvorsen RA, Schambelan M, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS*. 2001; 15 (7): F11-18.
 47. Schwarz JM, Lee GA, Park S, Noor MA, Lee J, Wen M, et al. Indinavir increases glucose production in healthy HIV-negative men. *AIDS*. 2004; 18 (13): 1852-4.
 48. Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 1467-75.
 49. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Körner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS*. 1999; 13: F63-F70.
 50. Bashan N, Ben-Romano R, Rudich A, Török D, Vanounou S, Riesenberk K, et al. Agent and cell-type specificity in the induction of insulin resistance by HIV protease inhibitors. *AIDS*. 2003; 17 (1): 23-32.
 51. Hruz PW, Koster JC, Remedi MS, Qiu H, Nichols CG. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. *Diabetes*. 2003; 52 (7): 1695-700.

52. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS*. 2002; 16: 859-63.
53. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000; 275: 20251-4.
54. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Data collection on adverse events of anti-HIV drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1993-2003.
55. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients: association with antiretroviral therapy: results from the DAD Study. *AIDS*. 2003; 17: 1179-93.
56. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte AA, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl Med*. 2007; 356: 1723-35.
57. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res*. 2000; 5 (8): 329-33.
58. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30: 471-7.
59. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*. 2003; 17: 2479-86.
60. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sorensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 (12): 1625-31.
61. Barbaro G, Di Lorenzo G, Cirelli A, Grisorio B, Lucchini A, Hazra C, et al. An open-label, prospective, observational study of the incidence of coronary artery disease in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Ther*. 2003; 25 (9): 2405-18.
62. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23: 625-30.
63. De Socio GV, Parruti G, Quirino T, Ricci E, Schillaci G, Adriani B, et al. CISA study group. Identifying HIV patients with an unfavorable cardiovascular risk profile in the clinical practice: results from the SIMONE study. *J Infect*. 2008; 57 (1): 33-40.
64. Triant VA, 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*. 2007; 92 (7): 2506-12.
65. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2006; 7 (6): 404-10.
66. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, Li X, Lazar J, Tien PC, et al. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (8): 1074-81.
67. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP Jr. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (7): 684-91.
68. Orlando G, Meraviglia P, Cordier L, Meroni L, Landonio S, Giorgi R, et al. Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Med*. 2006; 7 (8): 549-57.
69. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 33 (4): 506-12.
70. Kamin DS, Grinspoon SK. Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *AIDS*. 2005; 19: 641-52.
71. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus infected adults receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 613-27.
72. Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38: 115-23.
73. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005; 352: 48-62.
74. National Cholesterol Education Program 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: 248-97.
75. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dubé MP, Gerber JG, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an international AIDS society - USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31: 257-75.
76. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Biaschke T, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS*. 2002; 16: 569-77.
77. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 2004; 170 (2): 229-38.
78. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 284 (4): 472-7.
79. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, D'Agostino RB, Wilson PW, Lipinska I, 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 (2): 939-43.
80. Hadigan C, Rabe J, Grinspoon S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (10): 4611-5.
81. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*. 2004; 350 (12): 1120-34.