



# Alteraciones del metabolismo de la glucosa e insulino resistencia en pacientes con infección por VIH

H. Andrade <sup>1</sup> .

M. Andrade <sup>2</sup> .

<sup>1</sup>Universidad de los Andes. Mérida Venezuela.

<sup>2</sup>Universidad de los Andes. Mérida Venezuela. mirnaandrade@hotmail.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 28 de Octubre del 2009 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

## RESUMEN

La introducción de nuevas drogas para el tratamiento de la infección por VIH han disminuido la morbimortalidad de estos pacientes, pero han producido la aparición de alteraciones metabólicas entre ellas las del metabolismo de hidratos de carbono asociadas a la lipodistrofia que producen estos fármacos. Objetivo: determinar las alteraciones del metabolismo de la glucosa y la insulino resistencia en pacientes con infección por VIH y su relación con el uso de TARSA. Material y Métodos: Se estudiaron 136 pacientes del programa VIH en Mérida Venezuela que se dividieron en 3 grupos: 1 control, y 2 con tratamiento retroviral a los que se le realizaron pruebas de glucemia e insulina para determinar alteraciones metabólicas e insulinoresistencia. Resultados. No se reportaron diferencias en las medias de los 3 grupos de las variables glucemia en ayunas y glucemia post prandial a las 2 horas, no así con las medias de insulina ayunas y postprandial donde se observa un promedio

mayor en el grupo que recibió inhibidores de proteasa (grupo3) con respecto al grupo 2 y control. El índice de insulina resistencia HOMA reporto un promedio mayor en el grupo 3 al compararlo con el grupo control y el grupo 2. Conclusiones. La glicemia por debajo de los limites normales y las alteraciones de la glucosa pre y postpandial están relacionadas con el uso de INTR, aunque no se encontró diferencia significativa, mientras que el hiperinsulinismo y la insulina resistencia se observo fuertemente asociada al uso de IP y el aumento de la circunferencia abdominal.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes. Farmacos. Hiperglucemia. Resistencia Insulinica VIH

## **ALTERATIONS OF GLUCOSE METABOLISM AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS INFECTED WITH HIV**

### **SUMMARY**

The introduction of new drugs to treat HIV infection have decreased morbidity and mortality of these patients, but these drugs have produced metabolic disorders including those of carbohydrate metabolism associated with lipodystrophy. Objective: To determine the alterations of glucose metabolism and insulin resistance in patients with HIV infection and its relation to the use of TARSA. Material and Methods: We studied 136 patients of Merida Venezuela with HIV, divided into 3 groups: 1 control and 2 with retroviral treatment to be tested to determine blood glucose, insulin metabolism and insulin abnormalities. Results. We didn't find any differences between the 3 group of patients in the variables, fasting blood glucose, glycemic preprandial postprandial: we find differences with the mean fasting insulin and postprandial, showing a higher mean in the group receiving protease inhibitors (grupo3) compared to group 2 and the control group. The HOMA insulin resistance index was higher in group 3 compared to the control group and group 2. Conclusions. Hypoglycemia and diabetes mellitus is related to the use of NRTIs, although no significant difference was found, while the hyperinsulinism and insulin resistance was observed strongly associated with the use of IP and the increase in abdominal girth.

**KEY WORDS:** Diabetes. Drugs. Hyperglycaemia. Insulin Resistance HIV

## **ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INSULINO RESISTENCIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH**

### **INTRODUCCIÓN**

Desde la introducción de la terapia antiretroviral altamente efectiva (TARSA) en el tratamiento de las personas con VIH, se ha observado un descenso de la morbimortalidad por VIH pero un aumento de ciertas patologías entre ellas el incremento de diabetes en algunas personas infectadas y que toman estos fármacos. Ya en 1997, la Agencia de la Alimentación y el Medicamento de EE UU (FDA) advirtió sobre la posibilidad de desarrollar niveles elevados de glucemia y diabetes asociados al uso de los inhibidores de la proteasa, <sup>(1-4)</sup> durante 1998 se publicaron los primeros casos de lipodistrofia periférica, una forma del denominado síndrome de redistribución grasa asociado al tratamiento antirretroviral, acompañado o no de

hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o intolerancia a la glucosa<sup>(5,6)</sup>. Algunas moléculas se modifican en los pacientes con infección por VIH como el TNF- alfa y diversos ácidos grasos y este desequilibrio produce cambios en el transportados de glucosa y por consiguiente insulino resistencia. El TNF-alfa es capaz de provocar resistencia a la insulina por su potente efecto inhibidor sobre la influencia de la insulina en el transporte de la glucosa al interior celular (adipocitos y células musculares)<sup>(7)</sup>. Por otro lado, el aumento en la concentración plasmática de ácidos grasos libres causa un descenso en la captación de glucosa por los tejidos periféricos, mediado por una disminución de la expresión del transportador de glucosa GLUT-4 en los adipocitos<sup>(8-9)</sup>. Otros medicamentos diferentes a los inhibidores de proteasa que conforman la TARSA<sup>(10,11)</sup> podría también asociarse con un aumento del riesgo de desarrollo de diabetes, en un estudio realizado en Suiza (12) se halló una “marcada asociación” entre aparición de diabetes tipo 2 y tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido -ITIN- (TIR de 2,22), con ITIN más inhibidores de la proteasa -IP- (TIR de 2,48), y con ITIN más IP más no análogos de nucleósido -ITINN- (TIR de 3,25). Existen otros factores de riesgo en estos pacientes asociados o no al uso de TARSA que aumentan el riesgo de desarrollar diabetes como es la obesidad centrípeta relacionada con la insulino resistencia, primer eslabón en las alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono, dislipidemias e infecciones oportunistas como citomegalovirus que producen alteraciones de la función pancreática entre otros, así como los medicamentos para tratar dichas infecciones se han asociado a estados de hiperglucemias en estos pacientes <sup>(13-17)</sup>. Por lo anteriormente expuesto se realizó un estudio descriptivo transversal para determinar las alteraciones del metabolismo de la glucosa y la insulino resistencia en pacientes con infección por VIH y su relación con el uso de TARSA.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se estudiaron 136 pacientes con infección por VIH tratados en el Programa Regional de VIH/ SIDA en Mérida Venezuela. Los cuales se dividieron en 3 grupos de acuerdo al tratamiento antirretroviral que recibieron. Los pacientes del grupo 1 no recibieron tratamiento Retroviral Altamente Efectivo, los pacientes del grupo 2 solo recibieron Inhibidores de Transcriptasa Reversa los cuales se describen a continuación: 14 pacientes recibieron esquema de Duovir + Stocrin, 14 pacientes recibieron esquema de Videx + lamivudina + Stocrin y los pacientes del grupo 3 recibieron Inhibidores de Transcriptasa Reversa más Inhibidores de Proteasa, como se describe a continuación: 30 pacientes recibieron Kaletra + Duovir, 28 pacientes recibieron Invitase + Norvir + Duovir y 11 pacientes recibieron Crixivan + Duovir. Previa información de las características y fines del estudio a los pacientes y obteniendo su consentimiento escrito se registraron las siguientes variables antropométricas: Presencia clínica de lipodistrofia: pérdida de grasa en la cara (bolsa de Bichat), pérdida de grasa en brazos o piernas, incremento de la grasa en el cuello y espalda (joroba de búfalo) e incremento de la grasa en el abdomen o mamas. Talla (Kg), Peso (mts), IMC (Kg/m<sup>2</sup>), circunferencia abdominal C.A (medida en el punto medio entre la cresta iliaca y la última costilla), circunferencia de cadera (medida de la circunferencia del trocánter mayor). Índice cintura/cadera ICC (se calculo mediante el cociente

de la diferencia de la circunferencia corporal media a nivel de la cresta iliaca y la circunferencia a nivel del trocánter mayor. La circunferencia abdominal y el índice cadera/cintura se utilizaron como una medida indirecta de distribución de grasa corporal. Un ICC superior 1,0 en el hombre y de 0,85 en la mujer se asocia con una distribución central del tejido adiposo<sup>18</sup> y se correlaciona directamente con el grado de insulino resistencia <sup>(19)</sup> ; el índice de masa corporal es el resultado del cociente entre el peso expresado en kilogramos y el cuadrado de la talla medida en centímetros (Kg/m<sup>2</sup>). Según la OMS un IMC menor a 18,5 Kg/m<sup>2</sup> equivale a bajo peso, entre 18,5 y 24,9 Kg/m<sup>2</sup> a peso ideal, entre 25 y 29,9 Kg/m<sup>2</sup> a sobrepeso, entre 30 y 39,9 Kg/m<sup>2</sup> a obesidad y un IMC superior a 40 Kg/m<sup>2</sup> equivale a obesidad mórbida <sup>(18)</sup> . Los sujetos de los grupos de estudios y del grupo control fueron citados para asistir en ayunas al laboratorio de Endocrinología y Metabolismo del IAHULA. A todos ellos se les tomo una muestra de sangre venosa en ayunas para la determinación de: Glicemia mediante prueba enzimática colorimétrica para analizador tipo Roche/Hitachi 904/917 <sup>(19)</sup> , Insulina basal mediante el test de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con un analizador automático Roche Eleceys. <sup>(20)</sup> Seguidamente se les administro un desayuno estandarizado con una dieta isocalórica, la composición de dicha dieta fue preparada en el servicio de nutrición y dietética del hospital con la siguiente composición 55% hidratos de carbono, 15% proteínas y 30% grasas, de las cuales menos de la tercera parte fueron saturadas. Dos horas después de permanecer el paciente en posición sentada y en reposo en el laboratorio de hormonas se le tomo una segunda muestra de sangre venosa para medir niveles de glicemia e insulina. Para las alteraciones de los hidratos de carbono se utilizaron los criterios diagnósticos recomendados por el comité de expertos en el diagnostico y clasificación de la Asociación Americana de Diabetes <sup>(22)</sup> y aceptados por la organización Mundial de la salud con inclusión de la glicemia anormal en ayunas (IFG) <sup>(23-25)</sup> Con los valores de glucemia e insulina basal se calculo el índice de HOMA - IR según el modelo homeostático, HOMA- IR

<sup>(26,27)</sup> mediante la fórmula:

Ve insulina que es igual a insulina basal (mU/ml) x glucemia basal (mmol/l) ÷ 22,5. De tal forma que un HOMA < 2,5= sensibilidad a la insulina y un HOMA > a 2,5 = a Resistencia a la insulina.<sup>(27)</sup>

Se midió insulina plasmática en ayunas como un medidor indirecto de insulino resistencia.<sup>28-30</sup>, tomando como valores anormales los siguientes:

Insulina plasmática en ayunas > a 15

Insulina plasmática 2 h postprandial > a 50

## ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizaron análisis descriptivos, de Anova, y discriminativos de homogeneidad para evaluar la relación entre las variables y los grupos en estudio, y el estadístico T de Dunnet cuando se realizaron comparaciones múltiples. Para comparar si existe relación entre las alteraciones de hidratos de carbono en pacientes VIH y los grupos (sin tratamiento, INTR, INTR-IP), niveles de

carga viral y conteo de subpoblación linfocitaria se estableció una prueba estadística de independencia con un nivel de significación de 0,05.

## RESULTADOS

**Variables clínicas, antropométricas, subpoblación linfocitaria y carga viral de la población.:** Como puede observarse en la tabla 1, no hubo variación significativa en la edad, género, IMC, carga viral y población CD4 entre los grupos estudiados. Como indicadores de grasa visceral, se observó un valor significativamente más alto de la circunferencia abdominal y porcentaje de lipodistrofia en los individuos seropositivos particularmente en el grupo que recibió TARSA. El índice cintura cadera, utilizado también como marcador de grasa intra abdominal fue similar entre los grupos estudiados.

Tabla 1. Principales Características Clínicas, Antropométricas, Sub población linfocitaria y carga viral.				
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	
p				
Edad (media +/-DE)	35,33+/-12,19	39,82+/-13,92	39,75+/-9,71	NS
Hombre/Mujer (%)	67,70/33,30	78,60/21,40	69,60/30,40	
NS				
IMC (Kg/M2)	23,33+/-4,34	22,84+/-3,85	24,56+/-5,20	NS
Circuf. Abdominal (Cm)	83,95+/-11	83,39+/-11	90,50+/-12*	0,006
Índice Cintura/cadera	0,90 +/- 0,08	0,92+/-0,63	0,92+/-0,94	NS
Lipodistrofia (%)	2,3	9,11	88,6**	
0,000				
CD4 (cel/ml)	351+/- 258	391+/-284	422+/-321	NS
Carga viral (copias/ml)	8940,64+/-18712	12352+/-31988	12169+/-50447	NS
* Anova ** Chi cuadrado Fuente: Historia Clínica Programa VIH/ SIDA Mérida.				

No se encontraron diferencias en las medias de los 3 grupos de las variables glicemia en ayunas y glicemia postprandial a las 2 horas, no así con las medias de insulina en ayunas y postprandial donde se observa un promedio mayor en el grupo que recibió inhibidores de proteasa (grupo3) con respecto al grupo 2 y control. El índice de insulina resistencia HOMA reportó un promedio mayor en el grupo 3 al compararlo con el grupo control y el grupo 2. (ver tabla 2).

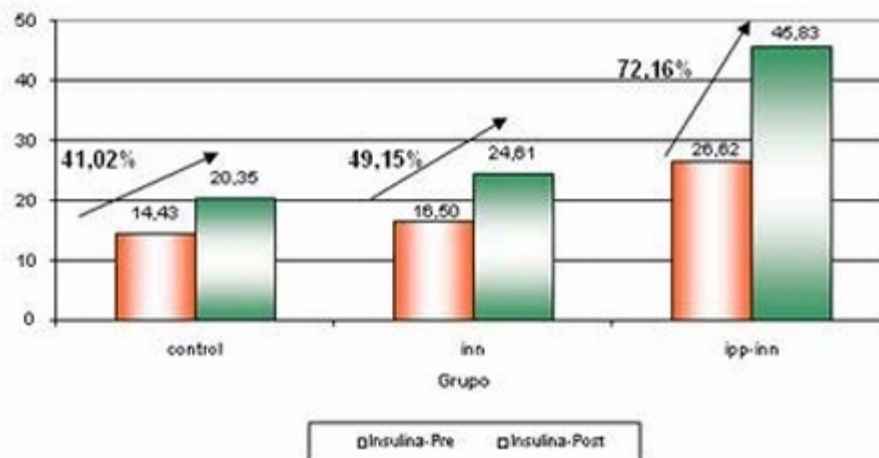
Tabla 2. GLICEMIA INSULINA Y HOMA

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Glicemia ayunas	90,92+/- 17,84	103,21+/-48,9	90,35+/-20,45	NS
Glicemia 2h	100,90+/- 35,00	121,57+/-79,26	94,41+/-35,74	NS
Insulina en Ayunas	14,43+/-13,71	16,50+/- 17,20	26,62+/-17,37	***b
Insulina 2 h	20,35+/-15,5	24,61+/- 14,61	45,83+/-23,04	***b
HOMA	3,34+/-3,35	3,98+/-3,80	5,90 +/-4,1	**a

Análisis de Varianza \* p<0,05 \*\* p<0,01 \*\*\* p<0,001 T de Dunnet a p<0,01 b p<0,001

Fuente: Historias Clínicas Programa VIH/SIDA Mérida.

Las variaciones de los promedios de insulina pre y postprandial son más elevadas en el grupo 3 con una variación de la media en insulina en ayunas con respecto a la media de la insulina 2 horas postprandial del 72,16%, mientras que en los otros 2 grupos alcanza solo el 49% (ver gráfico N° 1)



**Gráfico No 1.** Promedio de Insulina Pre y Post prandial por Grupo. Fuente: Archivos de historias clínicas programa VIH/SIDA IAHULA. Alteraciones de Hidratos de Carbono e Insulino Resistencia

El grupo 1 mostró el mayor porcentaje de glicemias normales, mientras que el grupo 2 presentó el mayor porcentaje de glicemia alterada en ayunas cuando se comparó con el grupo control y el grupo 3, la insulina resistencia se observó en un mayor porcentaje en los pacientes del grupo 3 (ver tabla 3), dichos resultados se puedan observar mas detalladamente en el análisis de homogeneidad en donde se aprecia una asociación importante entre alteraciones de la insulina y el grupo 3. ( ver figura 2)

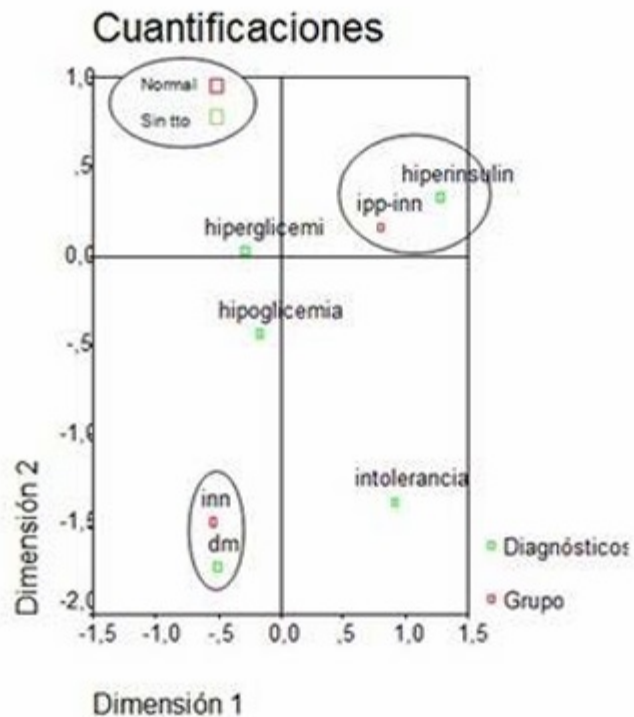
Tabla 3. ALTERACIONES DE HIDRATOS DE CARBONO E INSULINO RESISTENCIA

Clasificación (%)	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Normal	51,30	21,40	20,30	*
Glicemia en ayunas por				
Debajo de límites normales	23,10	32,10	21,70	ns
IFG	7,70	7,10	5,80	ns
IOG	00,00	3,60	2,90	ns
DM	7,70	25,00	7,20	*
IR	10,30	10,70	42,00	*

IFG glicemia en ayuna alterada, IOG: intolerancia a la glucosa, DM: Diabetes Mellitus, IR: insulino resistencia

Prueba de Chi Cuadrado \*  $p < 0,01$  Fuente: Historias Clínicas Programa VIH/SIDA Mérida.

Fig. 2 Análisis de Homogeneidad. Alteraciones de la glucosa por Grupo de tratamiento.



Sin tto: sin tratamiento. 2. INN: Inhibidores de Transcriptasa reversa. 3. IP INN: inhibidores de proteasa + Inhibidores de transcriptasa reversa. Normal. 2. Intolerancia: intolerancia a la glucosa. 3 dm: diabetes mellitus 4. Hiperinsulin: Hiperinsulinismo. 5. Hiperglicemi: hiperglicemia. 6 Hipoglicemia: Valores de glucemia por debajo del límite normal.

El análisis de homogeneidad tiende a agrupar los grupos con las variables con las cuales se asocian de manera significativa, en la figura 1. se observa que existe una evidente asociación entre la categoría del grupo sin tratamiento y la categoría normal del grupo diagnostico los cuales se agrupan en el cuadrante superior izquierdo, con una asociación entre la categoría INN+IP y los niveles de insulina alterados (hiperinsulinismo) que se agrupan en el cuadrante



superior derecho, y por ultimo se aprecia una asociación entre el grupo INN y el diagnostico Diabetes Mellitus, que se agrupan en el cuadrante inferior izquierdo.

## DISCUSIÓN

Con respecto a las medias de la glucemia pre y postprandiales se encontró que los promedios mas altos corresponden al grupo de los INTR 103,21 ml/dl en ayunas y 121,57 ml/dl postprandial originando una variación del 17,79% mientras que el grupo IP presenta los promedios mas bajos de 90,35 mg/dl y 94,41 mg/dl postprandial con una variación de solo 4% sin embargo no se encontró diferencia significativa entre los grupos control y los que reciben tratamiento (cuadros 1 y 3). Se observó una variación importante del 72,16% entre los valores en ayunas de la insulina de los pacientes que utilizaron IP es decir de 26,62 a 45,83 postprandial; encontrándose diferencias estadísticamente significativas  $p < (0,0010)$  en la insulina preprandial y de  $p < (0,000)$  en la postprandial entre el grupo control y el grupo de IP y no entre el grupo INTR y IP. El parámetro HOMA reportó promedios que fluctúan entre 2,29 y 4,40 en los pacientes del grupo control 2,51 y 5,46 en los pacientes que recibieron INTR y 4,96 y 6,95 para los pacientes con la combinación de IP, estos promedios fueron estadísticamente significativos cuando se comparó el grupo control con los IP no así con el grupo INTR  $p < (0,002)$ . A diferencia de lo descrito en la literatura no se encontraron alteraciones significativas en los valores de glicemia pero si de insulina; como ya se ha descrito existe una clara evidencia de alteraciones de la homeostasis de la glucosa principalmente en los sujetos con lipodistrofia que utilizan IP relacionadas con el efecto directo de los antirretrovirales, así como con los trastornos propios de la redistribución de la grasa corporal <sup>(30-41)</sup>. Se ha podido demostrar que en los pacientes que utilizan IP la respuesta insulínica está aumentada y retardada en la prueba de tolerancia a la glucosa, mientras que un rápido aumento de secreción de insulina se observa ya en la primera fase de la curva en los pacientes sin IP <sup>(41-43)</sup> también se ha reportado una disfunción de las células B pancreáticas medidas por un aumento de la proinsulina en estos pacientes <sup>(42)</sup>, los estudios de Van del Valk <sup>(44)</sup> no solo demostraron aumento de la resistencia a la insulina sino un aumento de la producción endógena de glucosa (medido durante el clamp euglicemico hiperinsulinemico) y de la lipólisis, reflejado por una alta concentración de ácidos grasos libres en los pacientes con IP. Murata <sup>(34)</sup> reportó un bloqueo del 50% de la isoforma glut 4, encargada del transporte de la glucosa a la célula mediada por la insulina, lo cual provoca una elevación de la glucemia y un aumento de la insulina y de la resistencia a la misma. Al clasificar las alteraciones de hidratos de carbono se observó que los pacientes que utilizaron solo INTR tenían un porcentaje mayor de valores de glicemia en ayunas menores a los limites normales y postprandial con respecto a los otros grupos de estudio, aunque no fue estadísticamente significativo estos hallazgos pudieran explicarse por el síndrome de desgaste y la acidosis láctica que presentan estos pacientes que producen disminución de la neoglucogenesis. La DM también estuvo asociada al uso de INTR, mientras que los que utilizaron IP presentaron un alto porcentaje de hiperinsulinismo no asociado a obesidad en vista de que la mayoría de los pacientes tenían un peso adecuado pero si al aumento de la circunferencia abdominal, lo cual esta ampliamente explicado en la literatura mundial la asociación entre resistencia a la insulina y



obesidad central. <sup>(45-50)</sup> No se evidenció asociación entre la carga viral, los niveles de CD4 y la presencia de alteraciones de hidratos de carbono, sin embargo se observó que los pacientes con niveles de CD4 por debajo de 100 presentaban valores de glicemia en ayunas por debajo de los límites normales probablemente debido a inanición crónica o a la intolerancia oral por enfermedades oportunistas como candidiasis mucosofágica, síndromes diarreicos entre otras que presentan estos pacientes las cuales producen síndrome de desgaste y en algunos casos insuficiencia suprarrenal con la aparición de estados hipoglicémicos <sup>(51-55)</sup>

## CONCLUSIONES

Los valores de glicemia por debajo de los límites normales y las alteraciones de la glucosa en ayunas y postprandial está relacionada con el uso de INTR, aunque no se encontró diferencia significativa. <sup>(56,57)</sup>

El hiperinsulinismo y la insulina resistencia se observó fuertemente asociada al uso de IP y el aumento de la circunferencia abdominal. <sup>(34,44,50)</sup>

## REFERENCIAS

- 
- 1. Grunfeld C, Feingold K Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1992; 327: 329-337.
- 2. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet 1999; 353: 2093-9.
- 3. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. AIDS 1998; 12: F167-73.
- 4. Y.P. Samarasinghe, C. Higgs, B. Gazzard, M.D. Feher, Diabetes in a HIV population: a hidden epidemic, Diab. Med. 19 (Suppl. 2) (2002) 28-115, P66.
- 5. Hengel R, Watts N, Lennox J Multiple symmetrical lipomatosis associated with protease inhibitors. Lancet 1997; 350: 1596.
- 6. Reitman ML. The fat and thin of lipin. Cell Metab 2005; 1: 5-6.
- 7. Haugaard SB, Andersen O, Pedersen SB, et al. Tumor necrosis factor alpha is associated with insulin-mediated suppression of free fatty acids and net lipid oxidation in HIV-infected patients with lipodystrophy. Metabolism 2006; 55: 175- 82.
- 8. Shepherd PR, Kahn BB Glucose transporters and insulin action. N Engl J Med 1999; 341: 248-257.
- 9. Murata H, Hruz P, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. AIDS 2002; 16: 859-63.
- 10. Ledergerber, B. Factors Associated with the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in

HIV-Infected Participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:111-119.

- 11. T.T. Brown, X. Li, S.R. Cole, L.A. Kingsley, A. Lawrence, F.J. Palella, S.A. Riddler, J.S. Chmiel, B.R. Visscher, J.B. Margolick, A.S. Dobs, Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study, *AIDS* 19 (13) (2005) 1375-1383.
- 12. Dube MP, Qian D, Edmondson-Melancon H, et al. Prospective intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 475-81.
- 13. Osei K, Falko JM, Nelson KP, Stephens R: Diabetogenic effect of pentamidine in vitro and in vivo in a patient with malignant insulinoma. *Am J Med* 77 : 41-46, 1984.
- 14. Doung M, Petit JM, Piroth L, Grappin M, Buisson M, Chavanet P, et al. Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients undergoing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 245-50.
- 15. Bouchard PH, Sai P, Reach G, Caubarrere I, Ganeval D, Assa R: Diabetes mellitus following pentamidine-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes* 31 : 40-45, 1982.
- 16. Waskin H, Stehr-Green JK, Helmick CG, Sattler FR: Risk factors for hypoglycemia associated with pentamidine therapy for pneumocystis pneumonia. *JAMA* 260:345 -347, 1988.
- 17. Henry K, Rathgaber S, Sullivan C, McCabe K: Diabetes mellitus induced by megestrol acetate in patients with AIDS and cachexia. *Ann Intern Med* 116 : 53-54, 1992
- 18. Duncan MH, Singh BM, Wise PH, Carter G, Alaghband-Zadeh J. A simple measure of insulin resistance (letter). *Lancet* 1995;346:120-121.
- 19. Hansson RL, Pratley RE, Bogardus C, Venkat-Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000;151:190-198.
- 20. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere M et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
- 21. Matsuda MH, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999;22:1462-1470
- 22. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance.
- 23. *Diabetes Care* 1998;21:310-314
- 24. American Diabetes Association. Guías Clínicas. Estandares de la Asistencia Sanitaria en la diabetes. 2005. Medical Trends, S.L. Barcelona España 52 pag.
- 25. World Health Organization. Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable diseases.. Geneva 2008-2013,
- 26. World Health Organization and International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Geneva 2006.
- 27. Del Prato S. Measurement of insulin resistance in vivo. *Drugs* 1999;58(Suppl 1):3-6.
- 28. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.

- 29. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698.
- 30. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
- 31. G. Behrens, A. Dejam, H. Schmidt, H.J. Balks, G. Brabant, T. Korner, M. Stoll, R.E. Schmidt, Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors, *AIDS* 13 (10) (1999) F63-F70.
- 32. Noor, R.A. Parker, E. O'Mara, D.M. Grasela, A. Currie, S.L. Hodder, F.T. Fiedorek, D.W. Haas, The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults, *AIDS* 18 (2004) 2137-2144.
- 33. Lee GA, Seviranne T, Noor MA, Lo JC. The metabolic effects of Zidovudine/Ritonavir in HIV negative mens. *AIDS* 2004. 8: 641- 649
- 34. Woorle HJ, Mariuz PR, Meyer C. Mechanism for deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes* 2003; 52:918-925.
- 35. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000; 275:20251-4.
- 36. Capeau J, et al. Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Diabetes Metab* 1999; 25: 225-232.
- 37. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17: 971-979.
- 38. 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.
- 39. Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler DP. Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update. *AIDS* 2001; 15: 1917-1930.
- 40. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 48-62.
- 41. Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 313-319.
- 42. Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipodystrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359: 1026-1031.
- 43. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354: 1112-1115.
- 44. Grinspoon S. Mechanisms and strategies for insulin resistance in acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 37(Suppl 2): S85-S90.
- 45. Van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, Ackermans MT, Lange JM, Endert E, et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple

metabolic pathways. *AIDS* 2001; 15: 2093-2100.

- 46. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, Lo JC, Schwarz JM, Aweeka FT, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS* 2004; 18: 641-649.
- 47. Grunfeld C, Tien P. Difficulties in understanding the metabolic complications of acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 37(Suppl 2): S43-S46.
- 48. Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, Fuhrer J, Gelato MC. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 312-321.
- 49. Meininger G, Hadigan C, Laposata M, Brown J, Rabe J, Louca J, et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. *Metabolism* 2002; 51: 260-266.
- 50. Van Wijk JPH, Castro Cabezas M, Koning EJP de, Rabelink TJ, Geest R van der, Hoepelman IM. In Vivo Evidence of Impaired Peripheral Fatty Acid Trapping in Patients with HIV—Associated Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3575-3582.
- 51. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio et al; DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients: association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17: 1179-1193.
- 52. Noor MA, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A, Hodder SL, 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.
- 53. Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med* 2001; 7: 1327-1331.
- 54. Negredo E, Ribalta J, Ferre R, Salazar J, Rey-Joly C, Sirera G, et al. Efavirenz induces a striking and generalized increase of HDL-cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 819-821.
- 55. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 257-262.
- 56. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003; 17(6): 851-859.
- 57. Hansen BR, Haugaard SB, Iversen J, Nielsen JO, Andersen O. Impact of switching antiretroviral therapy on lipodystrophy and other metabolic complications: a review. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(4): 244-253.
- 58. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Halavaara J, Jarvinen A, Ristola M, Yki-Jarvinen H. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antivir Ther* 2003; 8: 199-207.