

Alterações Metabólicas, Terapia Antirretroviral e Doença Cardiovascular em Idosos Portadores de HIV

Metabolic Abnormalities, Antiretroviral Therapy and Cardiovascular Disease in Elderly Patients with HIV

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

Resumo

Um dos fenômenos mais atuais da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é o surgimento de uma nova população vulnerável: os idosos. Um dos fatores responsáveis por este aumento é o desenvolvimento da terapia antirretroviral combinada (TARV), que tem proporcionado uma melhor qualidade e expectativa de vida do portador de HIV. Entretanto, a TARV está associada a efeitos adversos como dislipidemia, diabetes melito e resistência à insulina, os quais se constituem como fatores de risco para doença cardiovascular. Com o impacto da TARV no metabolismo glicídico e lipídico, surgiram muitos estudos associando a infecção pelo HIV e a doença cardiovascular, assim como, os seus fatores de risco e a utilização da TARV, porém, poucos deles relatam sobre a cardiotoxicidade desta Terapia em idosos. Este artigo tem o objetivo de revisar as principais alterações metabólicas causadas pelo uso da terapia antirretroviral e o seu impacto no aumento do risco de doenças cardiovasculares nos idosos portadores de HIV.

Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Humana (Aids), causada pela infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), foi identificada no início da década de 1980¹, sendo considerada durante alguns anos como específica de homens que faziam sexo com homens, profissionais do sexo e usuários de drogas. Um dos fenômenos mais atuais da síndrome é o surgimento de uma nova população vulnerável: os idosos (a Organização das Nações Unidas (ONU) define como idoso indivíduos com idade superior a 60 anos nos países em desenvolvimento, e 65 anos nos países desenvolvidos²).

Segundo dados do Ministério da Saúde³, o primeiro caso notificado de Aids em pessoas com mais de 60 anos ocorreu

no ano de 1984 e dos 474.273 casos de Aids notificados até junho de 2007, 11.110 são em idosos. Desses, 7.408 casos ocorrem no sexo masculino e 3.702, no sexo feminino⁴. No Estado do Rio Grande do Sul, a notificação para esse grupo etário é de 883 casos até janeiro de 2008⁵.

Na década de 1980, a principal forma de transmissão do HIV nessa faixa etária era por meio de transfusão sanguínea, porém, atualmente, a forma mais comum de contágio é pelo contato sexual, especialmente pela transmissão heterossexual⁶. Essa modificação na forma de transmissão do vírus ocorre em razão do avanço da medicina e da indústria farmacêutica, que têm proporcionado ao idoso o prolongamento da sua vida sexual ativa⁷.

Um fator agravante para o diagnóstico de HIV em indivíduos da terceira idade é a semelhança existente entre as doenças oportunistas, que frequentemente acometem os portadores de HIV, com as doenças que acometem os idosos e, portanto, apresentam índices de testagem para o HIV menores que os adultos jovens⁸. El-Sadr, Gettler⁹ investigaram a prevalência do não-diagnóstico da infecção pelo HIV entre pessoas com mais de 60 anos que foram a óbito na instituição do estudo e que não apresentavam história prévia de infecção pelo HIV; das 257 amostras analisadas, 5% (13) continham anticorpos para HIV, embora esses 13 pacientes não tenham falecido em virtude dessa infecção.

Perez, Moore¹⁰ avaliaram as taxas de mortalidade em 253 portadores de HIV com idade \geq 50 anos e 535 jovens, também portadores. Os idosos que não recebiam terapia antirretroviral apresentaram uma razão de chances para morte duas vezes maior (HR=2,4; IC (95%): 1,4-3,9) que os jovens. Após o início da terapia antirretroviral, os idosos portadores de HIV apresentaram uma redução de 72% na mortalidade (ajustado para variáveis confundidoras) e, após três meses, não houve diferenças estatística e clinicamente significativas nas taxas de sobrevivência entre jovens e idosos.

O desenvolvimento da terapia antirretroviral combinada (TARV) (tab. 1), a partir de 1996, proporcionou a melhoria no prognóstico e na qualidade e expectativa de vida dos portadores do HIV; entretanto, fatores como a possibilidade do desenvolvimento de resistência viral aos medicamentos, a potencial toxicidade dos fármacos no médio e no longo prazos e a necessidade de adesão à TARV permanecem como principais empecilhos ao seu sucesso. A sua prescrição deve ser individualizada, seguindo critérios como eficácia, durabilidade e tolerabilidade¹¹⁻¹⁸.

Palavras-chave

Idoso, HIV/Aids, doenças cardiovasculares, dislipidemias, terapia antirretroviral altamente ativa, metabolismo dos lipídeos.

Correspondência: Andréa Sebben Kramer •

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

E-mail: deiakramer@gmail.com

Artigo recebido em 14/10/08; revisado recebido em 23/11/08; aceito em 26/11/08.

Tabela 1 – Fármacos atualmente utilizados na terapia antirretroviral (TARV) combinada com seu mecanismo de ação e principais efeitos adversos

Classe	Nome genérico	Mecanismo de ação	Efeitos adversos
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN)	Abacavir (ABC), Didanosina (ddl), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC), Zidovudina (AZT) Tenofovir (TDF)*	Impedem a infecção aguda das células, pois atuam sobre a transcriptase reversa, impedindo que o RNA viral se transforme em DNA complementar	toxicidade mitocondrial; toxicidade hepática, lipoatrofia, anemia, miopatia, neuropatia periférica, pancreatite
Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	Efavirenz (EFZ), Nevirapina (NVP), delavirdina		Elevação das enzimas hepáticas, dislipidemia, exantema e síndrome de Stevens-Johnson.
Inibidores de Protease (IP)	Fosamprenavir (FAPV), Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Indinavir (IDV), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV)	Atuam impedindo a clivagem da protease do polipeptídeo precursor viral e bloqueia a maturação do vírus	Toxicidade metabólica; lipodistrofia, dislipidemia, hiperglicemia, resistência a insulina, diabetes, intolerância gastrointestinal, toxicidade hepática
Inibidores da entrada do HIV		Impedem a entrada do material genético viral pela sua ação no mesmo local da entrada do HIV na célula que expressa receptor CD4	Reações de Hipersensibilidade, principalmente local, ou, mais raramente sistêmica
Inibidor da fusão	Enfuvirtida (T-20)		

*análogo de nucleotídeo.

Embora associada à melhoria da qualidade de vida dos portadores do HIV, a TARV trouxe alterações nas manifestações cardiovasculares¹⁹, pois é crescente o número de casos de síndromes coronarianas e eventos vasculares periféricos relacionados tanto ao aumento da sobrevida dos pacientes quanto à toxicidade da terapia²⁰⁻²¹. A TARV e especialmente a classe dos inibidores de protease têm sido associados a dislipidemia, resistência a insulina e diabetes melito, que se constituem como fatores de risco para doença cardiovascular²²⁻²³; e, segundo alguns autores, o uso dessa classe de fármacos corresponde a 60% das alterações metabólicas citadas²⁴⁻²⁷.

Com o impacto da TARV no metabolismo glicídico e lipídico, surgiram muitos estudos associando a infecção pelo HIV e a doença cardiovascular, assim como os seus fatores de risco e a utilização da TARV, porém poucos deles relatam sobre a cardiotoxicidade dessa terapia em idosos. Os idosos apresentam uma resposta imunológica mais lenta à TARV e um risco maior de desenvolver doença cardiovascular pela combinação envelhecimento, infecção pelo HIV e TARV²⁸. O objetivo deste artigo é revisar as principais alterações metabólicas causadas pelo uso da terapia antirretroviral e o seu impacto no aumento do risco de doenças cardiovasculares nos idosos portadores de HIV.

Alterações metabólicas nos portadores de HIV

Alterações no metabolismo lipídico

A dislipidemia associada à TARV é caracterizada pelo aumento nos níveis de VLDL (maior transportador de triglicerídeos), LDL, Lipoproteína (a) e redução do HDL²⁹. Em indivíduos não-portadores do HIV, o acúmulo no plasma dessas substâncias tem sido associado ao desenvolvimento de aterosclerose e suas complicações, como infarto do miocárdio e doença vascular periférica³⁰⁻³².

O mecanismo responsável pela indução da dislipidemia em

portadores do HIV ainda não está completamente elucidado. Ainda não está estabelecido se a dislipidemia ocorre por um efeito direto da TARV ou se é resultado da interação entre diversos fatores, como o tratamento antirretroviral, a predisposição genética, fatores ambientais como dieta e exercício físico ou outros fatores como a resposta do hospedeiro à infecção pelo HIV³³.

Carr e cols.³⁴ propuseram uma teoria baseada na homologia entre o sítio catalítico da protease do HIV (onde ocorre a ligação dos inibidores de protease) e proteínas envolvidas no metabolismo lipídico: CRABP-1 (*Cytoplasmic Retinoic-Acid Binding Protein Type 1*) e LRP (*Low Density Lipoprotein- Receptor Related Protein*). Sendo assim, os inibidores de protease inibem etapas importantes do metabolismo humano, pois inibem a ação da CRBP-1 e se unem a LRP, resultando em hiperlipidemia. Em razão da ocupação do sítio da CRBP-1, os inibidores de protease determinariam uma interrupção na metabolização do ácido retinóico e menor atividade da PPAR- γ (*Peroxisome-proliferator-activated receptor type gamma*). Esse é importante para a diferenciação dos adipócitos e na apoptose dessas células, além de melhorar a sensibilidade periférica à insulina. Esses fenômenos conduzem à hiperlipidemia por redução do armazenamento periférico e aumento da liberação de lipídios na corrente sanguínea^{19,35-37}.

A inibição da LRP implica menor captação de triglicerídeos pelo fígado e menor clivagem desses ácidos graxos e glicerol, que deveria ocorrer por atividade do complexo LRP-LPL (lipase lipoproteica)³⁴. Essa hipertrigliceridemia seria a responsável pelo aumento da resistência a insulina, a qual pode culminar em diabetes melito do tipo II³⁸⁻⁴⁰.

A frequência das dislipidemias difere segundo o tipo de medicamento utilizado pelo paciente. Calza e cols.⁴¹ acompanharam durante o período de 1998 a 2000 212 pacientes com HIV que iniciaram tratamento com inibidores de protease para avaliar a incidência de hiperlipidemia e seus eventos clínicos adversos. Após um ano de seguimento, o tratamento com inibidores de protease causou o aumento

estatisticamente significativo dos níveis de triglicerídeos ($p < 0,005$) e de LDL colesterol ($p < 0,05$), e a incidência de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia foi, respectivamente, 38,2% e 25%. A incidência do aumento de triglicerídeos foi significativamente maior nos pacientes tratados com ritonavir (66,6%) ou lopinavir/ritonavir (60,7%) quando comparados com outros inibidores de protease ($p < 0,04$) e não houve nenhum evento clínico adverso relacionado com a hiperlipidemia.

Alterações no metabolismo glicolítico

A prevalência de resistência a insulina, intolerância a glicose e diabetes tem aumentado significativamente após a introdução da TARV. O quadro clínico de diabetes melito do tipo 2 e resistência a insulina tem sido relatado em 8%-10% dos casos^{42,43}, e o estado de hiperglicemia com ou sem diabetes melito ocorre em 3% a 17% dos pacientes que recebem TARV⁴⁴. A elucidação dos fatores que estão envolvidos no processo de alterações na homeostase da glicose, especialmente resistência a insulina, ainda permanece como um grande desafio para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Entre os usuários de inibidores da protease tem-se observado maior ocorrência de resistência a insulina sem o desenvolvimento de diabetes melito⁴⁵. O tratamento de indivíduos não-infectados pelo HIV com indinavir (inibidor de protease) durante quatro semanas promoveu um aumento nos níveis de glicose e uma redução de 20% na sensibilidade a insulina⁴⁶. Schwarz e cols.⁴⁷ também evidenciaram uma redução de 17% na sensibilidade a insulina, com aumento da produção de glicose e glicogenólise, demonstrando que o indinavir induz a resistência a insulina periférica e aumenta a produção de glicose endógena. Salienta-se que esse estado pode estar associado à infecção pelo HIV, provavelmente por ação direta do vírus na função das células betapancreáticas ou no mecanismo de ação da insulina⁴⁸.

Behrens e cols.⁴⁹ compararam 38 pacientes HIV positivos, em terapia com inibidores de protease (IP), e 17 em início do uso dessa, utilizando o teste oral de tolerância a glicose. Dezoito (46%) pacientes em tratamento apresentaram intolerância a glicose e cinco (13%), diabetes, enquanto no grupo em início de terapia apenas quatro (24%) apresentaram intolerância a glicose e nenhum diabetes. Nesse mesmo estudo, as concentrações de insulina, proinsulina e peptídeo-C em jejum e após a ingestão de glicose oral estavam aumentadas no grupo em tratamento, sugerindo uma disfunção das células betapancreáticas, além de resistência a insulina periférica.

O mecanismo de indução de resistência a insulina pelos inibidores de protease pode ser explicado por três hipóteses, as quais não são excludentes: inibição da atividade dos transportadores de glicose (GLUT1 e GLUT4) na membrana plasmática, inibição da diferenciação de pré-adipócito em adipócito e indução da apoptose do adipócito maduro⁵⁰⁻⁵². Hruz e cols.⁵¹ e Murata e cols.⁵² sugerem que um dos principais mecanismos responsáveis pela indução de resistência a insulina pelos inibidores de protease é a inibição do transportador de glicose GLUT4. Os inibidores de protease diminuem seletiva e potencialmente a atividade do transportador de glicose

GLUT4 sem afetar os eventos sinalizadores da insulina ou a translocação do GLUT4⁵³. Como o transporte de glicose é um dos passos limitantes para a eliminação da glicose, o efeito inibitório dos IP na GLUT4 causa a resistência a insulina em indivíduos HIV positivos que utilizam essa classe de fármacos. Alguns desses podem desenvolver DM pela falha nas células betapancreáticas para compensar essa resistência.

Os possíveis mecanismos responsáveis pela indução de resistência a insulina em pacientes HIV positivos com o uso de inibidores de protease estão descrito na fig. 1.

Eventos cardiovasculares e terapia antirretroviral

A utilização da TARV proporcionou aos pacientes uma maior expectativa de vida e uma redução nas infecções oportunistas. Entretanto, em razão do aumento da prevalência de diabetes melito, dislipidemia e lipodistrofia, doenças cerebrovasculares e cardiovasculares prematuras têm sido descritas. A predisposição à aterosclerose resulta da própria infecção pelo HIV, das alterações metabólicas decorrentes do uso da terapia antirretroviral ou ambos²⁰⁻²¹.

O estudo multicorte DAD (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study*) investiga a incidência de acidentes cardiovasculares e cerebrovasculares em pacientes com infecção pelo HIV e a associação dos fatores de risco para doença cardiovascular e à TARV^{54,55}, inclui a participação de mais de 20.000 pacientes. Uma publicação realizada pelo grupo no ano de 2007 confirmou a existência de associação entre a duração da terapia antirretroviral e o aumento no risco de sofrer IAM, com um risco relativo ajustado de 1,16 por ano de exposição à terapia (IC 95%: 1,09-1,23). A incidência de IAM foi de 1,53/1.000 pessoas-ano entre os que não eram expostos aos inibidores de protease e 6,01/1.000 pessoas-ano entre os expostos aos inibidores de protease⁵⁶.

Rickerts e cols.⁵⁷ realizaram um estudo retrospectivo, com 4.993 portadores de HIV, durante os anos de 1983 a 1998, para investigar se o uso da TARV estava associada com o aumento na incidência de infarto do miocárdio. Embora o número absoluto tenha sido baixo (apenas 29 casos de infarto), a incidência de infarto do miocárdio por 1.000 pacientes-ano aumentou após a introdução da Terapia de 0,86 (1983-1986) para 3,41 (1995-1998) ($p = 0,002$). Klein e cols.⁵⁸ também avaliaram retrospectivamente, por um período de 5,5 anos, 4.159 homens infectados pelo HIV. Durante esse período, ocorreram 72 eventos cardiovasculares, e 47 foram infartos do miocárdio⁵⁸. A exposição à terapia antirretroviral não alterou a incidência de eventos cardiovasculares, porém a incidência nos pacientes infectados pelo HIV foi maior (4,86 por 1.000 pessoas-ano) que nos pacientes do grupo controle (3,69 por 1.000 pessoas-ano, $n = 39.877$ homens não-infectados).

Mary-Krause e cols.⁵⁹ analisaram o impacto dos inibidores de protease no risco de infarto do miocárdio em homens infectados pelo HIV atendidos no French Hospital Database on HIV. Durante o período de 1996 a 1999, o infarto do miocárdio foi diagnosticado em 60 homens entre 88.029 pessoas-ano, incluindo 49 casos em homens recebendo IP. Os resultados demonstraram uma relação entre o uso de inibidores de protease e infarto do miocárdio, com uma alta incidência entre homens expostos a IP por mais de 18 meses.

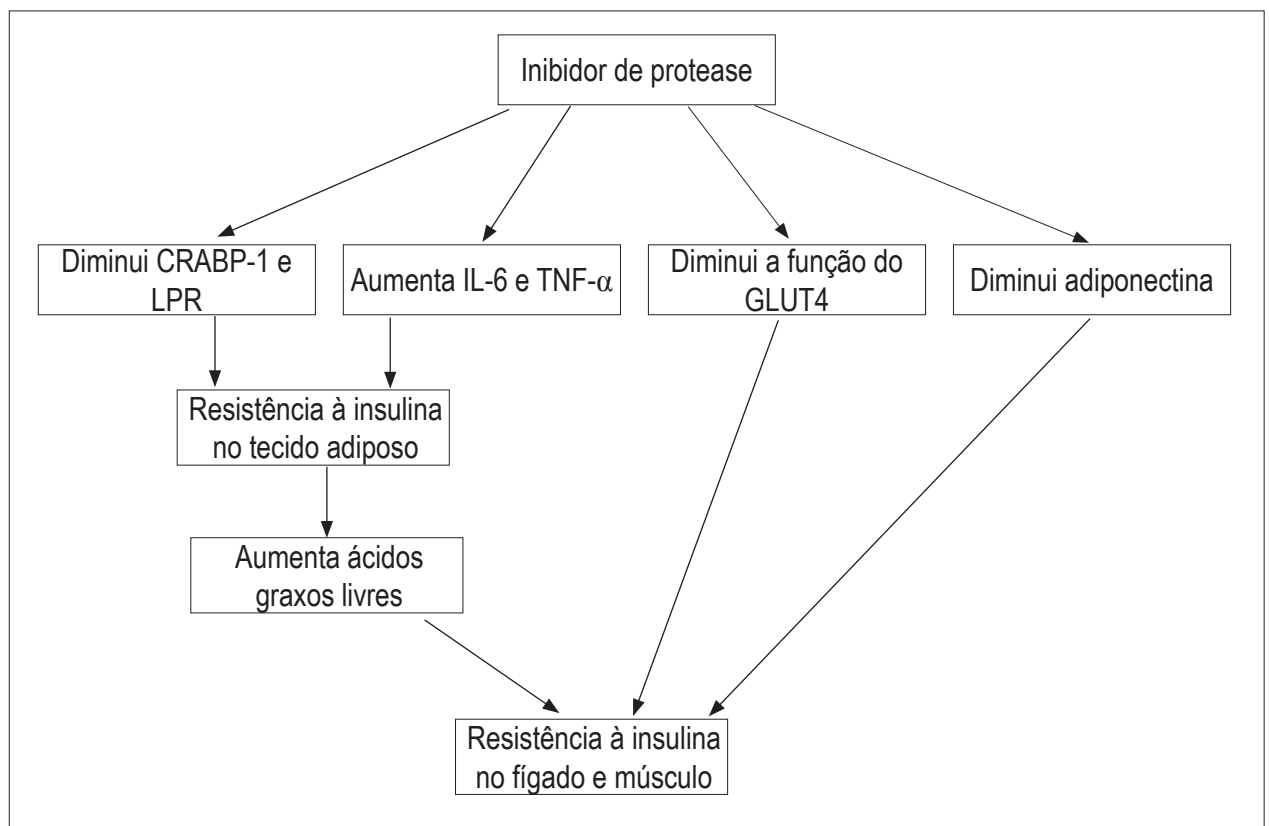


Fig. 1 - Possíveis mecanismos responsáveis pela indução de resistência a insulina em pacientes HIV positivos com o uso de inibidores de protease; CRABP-1 - proteína ligadora do ácido retinóico citoplasmático tipo 1 – “cytoplasmatic retinoic-acid binding protein type 1”; LPR - proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de densidade baixa – “low density lipoprotein-receptor related protein”; GLUT4 - transportador de glicose tipo 4 – “glucose transporter type 4”; IL-6 - interleucina 6 – “interleukin 6”; TNF- α - fator de necrose tumoral α – “tumor necrosis factor α ”.

Em seu estudo, Obel e cols.⁶⁰ determinaram a taxa de hospitalização por doença isquêmica do coração em 3.953 pacientes com HIV, no período de 1995 a 2004, e compararam com a taxa de 373.856 pessoas do grupo controle. Os dados foram obtidos do Hospital Nacional de Danish (*Danish National Hospital*) e os autores concluíram que os pacientes recebendo a terapia antirretroviral apresentaram um aumento no risco de doença isquêmica do coração, mas o risco relativo pode ser estável por oito anos após o início do tratamento⁶⁰.

Barbaro e cols.⁶¹ realizaram um estudo para avaliar a incidência de doença arterial coronariana de acordo com o tratamento utilizado: um grupo com dois inibidores análogos da transcriptase reversa mais um inibidor de protease e outro grupo com um inibidor não-análogo da transcriptase reversa e dois análogos da transcriptase reversa (sem o uso de inibidores de protease). Um total de 1.551 pacientes foram seguidos por aproximadamente 36 meses e a incidência cumulativa anual de eventos relacionados a doença arterial coronariana foi de 9,8/1.000 no grupo com inibidores de protease e 0,8/1.000 no grupo sem inibidores de protease ($p < 0,001$) e a incidência anual de infarto do miocárdio foi de 5,1/1.000 e 0,4/1.000, respectivamente ($p < 0,001$). Do total de pacientes que desenvolveram doença arterial coronariana e que recebiam inibidores de protease ($n=23$), 73,9% apresentaram

lipodistrofia e todos apresentaram hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia⁶¹.

Bergersen e cols.⁶² compararam o risco de doença cardiovascular, por meio do Escore de Framingham, em portadores de HIV com ou sem TARV com um grupo controle (não-portadores de HIV). No estudo foram incluídas 721 pessoas: 219 portadores de HIV com terapia antirretroviral, 64 sem terapia antirretroviral e 438 não-portadores de HIV. A prevalência de risco coronariano $>20\%$ em 10 anos foi o dobro nos pacientes com TARV (11,9%) do que no grupo controle (5,3%, $p=0,004$). O grupo sem TARV não obteve uma diferença estatisticamente significativa quando comparado ao grupo em uso de TARV ($p=0,25$) e ao grupo controle ($p=0,76$), apresentando uma prevalência de 6,3% para risco coronariano $>20\%$. O grupo de portadores de HIV apresentou maior prevalência de tabagismo e dislipidemia.

O estudo italiano SIMONE (Síndrome Metabólica ONE) teve como objetivo identificar e caracterizar pacientes portadores de HIV com alto risco cardiovascular⁶³. Nesse estudo foi considerado grupo de alto risco os indivíduos que apresentassem um escore de Framingham $>10\%$ e/ou síndrome metabólica. Do total de 1.230 pessoas avaliadas, 6,3% (77) estavam na faixa etária acima dos 60 anos. O *odds ratio* foi estimado para o grupo de alto risco cardiovascular, tendo como referência a faixa etária <40 anos, onde para

indivíduos com >60 anos o *odds ratio* foi de 53,5 (IC[95%]: 23,4-122,4), 50-59 anos de 11,2 (IC[95%]: 7,3-17,2) e 40-49 anos de 3,0 (IC[95%]: 2,2-4,1).

Triant e cols.⁶⁴ conduziram um estudo de coorte utilizando 3.851 pacientes infectados pelo HIV e 1.044.589 não-infectados, para determinar a taxa de infarto agudo do miocárdio e os fatores de risco cardiovascular, no período de 1996 a 2004. Conforme esse estudo, a coorte dos portadores de HIV apresentava proporções maiores de hipertensão (21,2% vs 15,9%), diabetes (11,5% vs 6,6%) e dislipidemia (23,3% vs 17,6%) que a coorte dos não-portadores ($p < 0,0001$ para cada comparação). A taxa de infarto agudo do miocárdio por 1000 pessoas-ano foi de 11,13 nos pacientes com HIV (IC[95%]: 9,58-12,68) e de 6,98 para os sem HIV (IC[95%]: 6,89-7,06), com RR de 1,75 (IC[95%]: 1,51-2,02; $p < 0,0001$) quando ajustado para variáveis como sexo, idade, raça e os fatores de risco cardiovascular já citados. Quando houve a estratificação por idade, portadores de HIV na faixa etária entre 65-74 anos apresentaram uma taxa de IAM de 77,68/1.000 pessoas-ano (IC[95%]: 46,86-108,49) quando comparados com pessoas na mesma faixa etária, porém sem HIV, com uma taxa de 24,47/1.000 pessoas-ano (IC[95%]: 23,98-24,96). Quando comparados apenas a coorte dos portadores de HIV, o RR para IAM foi de 17,24 para idade de 75-84 anos versus 18-34 anos (IC[95%]: 15,87-18,52; $p < 0,0001$).

Glass e cols.⁶⁵ avaliaram a prevalência dos fatores de risco coronariano e a estimativa de doença cardiovascular (DCV) em 10 anos em uma coorte de pessoas infectadas pelo HIV. Um total de 8.033 pessoas participou do estudo, desses 56,9% com idade <40 anos e 43,1% na faixa etária ≥ 40 anos. O grupo de idade superior a 40 anos apresentou maior prevalência de hipertensão (19,4% vs 34,8%), colesterol total (11,2% vs 23,9%) e triglicerídeos (26,5% vs 42,9%). A porcentagem de pessoas com alto risco para DCV em 10 anos (escore >20%) foi 2,7%; porém, quando estratificados por idade, houve um aumento de aproximadamente seis vezes na prevalência de alto risco para a faixa etária ≥ 40 anos (0,9% vs 5,1%).

Em estudo publicado em 2007, Kaplan e cols.⁶⁶ estimaram o risco coronariano em 10 anos entre homens e mulheres portadores de HIV sem doença cardiovascular pré-estabelecida. Do total de participantes, 17% dos homens e 12% das mulheres apresentaram um escore de alto risco (estimativa em 10 anos $\geq 25\%$ ou a presença de diabetes melito). As mulheres portadoras de HIV com mais de 40 anos apresentaram maiores prevalências de elevação do colesterol LDL (17% vs 6%), hipertensão (35% vs 12%) e diabetes (16% vs 6%) que as com idade inferior a 40 anos. Os homens com mais de 40 anos também apresentaram maiores taxas de prevalência para os fatores antes mencionados; porém, quando comparados homens e mulheres com mais de 40 anos, o sexo masculino apresentou taxas de prevalência de alterações lipídicas maiores que as mulheres (elevação do colesterol LDL: 33% vs 17%, baixo colesterol HDL: 44% vs 33% e hipertrigliceridemia: 10% vs 2%).

Silverberg e cols.⁶⁷ avaliaram, por um período médio de seguimento de 3,8 anos, as mudanças laboratoriais após o início da terapia antirretroviral em 5.090 pessoas com HIV. Desses, 2.259, 1.834 e 997 eram nas faixas etárias de 18 a

39, 40 a 49 e >50 anos, respectivamente. Foram encontradas anormalidades laboratoriais mais frequentes entre os idosos, como altos níveis de creatinina, colesterol e glicose. Para níveis anormais de colesterol, o *odds ratio* foi 1,31 (IC[95%]: 0,84-2,06) para o grupo de 40-49 anos e 1,66 (IC[95%]: 1,02-2,70) para o grupo com >50 anos, quando comparados com a faixa etária dos 18-39 anos ($p = 0,04$). Para os níveis de glicose, o *odds ratio* foi de 1,92 (IC[95%]: 1,17-3,15) para 40-49 anos e 2,85 (IC[95%]: 1,71-4,75) para >50 anos ($p < 0,001$).

Orlando e cols.⁶⁸ publicaram em 2006 um estudo onde avaliaram a incidência de eventos adversos no primeiro ano da TARV em uma coorte de portadores de HIV com mais de 50 anos, e compararam com uma coorte de portadores de HIV com idade entre 25-35 anos. Foram incluídos no estudo 159 pessoas com mais de 50 anos e 118 controles jovens. A porcentagem de pacientes com testes bioquímicos anormais foi maior nos idosos que nos controles durante o período considerado, com um risco relativo para anormalidades nos níveis de glicose 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) e triglicerídeos 1,26 (IC[95%]: 1,02-1,56). Os autores observaram que o pico de incidência de alterações metabólicas ocorreu 24 semanas após o início do tratamento em ambos os grupos.

Currier e cols.⁶⁹ avaliaram, por um tempo médio de seguimento de 2,5 anos, a incidência de doença arterial coronariana, por faixa etária, em 28.513 portadores de HIV, dos quais 8,4% (2.408) apresentavam idade >55 anos. A prevalência dos fatores de risco cardiovascular foram maiores nas faixas etárias mais elevadas. Nos portadores do HIV com idade superior a 66 anos, o uso da medicação antirretroviral apresentou um risco relativo para diabetes de 1,31 (IC[95%]: 0,80-2,17), hiperlipidemia 1,76 (IC[95%]: 1,06-2,95) e hipertensão de 4,50 (IC[95%]: 2,50-8,10).

Manejo farmacológico das alterações metabólicas nos portadores de HIV

O mecanismo fisiopatológico das alterações metabólicas em portadores do HIV ainda não está completamente elucidado e, portanto, consensos específicos para o seu tratamento ainda não estão disponíveis. Após uma análise global dos fatores de risco para doença cardiovascular, devem ser seguidas as mesmas recomendações para o tratamento que na população geral¹¹. As medidas não farmacológicas de tratamento devem ser a primeira opção, ou seja, mudanças no estilo de vida, incluindo seguir uma dieta e realizar exercícios físicos e, na persistência das alterações metabólicas, iniciar a farmacoterapia, porém com extrema cautela^{37,70,71}.

O tratamento para dislipidemia associada à TARV inclui três categorias de intervenção incluindo: alteração do esquema antirretroviral, modificações no estilo de vida e prescrição de hipolipemiantes⁷². Todas as pessoas infectadas pelo HIV necessitam de uma dosagem anual do perfil lipídico antes do início da terapia antirretroviral e a cada três meses após a instituição do tratamento ou após qualquer mudança em seu esquema terapêutico⁷³. O tratamento farmacológico da dislipidemia em portadores do HIV segue os mesmos critérios do *National Cholesterol Education Program* (NCEP) para a população geral: estatinas, fibratos e niacina^{71,74,75}.

Com exceção da pravastatina e da rosuvastatina, a maioria das estatinas é metabolizada pelo citocromo P-450 isoforma 3A4, o qual é inibido pelos IP⁷⁶. Nos casos de administração das estatinas concomitantemente com a terapia antirretroviral, é fundamental uma monitorização rigorosa da função renal, das enzimas hepáticas e da creatinofosfoquinase (CPK) pela potencialização dos efeitos nefrotóxicos, hepatotóxicos e miotóxicos dessas medicações^{19,77}.

Quanto ao tratamento para diabetes em portadores do HIV, há sugestões de que o uso de metformina promova redução na glicemia de jejum, na gordura visceral e na resistência a insulina, além de atuar na redução de marcadores séricos de disfunção endotelial (PAI-1 e tPA), os quais podem estar aumentados nesse grupo de pacientes⁷⁸⁻⁸⁰. É importante ressaltar que o uso concomitante de metformina e antirretrovirais da classe dos Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) pode aumentar o risco de ocorrência de acidose láctica (evento adverso dessa classe de antirretroviral), devendo ter rigorosa monitorização e uso cauteloso⁸¹.

Conclusão

O uso da terapia antirretroviral é de fundamental importância para melhorar a qualidade de vida das pessoas portadoras da Aids; porém, a sua utilização está associada com o desenvolvimento de dislipidemia, diabetes e resistência a insulina, as quais se constituem em fatores de risco para doença cardiovascular. Existem evidências de que a dislipidemia associada à terapia antirretroviral acelera o desenvolvimento de aterosclerose e tem apresentado maior incidência de episódios cardiovasculares, o que possivelmente está relacionado com a duração do tratamento. O mecanismo fisiopatológico das alterações metabólicas ainda não está completamente elucidado e, portanto, consensos específicos

para o seu tratamento ainda não estão disponíveis. O manejo farmacológico utilizado até o momento para portadores do HIV segue as mesmas recomendações da população geral: inicia-se com medidas não-farmacológicas, como seguir uma dieta e realizar exercícios físicos e, na persistência das alterações metabólicas, inicia-se a farmacoterapia, porém com extrema cautela.

Como demonstrado neste artigo, há poucos estudos relatando sobre a cardiotoxicidade da terapia antirretroviral nos idosos. As recomendações para o uso da terapia focam particularmente os adolescentes e adultos, demonstrando a necessidade de ensaios clínicos com idosos para melhor definir a interação entre idade e infecção pelo HIV, tanto na progressão da síndrome quanto na eficácia do tratamento antirretroviral, farmacocinética e toxicidade em curto e longo prazos da TARV. Além disso, são necessários mais estudos comparando idosos portadores de HIV com indivíduos de mesma faixa etária, porém sem infecção pelo HIV, para examinar questões como idade, infecção pelo HIV e terapia antirretroviral.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Mestrado de Andréa Sebben Kramer pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Referências

1. Manavi K. A review on infection with human immunodeficiency virus. *Best 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 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. Rerkpattanapipat 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, Tershakovec 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, Orдовas 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. I): S2-S19.
 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-Møller 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-Møller 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-Møller 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 J 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. CISAI 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.