

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“TRATAMIENTO CON METFORMINA PARA LIPODISTROFIA ASOCIADA CON
INFECCIÓN POR VIH EN EL HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN ISSEMYM SATÉLITE”**

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MEXICO Y MUNICIPIOS

HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN SATÉLITE

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

M.C. ULISES NAVARRETE TAPIA

DIRECTOR DE TESIS

E. EN M.I. ANDRES DOMÍNGUEZ BORGÚA

REVISORES

M. EN I.C. HÉCTOR L. OCAÑA SERVÍN

E. EN M.I. JUAN MANUEL ARELLANO ESTRADA

E. EN M.I. ALFREDO VALENZUELA PLATA

M. EN I.C. CATALINA MIRANDA SAUCEDO

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2013

ÍNDICE

Marco Teórico.....	5
Planteamiento del problema	15
Justificación	17
Hipótesis.....	18
Objetivos.....	19
Material y Método	20
Resultados.....	29
Discusión	42
Conclusiones	45
Anexo I	46
Anexo II	49
Anexo III	50
Bibliografía.....	52

RESUMEN

Antecedentes.- La terapia antirretroviral altamente efectiva mejora significativamente la calidad y esperanza de vida en pacientes infectados con VIH. Sin embargo, se asocia con modificaciones en la distribución de grasa corporal (lipodistrofia) que incluyen disminución de grasa periférica y acumulación de grasa central. Además, la lipodistrofia se asocia con factores de riesgo metabólicos incluyendo resistencia a la insulina y dislipidemia, considerados marcadores de enfermedad cardiovascular. La metformina se refiere como una opción terapéutica potencialmente benéfica al disminuir la producción hepática de glucosa, la resistencia a la insulina y mejorar el perfil lipídico.

Objetivo.- Evaluar la eficacia de la administración de metformina para el tratamiento de los trastornos metabólicos y alteraciones morfológicas relacionadas con la lipodistrofia asociada con infección por VIH.

Material y Método.- En un ensayo clínico se incluyeron 33 pacientes adultos con infección por VIH. Se asignaron de manera aleatoria a un grupo al que se administró metformina y a un grupo control manejado con placebo, durante 20 semanas. Al inicio del estudio se registraron variables antropométricas y la composición de grasa corporal. Asimismo se obtuvieron muestras de sangre venosa para determinar glucemia en ayuno, perfil de lípidos y pruebas de función hepática. Todas las variables se determinaron al concluir el estudio y fueron contrastadas según lo indicado, mediante prueba t de Student, χ^2 o prueba exacta de Fisher.

Resultados.- En comparación con el grupo control, los pacientes que recibieron tratamiento con metformina presentaron disminución significativa en el peso corporal de 68.5 ± 14.3 a 66.9 ± 13.4 Kg ($p < 0.001$), disminución en la circunferencia de la cintura de 95.2 ± 7.3 a 86.1 ± 12.4 cm. Se demostraron elevaciones significativas en el nivel de colesterol total de 181.1 ± 4 a 220.9 ± 61.1 mg/dL y en la aspartato aminotransferasa de 24 a 27 UI/L.

Conclusión.- La administración de metformina es una opción terapéutica para el manejo de lipodistrofia en pacientes con infección por VIH. Su efecto benéfico puede complementar modificaciones de índole nutricional y en el estilo de vida.

ABSTRACT

Background.- Highly effective antiretroviral therapy significantly improves quality and life expectancy in patients infected with HIV. However, it is associated with changes in fat distribution (lipodystrophy) including peripheral fat loss and central fat accumulation. In addition, lipodystrophy is associated with metabolic risk factors, including insulin resistance and dyslipidemia, which have been correlated to surrogate markers of cardiovascular disease. Metformin is referred as a potentially beneficial treatment option to reduce hepatic production of glucose, insulin resistance and improve the lipid profile.

Objective.-To assess the effectiveness of metformin administration for treatment of metabolic disorders and morphological alterations related to lipodystrophy associated with HIV infection.

Material and method. –Thirty tree adult patients with HIV infection were included in a clinical trial. They were randomly assigned to a group that received metformin during 20 weeks or a control group (placebo). Anthropometric variables and body fat composition were recorded at the beginning of the study. Venous blood samples were also obtained to determine fasting glucose, profile of lipids and liver function tests. All variables were determined at the conclusion of the study and were contrasted as appropriate using Student t test, Chi² or Fisher's exact test.

Results. - Compared with control group, patients who received treatment with metformin showed significant decrease in body weight from 68.5 ± 14.3 to 66.9 ± 13.4 Kg ($p < 0.001$) and decrease in waist circumference of the of 95.2 ± 7.3 to 86.1 ± 12.4 cm ($p < 0.001$). They were demonstrated significant elevations in total cholesterol from 181.1 ± 4 to 220.9 ± 61.1 mg/dL ($p = 0.001$) and aspartate aminotransferase of 24 to 27 IU/L ($p=0.02$).

Conclusion.- Metformin administration is a therapeutic option for the management of lipodystrophy in patients with HIV infection. Its beneficial effect can supplement nutritional and lifestyle modifications.

MARCO TEÓRICO

Es un hecho que la introducción de la terapia antirretroviral altamente efectiva (TAAE) ha impactado en la supervivencia, disminuido la morbilidad y ha permitido mejorar el estado nutricional de pacientes infectados con el virus-1 de inmunodeficiencia humana (VIH-1). Estos efectos benéficos se han acompañado por una proporción importante de pacientes que desarrollan alteraciones en la composición corporal denominadas “*lipodistrofia*”, así como anomalías en el metabolismo lipídico y resistencia a la insulina. Lo anterior conlleva al incremento en el riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo II y enfermedad cardiovascular.^{1,2,3}

La lipodistrofia se manifiesta por acumulación de grasa a nivel truncal o dorsocervical, pérdida de grasa en extremidades y en la cara, o una combinación consistente en acumulación central y pérdida periférica de grasa.⁴

Las anomalías en el metabolismo lipídico característicamente se manifiestan por hipertrigliceridemia de moderada a severa, aumento en lipoproteínas de baja densidad (LDL) y moderada disminución en las lipoproteínas de alta densidad (HDL).^{4,5}

Es muy frecuente encontrar resistencia a la insulina de manera concomitante, y se asocia con un moderado aumento en la prevalencia de diabetes mellitus, particularmente en pacientes bajo tratamiento con ciertos fármacos inhibidores de proteasa (IP). Antes del advenimiento de la terapia antirretroviral, la diabetes mellitus y los trastornos de tolerancia a la glucosa ocurrían con menor frecuencia en pacientes con infección por VIH. Los primeros casos de diabetes mellitus relacionados con el tratamiento para infección por VIH ocurrieron con la Pentamidina, que se utilizó para tratamiento de la infección por *Pneumocystis carinii* a mediados de los años 90's y que es un agente con propiedades tóxicas para las células beta del páncreas.^{6,7}

El Grupo de Estudio para Información de Eventos Adversos de Fármacos Anti-VIH (DAD, por sus siglas en inglés) comunicó una frecuencia de diabetes mellitus de 3.1% en una cohorte de 23,347 pacientes.⁸

A la combinación de lipodistrofia y dislipidemia en pacientes con VIH, se le describe como “lipodistrofia dislipidémica asociada con infección por VIH” (*HADL*, por sus siglas en inglés).^{8,9}

Componentes de la Lipodistrofia Dislipidémica asociada a infección por VIH

A la fecha se carece de una definición mundialmente aceptada para la *HADL*. Se ha desarrollado un modelo multifactorial con incorporación de diversos parámetros que incluyen la edad, sexo, duración de infección por VIH, estadio de la infección por VIH, índice cintura/cadera, brecha aniónica, HDL y antropometría. Con la aplicación de este modelo se reporta una sensibilidad diagnóstica de 79% y una especificidad de 80%. Sin embargo, se considera impráctico desde el punto de vista clínico. Además, incluye la necesidad de evaluar al paciente mediante la realización de estudios imagenológicos por Tomografía Axial Computarizada e Imagen por Resonancia Magnética.¹⁰

Un enfoque práctico ante la *HADL* consiste en comprender que esta entidad incluye una combinación de trastornos metabólicos y cambios en la morfología corporal. Las alteraciones metabólicas incluyen una dislipidemia característica y resistencia a la insulina. Los cambios en la morfología corporal incluyen la combinación de acumulación central de grasa y pérdida de grasa periférica (incluyendo cara). Los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de *lipodistrofia* incluyen la duración de la infección por VIH, elevada carga viral, bajo conteo de linfocitos CD4+ antes de iniciar TAAE y duración de la misma.¹¹

Algunos fármacos antirretrovirales también han sido implicados en la lipodistrofia. El uso del Nucleósido Inhibidor de Transcriptasa Reversa (NRTI, por sus siglas en inglés) Estavudina, o la terapia de combinación utilizando dos NRTI como Estavudina y Didanosina ha sido asociada con lipoatrofia severa.¹²

Dislipidemia.- Las anormalidades en los niveles séricos de lípidos fueron descritas en pacientes con infección por VIH antes de la TAAE. Estos trastornos consistían en hipertrigliceridemia y elevación de ácidos grasos libres, junto con disminución en la cantidad de colesterol total, HDL, Apolipoproteína A1, LDL y Apolipoproteína B1. Estos niveles elevados eran ocasionados por el contenido de triglicéridos derivados de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), LDL y HDL, junto con disminución en su depuración.^{13, 14}

A partir del amplio uso de la TAAE, los niveles de triglicéridos se encontraron con elevaciones más relevantes. Diversos estudios comunican una importante asociación entre el uso de fármacos inhibidores de proteasa (*IP*) y el desarrollo de dislipidemia. La

dislipidemia asociada con *IP* se caracteriza por hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Los agentes *IP* difieren en su capacidad para inducir modificaciones lipídicas, especialmente hipertrigliceridemia. El Ritonavir, Nelfinavir y Saquinavir se han asociado significativamente con hipertrigliceridemia, mientras el Amprenavir se asocia con menor intensidad. Los agentes nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (NRTI, por sus siglas en inglés) también han sido asociados con el desarrollo de dislipidemia.^{7, 13, 14}

Resistencia a la Insulina.- La resistencia a la insulina en pacientes con *HADL* se debe tanto al efecto de fármacos utilizados en la TAAE, como por una *lipotoxicidad*, ocasionada por una importante alteración en la función del adipocito y el metabolismo intermediario de ácidos grasos.¹⁵ Aproximadamente, 35% de los pacientes con infección por VIH tratados con *IP* desarrollan resistencia a la insulina y una menor proporción desarrollan intolerancia a la glucosa; la frecuencia reportada de diabetes es considerablemente menor, aproximadamente de 7%.^{1,15} Los fármacos *IP* inducen resistencia a la insulina en músculo esquelético por inhibición del transportador de glucosa *Glut-4*. En un estudio realizado en pacientes con infección por VIH sin diabetes en tratamiento con *IP* como parte del régimen de TAAE, se demostró un resultado anormal en la prueba de tolerancia, con incremento en los niveles de insulina en ayunas y a las 2 horas; así como en los niveles de glucosa a las 2 horas.¹⁶ Los fármacos NRTI, especialmente análogos de Timidina, inducen resistencia a la insulina en músculo esquelético e hígado. El mecanismo exacto de este efecto aún se desconoce, postulándose una lipotoxicidad que resulta de la capacidad de estos fármacos para alterar la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial e inducir un defecto en la oxidación de ácidos grasos.¹⁷ Así, la combinación de efectos directos de fármacos *IP* y fármacos NRTI, junto con efectos indirectos de lipólisis, que ocasiona acumulación de grasa a nivel visceral, pueden causar resistencia a la insulina que se desarrolla en pacientes con infección por VIH. El *IP* Atazanavir no afecta la sensibilidad a la insulina en sujetos sanos, mientras el Lopinavir y Ritonavir inducen resistencia a la insulina.^{1, 16, 17}

Métodos para valorar la resistencia a la insulina.- Para determinar la resistencia a la insulina se utilizan métodos fiables y reproducibles. La validación de las diferentes técnicas se realiza comparándolas con el *clamp euglicémico*, que representa el “estándar de oro” para el estudio de resistencia a la insulina.¹⁷

La resistencia a la insulina con base en el método *HOMA* (Homeostasis Model Assessment) fue desarrollado por el grupo de Turner en la primera mitad de los años 80's. Su metodología se fundamenta en un modelo matemático desarrollado a partir de datos obtenidos en seres humanos en cuanto a la relación de interdependencia entre la glicemia y la insulinemia (Homeostasis).^{18, 19} Este modelo considera que cuando existe un déficit secretor de insulina, la insulinemia puede mantenerse cerca de límites normales a expensas de tener una glicemia basal elevada y viceversa, cuando existe resistencia a la insulina los niveles basales de glucosa se mantienen en límites normales por el desarrollo de hiperinsulinemia compensadora. A partir de resultados simultáneos en los niveles de glucosa e insulina plasmática, se estima la resistencia a la insulina (HOMA-R) y la capacidad secretora del organismo. El modelo matemático *HOMA* relaciona los niveles de glucosa sanguínea en ayunas y los niveles de insulina con la resistencia a la insulina (RI) y la función de las células beta (FCB) de acuerdo con las siguientes formulas:¹⁹

$$RI = [\text{insulina en ayuno (mIU/l)} \times \text{glucosa en ayuno (mmol/l)}] / 22.5$$

$$FCB: [20 \times \text{insulina en ayuno (mIU/l)}] / [\text{glucosa en ayuno (mmol/l)} - 3.5]$$

Por otra parte, algunos autores de manera pragmática establecen la resistencia a la insulina cuando se encuentra un nivel de insulina plasmática en ayunas $\geq 15 \mu\text{UI/ml}$.

Redistribución Grasa.- Las cifras de prevalencia para *lipodistrofia* varían ampliamente por la falta de una definición mundialmente aceptada, oscilando entre 13% a 84%.^{19, 20} Esta distribución anormal de grasa usualmente se presenta en una de tres formas: (1) Lipoatrofia generalizada o localizada que involucra las extremidades, glúteos y cara; (2) Lipohipertrofia con depósito generalizado o local de grasa, involucrando abdomen, glándula mamaria, región dorsocervical y área supraclavicular; y (3) Patrón mixto con adiposidad central y lipoatrofia periférica.¹⁶ Existen diversos estudios en los cuales se refiere que una proporción significativa de pacientes con infección por VIH desarrollan un incremento en la cantidad de grasa abdominal después de iniciar TAAE. De manera inicial, los agentes *IP* se consideraron la principal causa de *lipodistrofia*; sin embargo, modificaciones similares en la composición corporal fueron posteriormente descritas también en asociación con la administración de NRTI y de agentes no nucleósidos inhibidores de transcriptasa reversa (NNRTI, por sus siglas en inglés).²¹

Fisiopatología

Aunque las investigaciones respecto a la fisiopatología del *HADL* se han enfocado en el papel de la TAAE, los factores etiológicos subyacentes probablemente son múltiples. Algunos autores indican que la acumulación de grasa intra-abdominal, se asocia con desarrollo del Síndrome Metabólico, predisponiendo a su vez al desarrollo de enfermedad cardiovascular.^{3, 5} La acumulación de grasa intra-abdominal, también se relaciona con el depósito de grasa a nivel de músculo esquelético y en hígado, ocasionando resistencia a la insulina.²² Este proceso se acompaña por un incremento en la circulación de factores *protrombóticos* y *pro-aterogénicos*, como el FFAs, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), interleucina-6 (IL-6) y activador-inhibidor de plasminógeno (PAI-1), así como disminución en factores circulantes asociados con sensibilidad a la insulina (adiponectina, leptina).^{23, 24}

Defectos Metabólicos.- La información derivada de diversos estudios señala que ciertos defectos específicos explican las complejas anormalidades lipídicas, cambios antropomórficos y resistencia a la insulina en *HADL*. Sekhan et al mediante análisis de espectrometría compararon un grupo de individuos sanos y pacientes con *HADL*, demostrando la existencia de alteraciones específicas en el recambio lipídico. Indicaron un incremento significativo de la lipólisis en ayuno, acompañándose con aumento en la cinética de ácidos grasos en el interior de los adipocitos.^{17, 23-25}

Defectos específicos en la cinética de los lípidos explican la severa hipertrigliceridemia, así como la tendencia a desarrollar acumulación de grasa intrahepática e intramiocelular y - *al menos parcialmente* - la resistencia a la insulina

Estos defectos conducen al *HADL* de la siguiente manera: Cuando la lipólisis se encuentra elevada en algunos depósitos periféricos como en la región femoral y glútea, ocurre lipoatrofia periférica. La oxidación de ácidos grasos en plasma, ocasiona un incremento en el flujo de ácidos grasos hacia el hígado, aumentando la producción y secreción de VDL; así como también, la formación de depósitos “*ectópicos*” de grasa en tejidos metabólicamente activos como el músculo y adipocitos viscerales, produciéndose resistencia lipotóxica a la insulina y adiposidad central.¹⁷

Además de la oxidación de ácidos grasos, los pacientes con *HADL* al parecer tienen incremento en la oxidación de grasa derivada de fuentes no plasmáticas, como los depósitos intramiocelulares e intrahepáticos.^{17, 26}

Los productos de oxidación de los lípidos intra-viscerales se asocian de manera importante con resistencia a la insulina y con trastornos del metabolismo de la glucosa por una alteración en la señalización para insulina.^{17, 26, 27}

Defectos Hormonales y Citoquinas.- Las adipocitoquinas pro-inflamatorias se encuentran elevadas en los depósitos de grasa de pacientes con infección por VIH, reflejando disfunción del adipocito. En la grasa subcutánea de pacientes con *HADL* se refieren niveles elevados del FNT- α y de IL-6.^{3, 17, 28}

La adiponectina es un importante mediador de la sensibilidad a la insulina y se encuentra disminuida de manera consistente en pacientes con *HADL*. Adicionalmente, en pacientes con *HADL* y lipoatrofia se encuentran concentraciones plasmáticas disminuidas de leptina. Esta deficiencia favorece la acumulación de lípidos en sitios no adiposos y se postula que interviene en la lipotoxicidad y exacerbación de la resistencia a la insulina. En pacientes con *HADL* se refiere una deficiencia parcial de hormona de crecimiento.^{3, 23, 27, 28}

Riesgo Cardiovascular

Los pacientes con *HADL* tienen múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. El grupo DAD reportó un riesgo relativo de 1.16/años de exposición para infarto al miocardio en pacientes con tratamiento mediante terapia antirretroviral combinada. El riesgo relativo ajustado para tratamiento con fármacos *IP* fue igual a 1.16/años de exposición y, se reportó un riesgo de 1.05/por año de exposición para NNRTI.^{7, 14, 29}

Metformina como intervención terapéutica para mejorar la Redistribución de Grasa y/o Alteraciones Metabólicas

En el año 2007 Kohli et al realizaron un ensayo clínico para determinar los efectos de la administración de *Metformina* sobre tejido adiposo visceral, perfil lipídico y sensibilidad a la insulina, en pacientes con infección por VIH. En su estudio incluyeron 48 pacientes de ambos sexos. Los pacientes seleccionados refirieron la percepción del incremento en la grasa abdominal y tuvieron una proporción anormal en el índice cintura/cadera (≥ 0.95 en

hombres y ≥ 0.85 en mujeres). El régimen de fármacos antirretrovirales se conservó estable desde 4 semanas previas al estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos. A un grupo de pacientes ($n = 25$) se les administró *Metformina* a dosis de 1,500 mg/día y 23 pacientes conformaron un grupo al que se administró placebo, ambos durante 24 semanas. Los autores refirieron que el cambio porcentual en tejido adiposo visceral no fue significativo después de 24 semanas de tratamiento, de $- 22.2 \text{ cm}^2$ en el grupo de *Metformina* vs $- 3.8 \text{ cm}^2$ en el grupo placebo ($p = 0.17$). Adicionalmente, no se evidenciaron diferencias significativas en el peso corporal, así como tampoco en las determinaciones de triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL y colesterol total. La sensibilidad a la insulina no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. La administración de *Metformina* se asoció con disminución significativa en el tejido graso a nivel del pedículo L4, cuantificado mediante tomografía computarizada en comparación con placebo ($- 686.0$ vs 161.0 gr; $p = 0.03$). Por otra parte al concluir el período de tratamiento se observó reducción significativa en el IMC (26.8 vs 25.7 kg/m^2) y en el índice cintura/cadera en el grupo de pacientes que recibieron *Metformina*. Kohli et al concluyeron que la administración de *Metformina* mostró una eficacia limitada en este grupo de pacientes.³¹

Con objeto de evaluar las acciones de la *Metformina* en pacientes con *lipodistrofia* por infección con VIH, Dielh et al realizaron un estudio en el que incluyeron 16 pacientes a quienes se les administró *Metformina* (1,700 mg/día) durante 6 meses. La edad promedio de los pacientes fue 40 años y 69% fueron mujeres. El tiempo promedio a partir del diagnóstico de infección por VIH fue 9.5 años. De los pacientes, 31% tuvieron tabaquismo activo, 19% hipertensión arterial y 62% habían sido diagnosticados como portadores de dislipidemia. La administración de *Metformina* se asoció con reducción significativa (seis meses) en el peso corporal promedio de 2.4 Kg ($p < 0.001$), con reducción concomitante en el IMC. Asimismo, se registró reducción significativa en la circunferencia de la cintura de 4.3 cm y en cadera de 2.8 cm ($p < 0.001$). Por otra parte, se encontró una disminución importante en las cifras de tensión arterial, tanto sistólica como diastólica. Los niveles promedio de glucosa plasmática (91 mg/dl), insulina (12.5 mU/l) y la resistencia a la insulina mediante HOMA2 (1.6%) determinadas durante la evaluación inicial, no se modificaron significativamente en las evaluaciones realizadas después de tres y seis meses. Los niveles de HOMA2 se correlacionaron con el área total abdominal ($r = 0.35$, $p = 0.04$) y también con el área de grasa subcutánea abdominal ($r = 0.37$, $p = 0.03$), pero no

se correlacionaron con la grasa visceral. Se encontró una correlación importante entre HOMA2 y el IMC ($r = 0.47$, $p = 0.006$) y la circunferencia de la cadera ($r = 0.39$, $p = 0.02$). No se evidenciaron correlaciones entre HOMA2 y el peso corporal, circunferencia de la cadera e índice cintura/cadera. Por otra parte, no se detectaron diferencias significativas en el colesterol total (plasma), así como tampoco en sus fracciones (LDL, HDL), en los triglicéridos, apoA-1 o en apoB. Sin embargo, se demostró incremento significativo en los niveles de colesterol HDL-3. El resultado de la tomografía computarizada mostró reducción importante en tejido adiposo abdominal, correspondiente a -10.3% de la evaluación inicial hasta los seis meses de tratamiento. El 87% de la disminución en la grasa abdominal ocurrió a nivel subcutáneo. El área total de grasa abdominal se correlacionó con la circunferencia de la cintura ($r = 0.70$, $p < 0.001$) y con el IMC ($r = 0.75$, $p < 0.001$). Los autores concluyeron que el incremento en colesterol HDL-3, junto con disminución en la tensión arterial, peso corporal, circunferencia de la cintura y tejido adiposo subcutáneo abdominal, conformaron resultados que sugieren un papel preventivo de la *Metformina* contra el desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con *lipodistrofia* por infección con VIH.²³

En relación con el tratamiento para la *lipodistrofia* asociada con VIH, van Wijk et al publicaron un estudio clínico en el que incluyeron un total de 37 pacientes, comparando de manera aleatoria la administración de Rosiglitazona a dosis de 8 mg/día con la administración de *Metformina* 2 g/día, ambas durante 26 semanas. Con la administración de Rosiglitazona se encontró disminución en el Área Bajo la Curva (AUC) para los niveles de glucosa con un cambio promedio después de 2 horas de la Carga de Tolerancia Oral equivalente a - 34.2 mg/dl (± 32.4) ($p = 0.04$). De manera similar, con *Metformina* se obtuvo una reducción significativa equivalente a - 19.8 mg/dl (± 12.6) ($p = 0.05$). Se evidenció una reducción promedio de insulina a las 2 horas de - 258 pmol/l (± 294) para Rosiglitazona y de - 231 pmol/l (± 264) para *Metformina*; ambas con significancia estadística ($p = 0.001$). La administración de Rosiglitazona se asoció con un incremento significativo en los niveles de adiponectina. La administración de *Metformina* mostró un efecto benéfico superior sobre el perfil de lípidos. Por otra parte, en el grupo de pacientes manejados con Rosiglitazona se evidenció un incremento significativo en la grasa abdominal tanto subcutánea como visceral. De manera contraria, la administración de *Metformina* se asoció con disminución en la grasa abdominal subcutánea y visceral. Estas observaciones condujeron a los autores a indicar que los pacientes con bajo peso corporal, lipoatrofia y resistencia a la insulina, son los que pueden obtener mayor

beneficio con la administración de Rosiglitazona. Sin embargo, la Rosiglitazona ocasionó un efecto deletéreo sobre el perfil lipídico, por lo que sugirieron utilizarla con precaución y de manera concomitante con agentes hipolipemiantes. Por otra parte, los autores indicaron que los pacientes con obesidad abdominal, sobrepeso y dislipidemia, pueden beneficiarse con la administración de *Metformina*.³²

Silic et al realizaron un ensayo clínico controlado para comparar los efectos de la administración de Rosiglitazona y *Metformina* sobre la resistencia a la insulina en pacientes con infección por VIH, tratados con TAAE, conteniendo un inhibidor de proteasa. En su estudio, evaluaron 90 pacientes del sexo masculino con intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (concentración de insulina en ayunas > 20 mIU/l). De manera aleatoria, a 30 pacientes se les administró maleato de Rosiglitazona a dosis de 4 mg/día (grupo Rosiglitazona); además, a 30 pacientes se les administró hidrocloreuro de *Metformina* a razón de 1000 mg/día (grupo *Metformina*) y 30 pacientes conformaron un grupo control sin administración de hipoglicemiantes. El lapso del tratamiento comprendió 48 semanas. La edad promedio de los pacientes fue 42 años, con duración promedio de infección por VIH de 7.4 años, y con duración promedio de TAAE de tres años. Al finalizar el tratamiento se encontró diferencia significativa en el IMC entre el grupo Rosiglitazona y el grupo *Metformina* (25.4 ± 3.1 vs 22.9 ± 2.4 ; $p = 0.020$). La concentración promedio de glucosa plasmática en el grupo Rosiglitazona disminuyó de 6.5 ± 0.20 a 4.6 ± 0.34 mmol/l ($p < 0.001$) y en el grupo *Metformina* disminuyó de 6.6 ± 0.18 a 4.4 ± 0.23 mmol/l ($p < 0.001$). La concentración de insulina en ayunas en el grupo Rosiglitazona declinó significativamente de 39.0 ± 3.3 a 19.7 ± 3.9 mIU/l ($p < 0.001$; decremento del 49%) y en el grupo *Metformina* disminuyó de 40.3 ± 2.2 a 29.2 ± 2.8 mIU/l, ($p < 0.001$; decremento del 27%). El resultado de HOMA indicó que la Rosiglitazona redujo significativamente la resistencia a la insulina de 11.3 ± 1.0 a 4.0 ± 0.9 ($p < 0.001$), y con la *Metformina* se evidenció una reducción de 11.9 ± 0.7 a 5.7 ± 0.06 ($p < 0.001$). La *Metformina* mejoró de manera significativa la función de las células beta (257.3 ± 21.9 a 707.4 ± 207.3 ; $p < 0.001$) y con la Rosiglitazona se encontró una mejoría de 261.3 ± 27.9 a 403.3 ± 162.5 ; $p < 0.001$. Silic et al señalaron que los pacientes tuvieron buena tolerancia tanto a la Rosiglitazona como a la *Metformina* y que ambos agentes fueron efectivos. La administración de Rosiglitazona se asoció con disminución significativa en la resistencia a la insulina (ligeramente mayor en comparación con *Metformina*). Por otra parte, la *Metformina* mejoró significativamente la función de las células beta de manera superior a

la Rosiglitazona. Los autores consideraron ambos fármacos como apropiados para el tratamiento de la resistencia a la insulina en este grupo de pacientes.³³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La *lipodistrofia* asociada con infección por VIH se caracteriza por redistribución de la grasa corporal y alteraciones metabólicas (resistencia a la insulina y dislipidemia). Se asocia de manera importante con la Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TAAE), en especial con los agentes inhibidores de proteasa (IP). La *lipodistrofia* se relaciona también con diversos factores que incluyen la edad, duración de la terapia antirretroviral, conteo de linfocitos CD4+ y carga viral.³⁴

Existe un interés creciente en el tratamiento de la redistribución de grasa en pacientes con infección por VIH, ya que la adiposidad central y lipoatrofia periférica se correlacionan con el desarrollo de resistencia a la insulina y riesgo de enfermedad cardiovascular.^{21, 24}

Ensayos clínicos recientes han investigado el uso de fármacos antidiabéticos (sensibilizadores a la acción de la insulina) para el tratamiento de la redistribución de grasa y/o las anomalías metabólicas que ocurren con la *lipodistrofia* por infección con VIH. Entre los agentes farmacológicos más estudiados destaca la *Metformina*. Este fármaco es una biguanida que disminuye la gluconeogénesis hepática y estimula la captación de glucosa en tejidos periféricos. Sin embargo, las investigaciones sobre la administración de *Metformina* en *lipodistrofia* por infección con VIH han reportado resultados contradictorios.³⁵

En un estudio aleatorio, controlado con placebo, realizado por Hadigan et al en pacientes con *lipodistrofia*, intolerancia a la glucosa y/o hiperinsulinemia, la administración de *Metformina* redujo significativamente los niveles de insulina después de la prueba de tolerancia a la glucosa oral y se demostró una reducción importante en el peso corporal, circunferencia de la cintura y tejido adiposo visceral.³⁶ En otro ensayo clínico controlado con placebo, Kohli et al comunicaron que la administración de *Metformina* no produjo efecto benéfico alguno en el tejido adiposo visceral, así como tampoco en los parámetros lipídicos en pacientes con *lipodistrofia* por infección con VIH.³¹ Por otra parte, Mulligan et al publicaron los resultados de un ensayo clínico controlado en el que combinaron la *Metformina* y la Rosiglitazona en pacientes con infección por VIH, hiperinsulinemia e incremento en el índice cintura/cadera, sin identificar modificaciones significativas en el tejido adiposo visceral.³⁷

La modulación terapéutica de las alteraciones morfológicas y/o metabólicas se considera de primordial importancia en la atención médica de pacientes con infección por VIH para incidir sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Entre las intervenciones terapéuticas disponibles destaca el tratamiento con la administración de *Metformina*, por lo cual se plantea el siguiente cuestionamiento:

¿Es posible con la administración de Metformina revertir la lipodistrofia asociada a infección crónica por VIH, así como mejorar las alteraciones metabólicas presentes en esta entidad?

JUSTIFICACIÓN

La *lipodistrofia* asociada con infección por VIH constituye un síndrome complejo, que se caracteriza por redistribución de grasa corporal y trastornos metabólicos, incluyendo resistencia a la insulina y dislipidemia. Este síndrome se presenta entre 40% a 65% de los pacientes con infección por VIH atendidos en consulta externa y se refiere una importante asociación con la Terapia Antirretroviral Altamente Efectiva (TAAE), en particular con los agentes Inhibidores de Proteasa (IP).^{1-3, 7}

La *lipodistrofia* asociada con infección por VIH, tiene una importancia fundamental, debido al elevado riesgo de morbilidad cardiovascular que se refiere en estos pacientes. Los pacientes con infección por VIH usualmente tienen hipertrigliceridemia de moderada a severa, aumento en lipoproteínas de baja densidad (LDL) y moderada disminución en las lipoproteínas de alta densidad (LDL). Asimismo, presentan resistencia a la insulina que se manifiesta por alteraciones en la tolerancia a la glucosa.^{14, 21, 24}

En virtud de lo anterior, toda intervención encaminada a mejorar el perfil lipídico de riesgo y las alteraciones metabólicas que presentan estos pacientes, se considera como un elemento valioso para prevención de enfermedades cardiovasculares.

Se considera que una forma para dar cumplimiento a este objetivo consiste en la administración de *Metformina*. En pacientes con infección por VIH, algunos estudios refieren que la administración de *Metformina* disminuye la acumulación de grasa visceral y produce efectos benéficos sobre el perfil lipídico, mejora la sensibilidad a la insulina y la función endotelial, factores considerados como relevantes marcadores de riesgo cardiovascular.

Por lo anterior, en el presente trabajo se pretende analizar si la administración de *Metformina* produce efecto benéfico sobre la redistribución de grasa corporal, alteraciones en el perfil de lípidos y tolerancia a la glucosa en pacientes con infección por VIH que se atienden en la Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite, para continuar proporcionando una atención de excelencia en esta Institución Hospitalaria.

HIPÓTESIS

Hipótesis

La administración de *Metformina* reduce los trastornos metabólicos y las alteraciones morfológicas asociadas con lipodistrofia en pacientes con infección con VIH.

Hipótesis Nula

La administración de *Metformina* no tiene efecto benéfico sobre los trastornos metabólicos y las alteraciones en morfológicas asociadas con lipodistrofia en pacientes con infección con VIH.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General

Evaluar la eficacia de la administración de *Metformina* para el tratamiento de los trastornos metabólicos y alteraciones morfológicas relacionadas con la *lipodistrofia* asociada con infección por VIH.

Objetivos Específicos

- Comparar el efecto de la administración de *Metformina* durante 20 semanas vs placebo sobre la morfología corporal relacionada con *lipodistrofia* asociada con infección por VIH.
- Comparar el efecto de la administración de *Metformina* durante 20 semanas vs placebo sobre el perfil de lípidos en pacientes con lipodistrofia asociada con infección por VIH.
- Comparar el efecto de la administración de *Metformina* durante 20 semanas vs placebo sobre la presión arterial sistémica en pacientes con lipodistrofia asociada con infección por VIH.

MATERIAL Y MÉTODO

Universo del Estudio

Pacientes con diagnóstico de infección por VIH que se atendieron en la Clínica de VIH en el Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite, durante el período comprendido entre el 1 de abril 2012 y el 30 de septiembre de 2012.

Área de trabajo

Clínica de VIH

Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

Tipo de Estudio

Al presente trabajo se le clasificó de la siguiente forma:

- Experimental
- Longitudinal
- Comparativo
- Prospectivo

Período de tiempo

Comprendido entre el 1 de abril y el 30 de septiembre de 2012.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de infección por VIH.
- Pacientes con edad \geq de 18 años y \leq 65 años.
- Ambos sexos.
- Pacientes que refirieron haber observado un incremento en su perímetro abdominal.
- Pacientes con índice cintura/cadera \geq 0.95 en hombres y \geq 0.85 en mujeres.
- Pacientes en tratamiento con TAAE por lo menos durante 18 meses.
- Sin modificaciones en el tipo de fármacos antirretrovirales en 4 meses previos.
- Que proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con lipoatrofia.
- Carga viral $\geq 10,000$ copias por mililitro.
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL o diagnóstico de diabetes mellitus.
- Hipertrigliceridemia > 600 mg/dL.
- Colesterol total en plasma > 300 mg/dL.
- Creatinina sérica > 1.4 mg/dL (mujeres) y > 1.5 mg/dL (hombres).
- Transaminasas > 3 veces por arriba del límite normal superior o bilirrubina total > 2.0 md/dL.
- Diagnóstico de infección oportunista severa.
- Enfermedad maligna activa.
- Índice de Masa Corporal < 18.5 Kg/m² o > 35 Kg/m².
- Diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva clase II a IV.
- Diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica sintomática.
- Consumo de alcohol o drogas ilícitas.
- En tratamiento con glucocorticosteroides, estrógenos, progesterona, agentes anabólicos, hormona de crecimiento, quinina, quinidina, ranitidina, triamtereno y vancomicina.
- Pacientes que se encontraran en tratamiento con agentes hipolipemiantes durante menos de 30 días.
- Pacientes con embarazo.
- Antecedente de acidosis láctica.
- Pacientes con hipotiroidismo.

Criterios de eliminación

- Pacientes que durante el período del estudio desarrollaron un proceso infeccioso severo o cualquier tipo de enfermedad aguda.
- Pacientes que durante el período del estudio requirieron la realización de un procedimiento radiográfico con medio de contraste yodado.
- Pacientes que revocaron su consentimiento informado por presentar intolerancia al medicamento.

Muestra

El tamaño de la muestra se calculó mediante el nomograma de Altman ⁴³ para estudios comparativos (pareados) y con base en un estudio previo publicado por Dieh et al se obtuvo un tamaño muestral de 30 pacientes, utilizando un poder del 70% y alcanzando nivel de significancia de $\alpha = 5\%$.

Definición Operacional de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se recolectó la información del estudio	Años cumplidos	Cuantitativa continua	Razón
Género	Concepto que distingue entre hombre y mujer	Sexo del paciente de acuerdo con diferenciación genital	Cualitativa dicotómica	Nominal Masculino Femenino
Talla	Estatura corporal	Altura del paciente en centímetros	Cuantitativa continua	Razón
Peso	Peso corporal	Peso del paciente en gramos	Cuantitativa continua	Razón
Índice de masa		Peso corporal	Cuantitativa	

corporal	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	(Kg) /talla (m) ²	continua	Razón
----------	---	------------------------------	----------	-------

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Tensión arterial	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias	Presión arterial del paciente en mmHg	Cuantitativa continua	Razón
Perímetro abdominal	Distancia alrededor del abdomen en un punto específico	Se mide el punto medio entre la cresta ilíaca anterosuperior y el reborde costal (nivel L4-L5) Limites superiores: 88 cm (mujer) 102 cm (hombre)	Cuantitativa continua	Razón
Perímetro de la cadera	Distancia alrededor de la cadera en un punto específico	Se mide a nivel de los trocánteres mayores	Cuantitativa continua	Razón

Índice cintura-cadera	Relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura entre el perímetro de cadera	cintura (cm)/cadera (cm) ICC = 0.71-0.84 normal (mujeres) ICC = 0.78-0.94 normal (hombres)	Cuantitativa continua	Razón
-----------------------	---	--	-----------------------	-------

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Medición de pliegues cutáneos	Valoración indirecta del grosor de tejido adiposo subcutáneo	Con un plicómetro se mide el pliegue bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco	Cuantitativa continua (mm)	Razón
Grasa Corporal			Cuantitativa continua	Razón
Grasa Visceral			Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Glicemia	Concentración de la glucosa en el plasma	70 - 110 mg/dl en ayunas	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Hipertriglicéridemia	Exceso de concentración plasmática de triglicéridos	Cantidad de triglicéridos > 200 mg/dl en plasma	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Colesterol total	Suma del HDL-colesterol + LDL-colesterol + VLDL-colesterol (valor calculado siempre que la cifra de triglicéridos no sea superior a 400 mg/dl)	Colesterol total en plasma Normal < 200 mg/dl	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Duración con diagnóstico de VIH	Tiempo transcurrido desde que se diagnosticó infección por VIH	Meses a partir del diagnóstico de VIH	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Duración de tratamiento antirretroviral	Tiempo transcurrido desde que se implementó TAR	Meses a partir del inicio de TAR	Cuantitativa continua	Razón

Procedimiento

Una vez que se aprobó el protocolo y se registró en la Jefatura de Enseñanza del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite, se incluyeron 33 pacientes de acuerdo con los criterios de selección y que se atienden en el la Clínica de VIH. Se les explicó las características del estudio y se solicitó su consentimiento informado por escrito (Anexo III). A cada paciente seleccionado se le programó una consulta en la que se registró su peso corporal, talla e Índice de Masa Corporal. La tensión arterial sistémica se obtuvo mediante un esfigmomanómetro anerode en posición sentada, registrándose la cifra promedio que se obtuvo en tres determinaciones. Adicionalmente, con una cinta métrica no elástica se midió la circunferencia de la cintura a nivel del ombligo, con el paciente en posición de decúbito dorsal y, la circunferencia de la cadera a nivel del trocánter mayor con el paciente en bipedestación. Asimismo, mediante un plicómetro se obtuvo el grosor de los pliegues cutáneos en bíceps, tríceps, región subescapular y suprailíaca, de la siguiente manera: 1. Pliegue tricpital: longitudinalmente, en la parte posterior del miembro superior no dominante, en el punto medio entre acromion y olécranon, con la extremidad relajada, de forma paralela al eje del brazo; 2. Pliegue bicipital: en el mismo punto que el tricpital, pero en la cara anterior del brazo; 3. Pliegue subescapular: justo por debajo de la punta de la escápula no dominante, con un eje de 45grados respecto de la columna vertebral y 4. Pliegue suprailíaco: por encima de la cresta ilíaca a nivel de la línea medio-axilar, formando un ángulo de 45 grados con la línea inguinal media

Se consideraron como niveles basales, las determinaciones de glucosa plasmática en ayunas, colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad.

Por otra parte, mediante el registro de los pliegues se calculó el porcentaje de la Grasa Corporal. Los pacientes se asignaron de manera aleatoria a dos grupos. Un “Grupo Metformina” al que se prescribió Metformina vía oral a dosis de 850 mg cada doce horas durante 20 semanas. El “Grupo Placebo” se consideró como grupo control. A cada paciente se le proporcionó un formato para registro de intolerancia al medicamento (Anexo II). Posteriormente, a las 20 semanas, se repitieron las determinaciones clínicas, antropométricas, de laboratorio y composición corporal. Los pliegues cutáneos volvieron a evaluarse también a las 20 semanas. La información se recolectó en un formato específico para la recolección de datos (Anexo I) y se capturó en una hoja de cálculo electrónica.

Análisis Estadístico

La información recolectada se analizó con estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales.

Los datos evaluados en escala nominal (observaciones cualitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones. Además, la información se resumió en tablas de frecuencia y se elaboraron gráficas fragmentarias (de pastel) o bien, gráficas de barras.

Los datos evaluados en escala numérica (observaciones cuantitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones, media aritmética (promedio) y desviación estándar. La información se resumió en tablas de frecuencia y se representó visualmente con histogramas de frecuencia y gráficas de caja y líneas. Para contrastar diferencias entre las variables numéricas continuas se utilizó t de Student pareada

Las proporciones se compararan mediante la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.

La totalidad del análisis se realizó con el programa estadístico SPSS versión 15 SPSS, Chicago III.

Aspectos Éticos

Véase Anexo III. Carta de consentimiento informado.

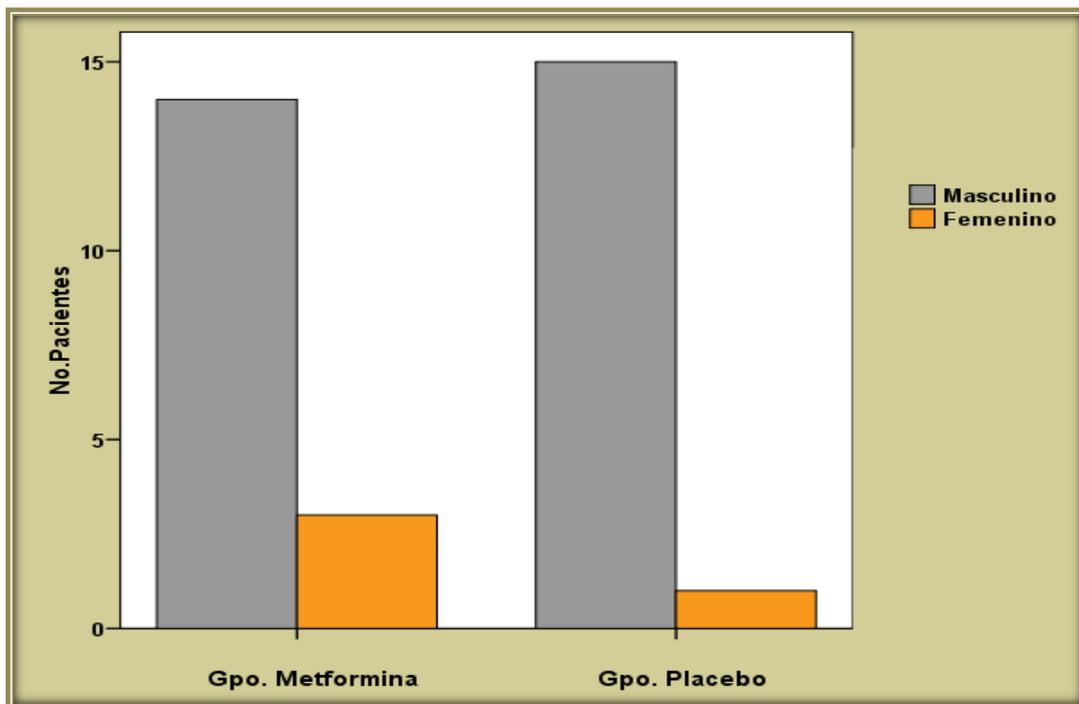
RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 33 pacientes los cuales fueron asignados de manera aleatoria en dos grupos. Un grupo estuvo conformado por 17 pacientes a los que se administró tratamiento con metformina (Grupo Metformina) y, 16 pacientes integraron el grupo manejado con placebo (Grupo Placebo).

Características Clínicas al Inicio del Tratamiento

En el Grupo Metformina (n=17) 14 pacientes fueron del género masculino (82.4%) y 3 pacientes del femenino (17.6%). En el Grupo Placebo 15 pacientes fueron del género masculino (93.8%) y un paciente del género femenino (6.3%) sin encontrarse diferencia significativa entre estas proporciones (Véase Gráfica 1).

Gráfica No. 1
Distribución de los Pacientes de acuerdo con el Género



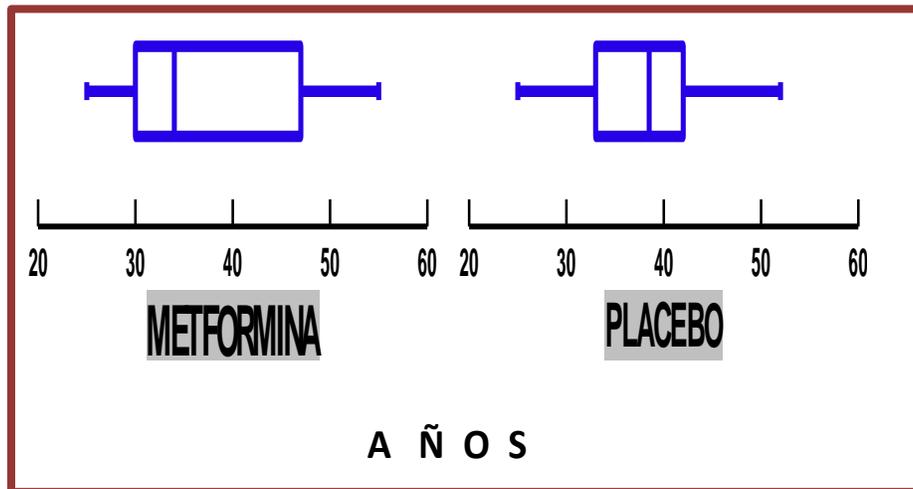
Fisher $p = 0.601$

Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

Los pacientes del Grupo Metformina tuvieron una edad promedio de 38.24 ± 9.94 años (rango, 25 – 55 años) y la edad promedio de los pacientes que integraron el Grupo Placebo fue de 38.81 ± 6.64 años (rango, 25 – 52 años). Al comparar la edad entre los

pacientes de ambos grupos no se encontró diferencia significativa, tal como se muestra en la gráfica 2.

Gráfica No. 2
Comparación de la Edad Promedio entre Ambos Grupos



Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

--- Mediana

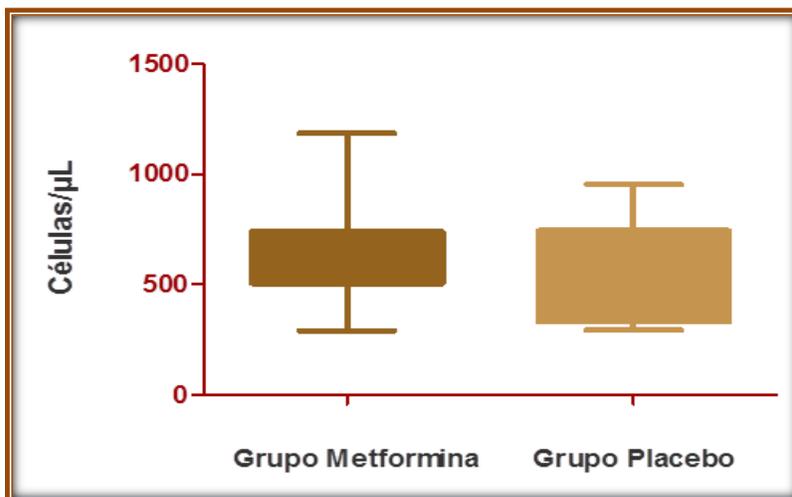
---- Rango Intercuartil

Valor T = - 0.20, Valor p = 0.84

La comparación en el conteo promedio de linfocitos CD4 (Grupo Metformina vs Grupo Placebo) se muestra en la gráfica 3 (669.75 ± 258.72 cel/ μ L vs 519.80 ± 258.96 cel/ μ L) sin evidenciarse diferencia estadísticamente significativa.

Gráfica No. 3

Comparación respecto el Conteo de Linfocitos CD4 entre ambos grupos



Valor T = 0.13, Valor p = 0.611

Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

El resto de las características clínicas basales se resume en la Tabla I, donde se muestra que no existieron diferencias estadísticamente importantes entre el Grupo Metformina y el Grupo Placebo en relación con la duración de infección por VIH, la duración con terapia antirretroviral y la carga viral.

Tabla I
Características Clínicas al Inicio del Tratamiento

Características	Grupo Metformina (n = 17)	Grupo Placebo (n = 16)	Valor T	Valor p
Duración de infección por VIH (años) *	5.8 ± 0.8	6.9 ± 1.7	0.15	0.655
Duración tratamiento con Inhibidores de Proteasa (meses) *	25.9 ± 4.2	28.5 ± 3.1	- 1.11	0.425

VIH RNA (copias/mL) *	1410 ± 1371	1130 ± 587	0.82	0.587

* media (±S)

Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

En la Tabla II se muestra la comparación entre las determinaciones de la tensión arterial sistólica y la tensión arterial diastólica que se registraron al iniciar el tratamiento y al concluir el estudio en ambos grupos, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas.

Tabla II
Comparación Intra-grupo de la Tensión Arterial Sistémica

Grupo	Tensión Arterial Sistólica Inicial (mmHg) *	Tensión Arterial Sistólica Final (mmHg) *	Valor T	Valor p
Metformina (n =17)	113.53 ± 9.31 (100-130)	112.94 ± 6.86 (100 – 120)	0.29	0.773
Placebo (n = 16)	116.88 ± 9.46 (100-130)	114.06 ± 6.12 (100-120)	1.31	0.208
Grupo	Tensión Arterial Diastólica Inicial (mmHg) *	Tensión Arterial Diastólica Final (mmHg) *	Valor T	Valor p
Metformina	71.76 ± 8.83 (60-80)	70.59 ± 7.48 (60-80)	0.70	0.496

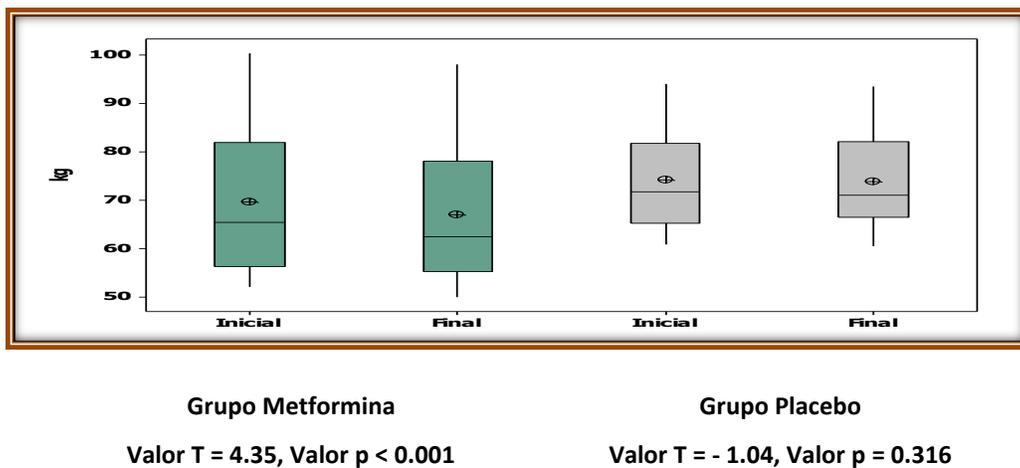
(n =17)				
Placebo (n = 16)	75.31 ± 8.46 (60-85)	75.00 ± 6.32 (60-80)	0.13	0.900

Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite * media (±S)

Peso, Composición y Distribución Corporal

Se evidenció una disminución estadísticamente significativa en el peso corporal promedio de los pacientes en el Grupo Metformina que al inicio del tratamiento fue de 68.58 ± 14.3 Kg (rango, 52 – 100.2 Kg) y al concluir el tratamiento fue de 66.90 ± 13.4 Kg (rango, 50 – 98 Kg). Por otra parte, el peso corporal promedio de los pacientes en el Grupo Placebo al iniciar el estudio fue de 74.16 ± 10.0 Kg (rango, 60.9 – 94 Kg), registrándose un peso corporal promedio de 73.85 ± 9.7 Kg (rango, 60.5 – 93.5 Kg) lo que registro un decremento sin diferencia significativa (Véase Gráfica 4).

Gráfica No. 4
Comparación Intra-grupo del Peso Corporal Promedio



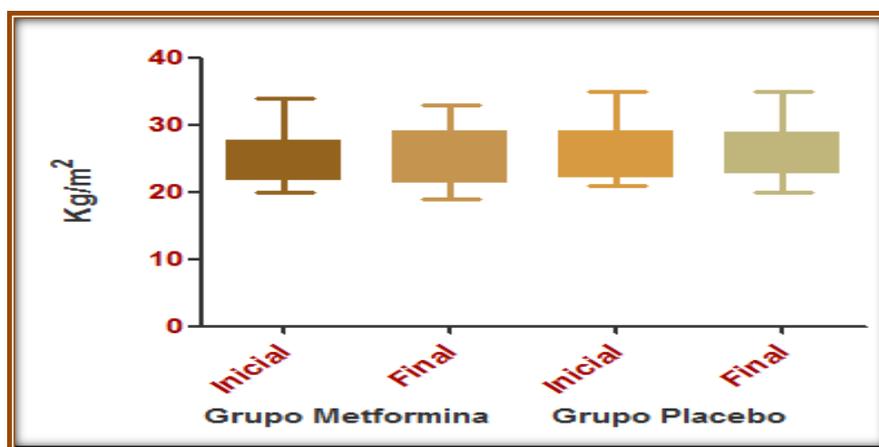
⊕ Media
---- Rango Intercuartil

Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

Al inicio del tratamiento el IMC promedio en los pacientes del Grupo Metformina fue de $26.13 \pm 4.03 \text{ Kg/m}^2$ (rango, 21 – 35 Kg/m^2). En este mismo grupo, al concluir el tratamiento se registró un IMC promedio de $26.12 \pm 3.9 \text{ Kg/m}^2$ (rango, 20.0 – 35 Kg/m^2). Respecto al grupo placebo, el IMC promedio al inicio del estudio fue de $26.13 \pm 4.03 \text{ Kg/m}^2$ (rango, 21 – 35 Kg/m^2) y al concluir el estudio se registró un valor promedio de $26.12 \pm 3.9 \text{ Kg/m}^2$ (rango, 21 – 35 Kg/m^2). Estos cambios en ambos grupos no produjeron cambios que alcanzaran diferencia significativa (Gráfica 5).

Gráfica No. 5

Comparación Intra-grupo del Índice de Masa Corporal



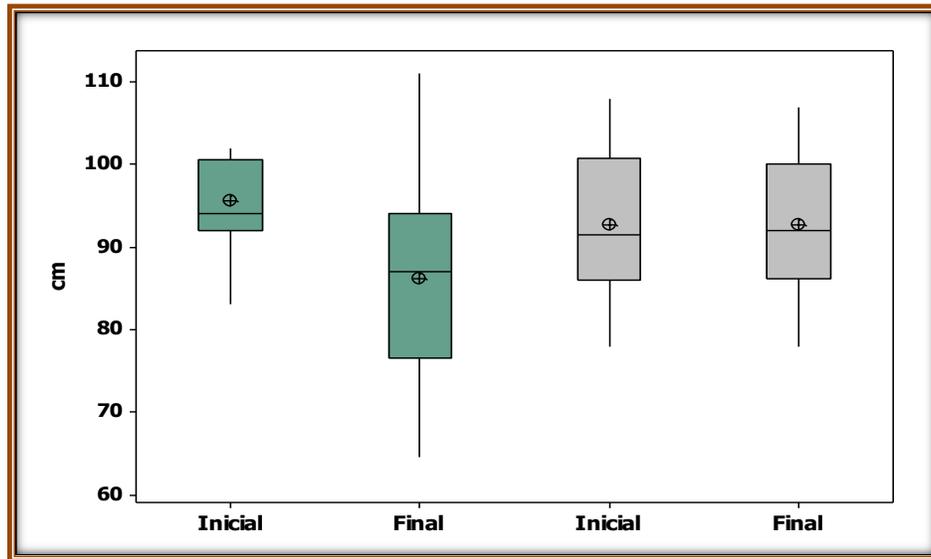
Valor T = 0.00, Valor p = 1.000

Valor T = - 0.17, Valor p = 0.868

Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

Se encontró disminución estadísticamente importante en relación con la circunferencia promedio de la cintura que se midió al iniciar el tratamiento en el Grupo Metformina y fue de $95.52 \pm 7.36 \text{ cm}$ (rango, 83 – 116 cm), encontrándose reducción en esta circunferencia a $86.14 \pm 12.47 \text{ cm}$ (rango, 64.5 – 111 cm) al concluir el tratamiento. Por otra parte, la circunferencia promedio de la cintura al iniciar el estudio en el Grupo Placebo fue $92.66 \pm 9.10 \text{ cm}$ (rango, 78 -108 cm), registrándose en $92.63 \pm 8.92 \text{ cm}$ (rango, 78 – 107 cm) cuando terminó el estudio, no registrándose cambios significativos. (Gráfica 6).

Gráfica No. 6
Comparación Intra-grupo de la Circunferencia en la Cintura



Grupo Metformina
Valor T = 4.84, Valor p < 0.001

Grupo Placebo
Valor T = 0.18, Valor p = 0.860

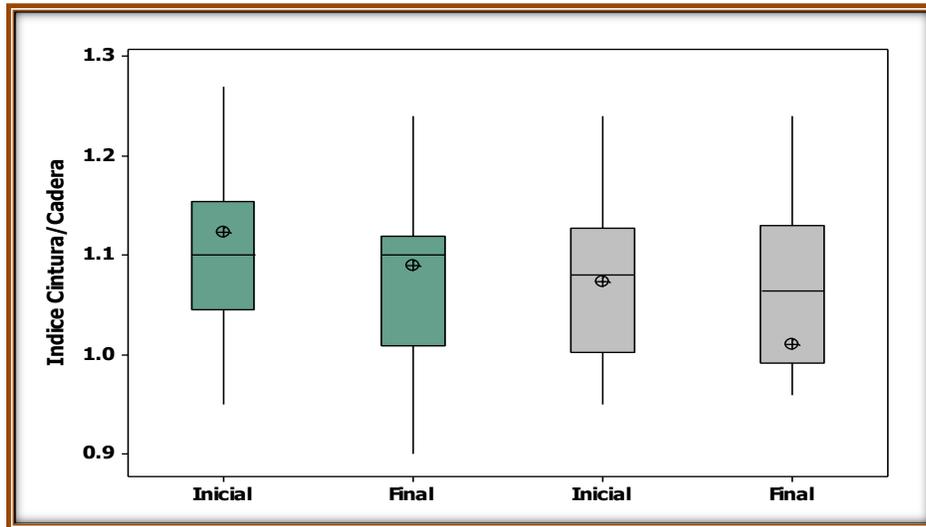
⊕ Media
 ---- Rango Intercuartil

Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

El promedio de la relación cintura-cadera al inicio del estudio en el Grupo Metformina fue 1.12 ± 0.11 (rango, 0.95 – 1.41) y se registró una disminución no significativa a 1.09 ± 0.12 (rango, 0.90 – 1.46). Por otra parte, en el Grupo Placebo el promedio de la relación cintura cadera al iniciar el estudio fue de 1.07 ± 0.07 (rango, 0.95 – 1.24) disminuyendo de manera no significativa a 1.01 ± 0.27 (rango, 0.90 – 1.24) cuando se concluyó el mismo (Gráfica 7)

Gráfica No. 7

Comparación Intra-grupo de la Relación Cintura-Cadera



Grupo Metformina

Valor T = 1.61, Valor p = 0.126

Grupo Placebo

Valor T = 1.02, Valor p = 0.324

⊕ Media

---- Rango Intercuartil

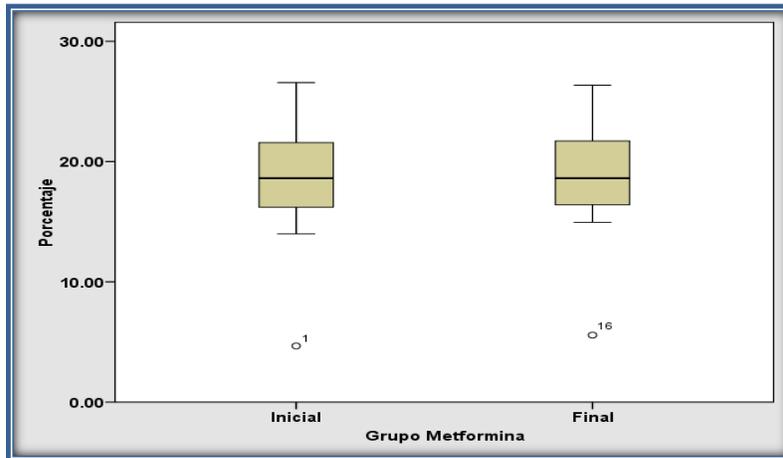
Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

GRASA CORPORAL

En el grupo de pacientes que fueron tratados mediante metformina se registró al iniciar el tratamiento un porcentaje de grasa corporal promedio de 18.48 ± 5.24 y al concluir el estudio se obtuvo un porcentaje promedio de 18.6 ± 4.96 sin evidenciar diferencia significativa (Gráfica 8). Por otra parte, en la gráfica 9 se muestra que el porcentaje promedio de la grasa corporal al iniciar el estudio fue 19.97 ± 3.73 en el grupo manejado con placebo, al término del estudio se determinó un porcentaje promedio de grasa corporal de 20.13 ± 3.86 encontrándose este incremento sin significancia estadística.

Gráfica No. 8

Comparación respecto al Porcentaje de Grasa Corporal

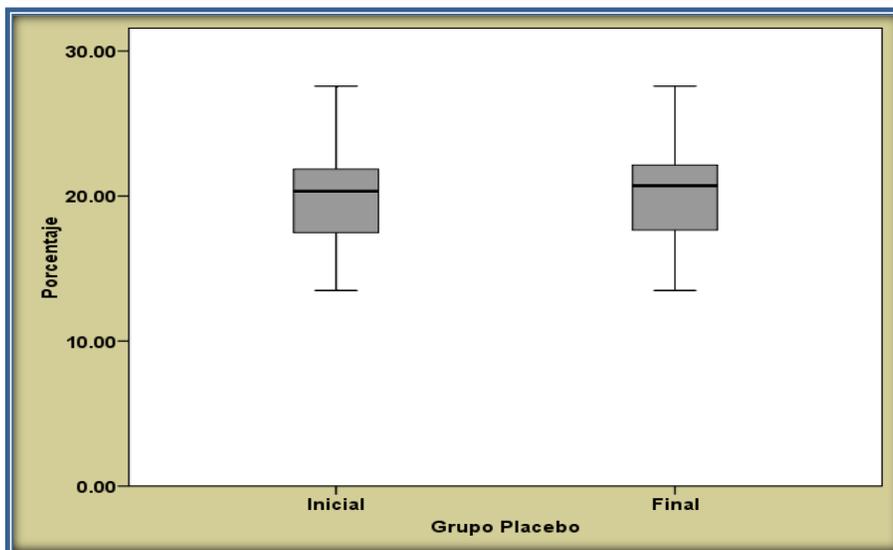


Valor T = 1.34, Valor p = 0.197

Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

Gráfica No. 9

Comparación respecto al Porcentaje de Grasa Corporal



Valor T = -2.11, Valor p = 0.053

Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

Glucemia y Perfil de Lípidos

Como se muestra en la tabla III, en el Grupo Metformina, la concentración promedio de glucosa en ayuno al inicio del tratamiento no presentó diferencia significativa respecto a su determinación al final del tratamiento. En esta misma tabla se aprecia que en el Grupo Placebo la concentración de glucemia en ayuno se mantuvo sin diferencia estadísticamente importante.

Tabla III
Comparación Intra-grupo de la Glucemia en Ayuno

Grupo	Glucemia en ayuno Inicial (mg/dL) *	Glucemia en ayuno Final (mg/dL) *	Valor T	Valor p
Metformina (n =17)	101.59 ± 8.09 (86 – 116)	100.53 ± 8.30 (90 – 118)	-1.15	0.447
Placebo (n = 16)	100.63 ± 10.85 (84 – 119)	99.44 ± 10.15 (87 – 117)	1.09	0.293

* media (±S)

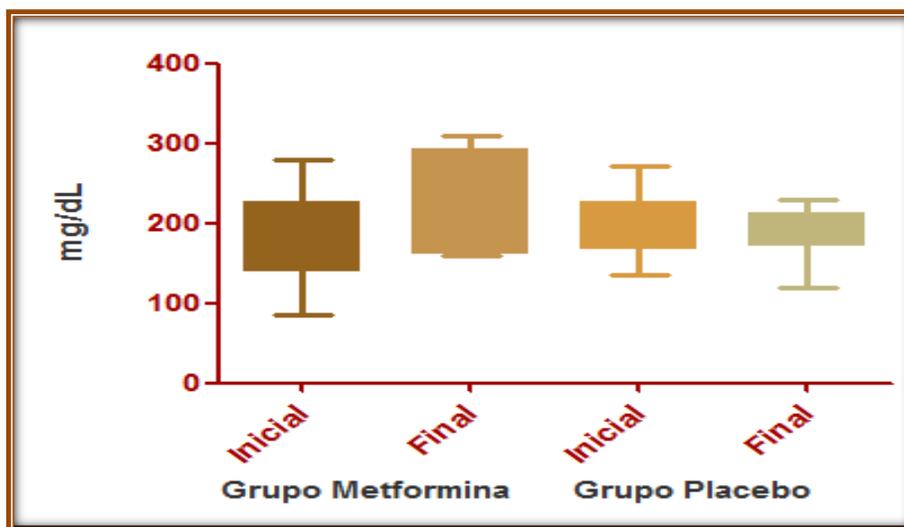
Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

En relación con el promedio del Colesterol total, se evidenció un incremento entre la determinación que se registró al inicio del tratamiento en el Grupo Metformina (181.11 ± 50.74 mg/dL) respecto la determinación al concluir el estudio (220.94 ± 61.19 mg/dL) que fue estadísticamente significativo (Véase Gráfica 10).

Por otra parte, en el Grupo Placebo no se evidenció diferencia estadística entre ambas determinaciones (196.44 ± 36.46 mg/dL vs 198.31 ± 37.89 mg/dL), como se muestra en la Gráfica 10.

Gráfica No. 10

Comparación Intra-grupo respecto al Colesterol Total



Valor T = -3.83, Valor p = 0.001

Valor T = -0.20, Valor p = 0.846

⊕ Media

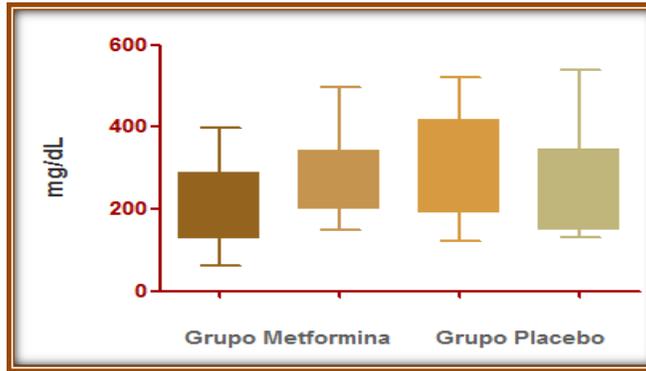
---- Rango Intercuartil

Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

En la gráfica 11 se muestra la comparación en la concentración promedio de Triglicéridos, que evidenció un incremento entre la determinación que se registró al iniciar el tratamiento en el Grupo Metformina (202.8 ± 101.9 mg/dL) respecto la determinación que se realizó al finalizar el estudio (247.20 ± 100.8 mg/dL) que no fue estadísticamente significativo. Por otra parte, en el Grupo Placebo no se evidenció diferencia estadísticamente importante entre ambas determinaciones (251.8 ± 86.6 mg/dL vs 233.1 ± 84.8 mg/dL).

Gráfica No. 11

Comparación Intra-grupo en la Concentración de Triglicéridos



Valor T = 2.17, Valor p = 0.145

Valor T = - 0.17, Valor p = 0.868

⊕ Media

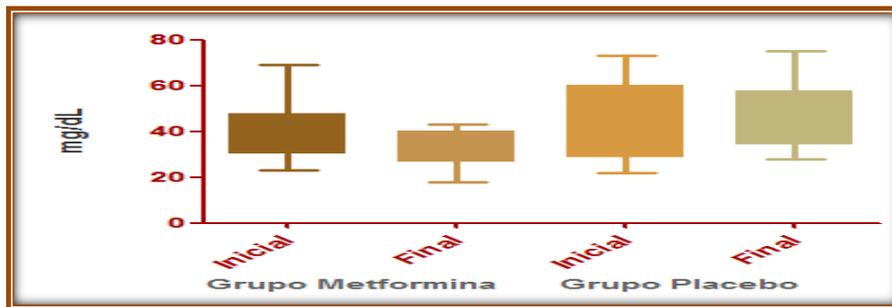
---- Rango Intercuartil

Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

En relación con el promedio de Colesterol HDL, se encontró una disminución entre la determinación que se registró al iniciar el tratamiento en el Grupo Metformina (39.76 ± 13.04 mg/dL) respecto la determinación efectuada al concluir el estudio (36.12 ± 11.68 mg/dL) que no fue significativa desde el punto de vista estadístico. En el Grupo Placebo no se evidenció diferencia estadística entre ambas determinaciones (44.13 ± 15.36 mg/dL vs 45.75 ± 13.42 mg/dL), como se muestra en la Gráfica 12.

Gráfica No. 12

Comparación Intra-grupo en la Concentración de Colesterol HDL



Valor T = - 1.99, Valor p = 0.461

Valor T = 1.06, Valor p = 0.304

⊕ Media

---- Rango Intercuartil

Fuente: Clínica de VIH del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite

En la tabla IV se muestran que en determinación de la Aspartato Aminotransferasa se encontró con diferencia significativa en el Grupo Metformina respecto las concentraciones antes de iniciar el tratamiento y al concluir el mismo. En el Grupo Placebo no se encontraron diferencias respecto estas determinaciones. Por otra parte, en ambos grupos no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las determinaciones de la Alanino Aminotransferasa.

Tabla IV
Comparación Intra-grupo respecto las Concentraciones de Aminotransferasas

Grupo	AST inicial (UI/L) *	AST Final (UI/L) *	Valor T	Valor p
Metformina (n =17)	24.0 (21.0-28)	27.0 (22.50-39.0)	-2.48	0.02
Placebo (n = 16)	27.0 (13-34)	26.0 (17-35)	-0.19	0.70
Grupo	ALT Inicial (UI/L) *	ALT Final (UI/L) *	Valor T	Valor p
Metformina (n =17)	40.0 (35-62)	42.0 (37-45)	1.41	0.17
Placebo (n = 16)	45.0 (26-65)	44.0 (25-61)	0.76	0.45

DISCUSIÓN

La terapia antirretroviral altamente efectiva (TAAE) ha impactado claramente en la sobrevida, disminuido la morbilidad y mejorando el estado nutricional de pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sin embargo aunado con este incremento en la esperanza y calidad de vida también repercute en el desarrollo de diversas alteraciones en la composición corporal denominadas globalmente en el concepto de lipodistrofia asociada al VIH, así como anomalías en el perfil lipídico de los pacientes caracterizada por hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia además anomalías en el metabolismo glucémico. Todo lo anterior en conjunto incrementa significativamente el riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes.

El presente trabajo se observa homogeneidad respecto de las características basales de la población como la duración de la infección por VIH, duración con la terapia a base de Inhibidores de Proteasa y la carga viral, así como en conteo de linfocitos TCD4 se encontró disminución estadísticamente significativa en el peso corporal promedio de los pacientes que se incluyeron en el Grupo Metformina con respecto al placebo que no acompañó con una disminución significativa del Índice de Masa Corporal (IMC). Por otra parte se encontró disminución estadísticamente importante en relación con la circunferencia promedio de la cintura que se midió al iniciar el tratamiento en el Grupo Metformina, sin embargo esta significancia no se observó en cuanto a la relación cintura-cadera en ninguno de los dos grupos. Esto contrasta con lo observado por Kohli et al (cita) los cuales encontraron en su estudio una reducción significativa tanto en el Índice de Masa Corporal (IMC) y del índice cintura/cadera en el grupo de metformina con una misma dosis empleada de Metformina que en el presente estudio (1500 mg). Por su parte Dielh (cita) describió una reducción significativa en el peso corporal promedio de 2.4 Kg ($p < 0.001$), con reducción concomitante en el IMC en pacientes que recibieron Metformina por 24 semanas, lo que concuerda parcialmente con lo observado en el presente estudio, también registró reducción significativa en la circunferencia de la cintura de 4.3 cm y en cadera de 2.8 cm ($p < 0.001$). Datos similares fueron reportados por Wijk que observó que la administración de Metformina se asoció con disminución en la grasa abdominal subcutánea y visceral aunado a un efecto benéfico sobre el perfil de lípidos. En el presente estudio se observó un incremento no significativo en el porcentaje total de grasa corporal en ambos grupos lo que correlaciona con lo encontrado por Kohli quien encontró

en su estudio que el cambio porcentual en tejido adiposo visceral no fue significativo después de 24 semanas de tratamiento, de -22.2 cm^2 en el grupo de Metformina vs -3.8 cm^2 en el grupo placebo ($p=0.17$).

Con respecto a alteraciones glucémicas se vio en el presente estudio que la concentración promedio de glucosa en ayuno no mostro cambios significativos en su determinación al final con respecto a la inicial del tratamiento tanto en el grupo de Metformina como en el grupo control, esto es coincidente con lo reportado por Dielh que observó que los niveles promedio de glucosa plasmática, insulina y la resistencia a la insulina mediante HOMA2 determinadas durante la evaluación inicial, no se modificaron significativamente en las evaluaciones realizadas después de tres y seis meses. En contraparte Silic quien administro Metformina a razón de 1000 mg/día durante 48 semanas en pacientes con infección de VIH encontró que la concentración promedio de Glucosa disminuyó de 6.6 ± 0.18 a $4.4 \pm 0.23 \text{ mmol/l}$ ($p < 0.001$).

Tanto el promedio de Colesterol total como de triglicéridos en el presente estudio evidenció un incremento en relación a la determinación basal al inicio del estudio en el Grupo Metformina lo cual fue estadísticamente significativo en el caso de colesterol total y no significativo en el caso de triglicéridos, en el grupo placebo no se evidenció diferencias, el promedio de Colesterol HDL, tuvo una disminución entre la determinación inicial con respecto a la final efectuada al concluir el estudio, sin embargo está disminución no tuvo significancia estadística; en el Grupo Placebo no se evidenció diferencias entre ambas determinaciones, esto difiere con lo reportado por Dielh quien no detecto diferencias significativas en el colesterol total, así como tampoco en su fracción LDL, en los triglicéridos, no así en la fracción HDL del colesterol en donde reporto un aumento significativo.

Por último la determinación de Aspartato Aminotransferasa se encontró una diferencia significativa en el Grupo Metformina con respecto al placebo en las concentraciones antes de iniciar el tratamiento y al concluir el mismo, lo que pudiera sugerir un efecto hepatotóxico de la Metformina asociado al ya existente con la terapia Antirretroviral, sin embargo estas conclusiones son relativas ya que las determinaciones de ALT siendo está una enzima más específica del hígado, en ambos grupos no evidenciaron cambios con diferencia estadísticamente significativas.

Por lo anterior se piensa que el tratamiento con Metformina a dosis de 1500 mg/día para disminuir la lipodistrofia asociada al VIH, alteración de perfil lipídico y con ello el riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes tuvo un resultado neutro puesto que por un lado se encontró una disminución de peso y circunferencia de cintura lo cual se asociaría en teoría a disminución de la resistencia a la insulina y por lo otro lado se encontró aumento en las cifras de colesterol total y triglicéridos.

CONCLUSIONES

- Derivado de los resultados del presente trabajo, es posible emitir las siguientes conclusiones respecto la administración de metformina para el tratamiento de lipodistrofia en pacientes con infección por VIH.
- Se evidenció un efecto benéfico sobre la composición corporal al disminuir de manera significativa el peso corporal de los pacientes y el perímetro de la cintura.
- El porcentaje de grasa corporal no se modificó. Sin embargo, de manera indirecta pude representar un dato importante que durante el transcurso del estudio, los pacientes del grupo control presentaron una tendencia al aumento de este parámetro.
- No se evidenciaron modificaciones en la glucemia en ayuno.
- Las elevaciones en el colesterol total y triglicéridos, no tuvieron relevancia desde el punto de vista clínico.
- Se evidenció una tendencia no significativa hacia disminución en la concentración del colesterol HDL.
- En conjunto, las modificaciones observadas indican que el efecto de este agente farmacológico es moderado en comparación con lo reportado en la literatura. Si bien, representa una opción para el manejo del síndrome de lipodistrofia que puede utilizarse de manera conjunta con manejo nutricional y modificaciones en el estilo de vida de estos pacientes.

ANEXO I
CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha _____

Iniciales _____

Clave _____

Edad: _____ años.

Género: F M

Tiempo a partir del diagnóstico de infección por VIH: _____ meses.

Terapia antirretroviral. Duración: _____

Tipo: _____

Evaluación Basal

Fecha _____

Peso corporal: _____ Kg.

Talla: _____ cm.

IMC: _____

Tensión arterial: _____ mmHg.

Perímetro abdominal: _____ cm.

Perímetro de cadera _____ cm.

Índice Cintura/Cadera: _____

Grosor de Pliegues:

Bíceps: _____ mm.

Tríceps: _____ mm.

Subescapular: _____ mm.

Suprailíaco: _____ mm.

Glucosa plasmática en ayunas: _____ mg/dl

Colesterol total: _____

Triglicéridos: _____

DHL: _____

LDL: _____

Tolerancia a la Glucosa: _____

Grasa Corporal: _____

Grasa Visceral: _____

Evaluación 10 semanas

Fecha _____

Peso corporal: _____ Kg. Talla: _____ cm. IMC: _____

Tensión arterial: _____ mmHg.

Perímetro abdominal: _____ cm. Perímetro de cadera _____ cm.

Índice Cintura/Cadera: _____

Glucosa plasmática en ayunas: _____ mg/dl

Colesterol total: _____

Triglicéridos: _____

DHL: _____

LDL: _____

Tolerancia a la Glucosa: _____

Grasa Corporal: _____

Grasa Visceral: _____

Evaluación 20 semanas

Fecha _____

Peso corporal: _____ Kg. Talla: _____ cm. IMC: _____

Tensión arterial: _____ mmHg.

Perímetro abdominal: _____ cm. Perímetro de cadera _____ cm.

Índice Cintura/Cadera: _____

Grosor de Pliegues:

Bíceps: _____ mm. Tríceps: _____ mm. Subescapular: _____ mm.

Suprailíaco: _____ mm.

Glucosa plasmática en ayunas: _____ mg/dl

Colesterol total: _____

Triglicéridos: _____

DHL: _____

LDL: _____

Tolerancia a la Glucosa: _____

Grasa Corporal: _____

Grasa Visceral: _____

ANEXO II

CÉDULA PARA REGISTRO DE TOLERANCIA AL MEDICAMENTO

Fecha: _____

Iniciales: _____ Edad: _____ Expediente: _____

Desde la última visita ha presentado algún efecto adverso: Si _____ No _____

Relaciona usted el evento adverso al medicamento del estudio: Si _____ No _____

Dentro de los eventos adversos que ha presentado en el último mes señale con un tache cuál tuvo usted:

Náuseas _____

Vómitos _____

Diarrea _____

Flatulencia _____

Dolor de cabeza _____

Dolor abdominal _____

Pérdida del apetito _____

Si el evento adverso fue diferente a los señalados anteriormente describa brevemente cual fue:

Desde la última visita señale usted cual fue su adherencia al fármaco del estudio:

No ha omitido ninguna toma del medicamento del estudio _____

Omitió 1-5 tomas del medicamento del estudio _____

Omitió 5-10 tomas del medicamento del estudio _____

Omitió más de 10 tomas del medicamento del estudio _____

Médico que superviso: _____

ANEXO III
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre completo:	No. Expediente
Nombre del médico que informa:	
Nombre del procedimiento: Tratamiento de Lipodistrofia.	
Dosis de Metformina:	Vía de Administración: Oral
<p>Usted presenta una situación clínica que precisa corregir la acumulación anormal de grasa en su cuerpo y evitar o corregir alteraciones en el metabolismo de las grasas y carbohidratos para prevenir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes.</p>	
<p>Se requiere administrar un medicamento llamado Metformina, tal y como se le explicó detalladamente, para corregir o disminuir todo lo posible la redistribución de grasa corporal y evitar alteraciones en su metabolismo, siendo benéfico al evitar o disminuir factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y diabetes. Como se le indicó, este medicamento puede ocasionar reacciones secundarias incluyendo hipoglicemia, diarrea, náusea, dolor abdominal tipo cólico, que usualmente son leves.</p>	
<p><i>Usted debe saber que existe disponibilidad absoluta por parte del médico que la está informando para ampliar la información si usted así lo desea.</i></p>	
Declaración del paciente:	
<ul style="list-style-type: none">• He recibido información acerca de los aspectos indicados en los apartados	

previos, así como las alternativas diferentes al procedimiento si las hubiera.

- Estoy satisfecho con la información recibida, he aclarado mis dudas y se que puedo revocar este consentimiento sin que precise dar ninguna razón, y sin que ello suponga un deterioro de la calidad de la asistencia recibida.

Fecha y firma del médico que informa	Fecha y firma del paciente
En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma	En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma

BIBLIOGRAFÍA

1. Paik IJ, Kotler DP. The prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in treated HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2011; 25: 469-78.
2. Wohl DA, McComsamy G, Tebas P. Current Concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV-infection and its therapy. *Clin Infec Dis* 2006; 43: 645-53.
3. Tsiodras S, Perclas A, Wanke C, Mantzeros CS. The HIV-1/HAART associated metabolic syndrome –Novel adipokines, molecular associations and therapeutic implications. *J Infect* 2010; 61: 101-13.
4. Tershakovec AM, Frank I, Rader D. HIV-related lipodystrophy and related factors. *Atherosclerosis* 2004; 174: 1–10.
5. Freitas P, Carvalho D, Souto S, Santos AC, Xerinda S. Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis* 2011, 11: 246-57.
6. Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Arnsten JH, Fleischer N. Abnormal glucose metabolism among older men with or at risk of HIV-infection. *HIV Medicine* 2006; 7: 389-96.
7. Calza L, Massetti G, Piergentilli B, Traconi F, et al. Prevalence of diabetes mellitus, hyperinsulinaemia and metabolic syndrome among 755 adult patients with HIV-1 infection. *Int J STD & AIDS* 2011; 22: 125-9.
8. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Westring s, Reis P, Cazanove CH, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients. *Diabetes Care* 2008; 31: 1224-9
9. Castro-Sansores C, Santos-Rivero A, Salazar-Rendón JC, Díaz-Rodríguez I, Góngora-Biachi R. Síndrome de lipodistrofia en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral. *Med Int Mex* 2008; 24:8-15.
10. Waters L, Nelson M. Long-term complications of antiretroviral therapy: Lipoatrophy. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 999–1014.

11. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper DA, Carr A. Dietary intake in HIV-infected men with lipodystrophy: Relationships with body composition, visceral fat, lipid, glucose and adipokine metabolism. *Curr HIV Res* 2009; 7: 456-61.
12. Mulligan K, Khatami H, Schwarz JM, Sakkas GH, Depaoli AM. The effects of recombinant human leptin on visceral fat, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with HIV-associated lipodystrophy and hypoleptinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009
13. Barbaro G. Metabolic and Cardiovascular Complications of Highly Active Antiretroviral Therapy for HIV Infection. *Current HIV Research*, 2006; 4: 79-85.
14. Calza L, Manfredi T, Pocaterra D, Chiodo F. Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with HIV infection and antiretroviral therapy. *J Infection* 2008; 57: 16-32.
15. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insuline resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000; 275: 1-4.
16. Cofrancesco J, Freedland E, McComsey G. Treatment options for HIV-associated central fat accumulation. *AIDS* 2009; 23: 5-17.
17. Giralt M, Domingo P, Villarroya F. Adipose tissue biology and HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2011; 25: 487–99.
18. Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA. Nutrition and HIV infection: Review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 836-42.
19. Lo J, You SM, Wei J, Canavan B, Grinspoon S. Relationship of peak growth hormone to cardiovascular parameters, waist circumference, lipids and glucose in HIV-infected patients and healthy adults. *Clin Endocrinol* 2009; 71: 815-22.
20. Slama L, LeCamus C, Serfaty L, Pialoux G, Capeau J, Gharakhanian S. Metabolic disorders and chronic viral disease: The case of HIV and HCV. *Diabetes Metab* 2009; 35: 1-11.
21. Kolta S, Flandre P, Ngo P, Cohen-Codar I, Valantin MA, et al. Fat Tissue Distribution Changes in HIV-Infected Patients Treated with Lopinavir/Ritonavir. Results of the MONARK Trial. *Current HIV Research*, 2011; 9: 31-9.

22. Doward LC, Dietz B, Wilburn J, McKenna SP, Bhor M, Rajagopalan R. Impact of lipoatrophy on patient-reported outcomes in antiretroviral-experienced patients. *AIDS Read* 2008; 18: 242-65.
23. Diehl LA, Fabris BA, Barbosa DS, De Faria EC, et al. Metformin increases HDL3-cholesterol and decreases subcutaneous truncal fat in nondiabetic patients with HIV-associated lipodystrophy. *AIDS* 2008; 22: 779-86.
24. Martínez E. Disorders of fat partitioning in treated HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2011; 25: 415-27.
25. Sievers M, Walker UA, Sevastianova K et al. Gene expression and immunohistochemistry in adipose tissue of HIV type 1-infected patients with nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor-associated lipoatrophy. *J Infect Dis* 2009; 200: 252-62.
26. Villegas-Muñoz A, Torres-Escobar I. Complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la infección por VIH. *Med Int Mex* 2008; 24: 294-303.
27. Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F et al. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends Molecular Med* 2010; 16: 218-29.
28. Villarroya J, Giralt M, Villarroya F. Mitochondrial DNA: an up-and-coming actor in white adipose tissue pathophysiology. *Obesity* 2009; 17: 1814-20.
29. Lindegaard B, Hansen AB, Pilegaard H et al. Adipose tissue expression of IL-18 and HIV-associated lipodystrophy. *AIDS* 2004; 18: 1956-8.
30. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 130-9.
31. Kohli R, Shevitz A, Gorbach S, Wanke C. A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy. *HIV Medicine* 2007; 8: 420-6.

32. van Wijk J., de Koning EJP, Castro M, Roodt J, Jovan J, Rabelink TH, Hoepelman AI. Comparison of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy. *Ann Intern Med* 2005; 143: 337-46.
33. Silic A, Janez A, Tomazic J, Karner P. Effects of rosiglitazone and metformin on insulin resistance in patients infected with Human Immunodeficiency virus receiving highly active antiretroviral therapy containing protease inhibitor: Randomized prospective controlled clinical trial. *Croat Med J* 2007; 48: 791-9.
34. Introcaso CE, Hines JM, Kovarik CL. Lipodystrophy syndrome, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 549-61.
35. Cho Y, Kieffer J. New aspects of an old drug: Metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitizer. *Diabetologia* 2011; 54: 219-22.
36. 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: 4611-5.
37. Mulligan K, Yan Y, Wininger DA. Effects of metformin and rosiglitazone in HIV-infected patients with hyperinsulinemia and elevated waist/hip ratio. *AIDS* 2007; 21: 47-57.