

**Facultad de Medicina**  
**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**



**“Efecto de la traslocación bacteriana y la inflamación  
sistémica sobre el metabolismo de la glucosa, la  
dislipemia y la frecuencia de enfermedad  
cardiovascular en una cohorte de pacientes con  
infección por VIH en tratamiento antirretroviral”**

Memoria presentada por Livia Giner Oncina  
para optar al grado de Doctora en Farmacia.

Bajo la dirección de los Doctores Sergio Reus Bañuls,  
Oscar Moreno Pérez y Vicente Boix Martínez.

San Juan (Alicante), 2017



# Agradecimientos

Al Dr. Sergio Reus, por confiar en mi y darme la oportunidad de llevar a cabo este proyecto. Gracias por asesorarme y animarme a partes iguales, por su dedicación y capacidad de trabajo, que no ha flaqueado ni en los momentos más difíciles. Ha sido imprescindible en la recta final.

Al Dr. Vicente Boix, que siempre ha confiado en mi y me ha alentado a seguir adelante y afrontar este reto académico. Su apoyo profesional y su amistad a lo largo de muchos años me ha hecho crecer como investigadora y como persona. Su experiencia como clínico y revisor científico ha sido muy importante para este trabajo.

Al Dr. Óscar Moreno, por tantos años de trabajo e investigación en común. Su energía y perseverancia contagia a todos los que estamos a su lado para no dejar de sacar horas de nuestro tiempo libre a pesar del cansancio y las decepciones. Además de un gran profesional, es mejor compañero.

A la Dra. Esperanza Merino, a los Dres. Joaquín Portilla y Diego Torrús, y al resto de mis compañeros de la Unidad de Enfermedades Infecciosas de los que he aprendido tanto a lo largo de más de 12 años y que siempre han estado a mi lado.

Al Dr. José Sánchez-Payá por su ayuda, consejos y paciencia en todo lo referente al análisis estadístico de este trabajo.

A mi familia, en especial a mis padres, que han tenido que soportarme y animarme durante muchos años de estudio y siempre me han animado a perseguir mis objetivos.

Y por supuesto a Iván, por todo.

## **Financiación**

Esta tesis doctoral ha contado con la ayuda de la Fundación para el fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO - ISABIAL) en la I CONVOCATORIA de PROYECTOS INVESTIGACIÓN HGUA del 30/06/2014 con referencia del proyecto número UGP-14-317, en el Hospital General Universitario de Alicante.



## Glosario

- 3TC: lamivudina
- ABC: abacavir
- ADA: American Diabetes Association
- Apo A1: apolipoproteína A1
- ARV: antirretroviral
- CDC: *Centers for Disease Control*
- C/EBP-a: CCAAT/enhancer-binding protein alpha
- CMV: citomegalovirus
- COX-2: ciclooxigenasa 2
- COX-4: ciclooxigenasa 4
- CT: colesterol total
- CVP-VIH: carga viral plasmática del VIH
- CYP3A4: citocromo P450 3A4
- d4T: estavudina
- DDI: didanosina
- DM: diabetes mellitus
- DNAr: ácido desoxirribonucleico ribosómico
- ECV: enfermedad cardiovascular
- EFV: efavirenz
- GESIDA: Grupo Español del SIDA
- GLUT-4: transportador de glucosa tipo 4
- HDLc: fracción de colesterol de alto peso molecular
- HOMA: homeostatic model assessment (evaluación del modelo homeostático)

- HSH: hombre sexo hombre
- HTX: heterosexual
- IFN- $\gamma$ : interferón gamma
- IL-2: interleucina 2
- IL-6: interleucina 6
- IMC: índice de masa corporal
- INI: inhibidor de la integrasa
- IP/p: inhibidor de la proteasa potenciado
- ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido
- ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido
- LDLc: fracción de colesterol de bajo peso molecular
- LPL: lipoprotein lipasa
- LPS: lipopolisacárido
- LPV/r: lopinavir potenciado con ritonavir
- NVP: nevirapina
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PET: tomografía por emisión de positrones
- PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible
- PGC-1 $\alpha$ : peroxisoma proliferador activado del receptor- $\gamma$  co-activador 1 $\alpha$
- PPAR- $\gamma$ : peroxisoma proliferador activado del receptor gamma
- RI: resistencia a la insulina
- RNAm: ácido ribonucleico mensajero
- SM: síndrome metabólico
- TAR: tratamiento antirretroviral
- TB: traslocación bacteriana

- TDF: tenofovir
- TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa
- UCP2: proteína desacopladora mitocondrial 2
- UDVP: usuarios de drogas vía parenteral
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- VHC: virus de la hepatitis C
- ZDV: zidovudina





# Índice

<b>1. Introducción</b> .....	1
1.1 Infección VIH. Generalidades .....	1
1.2 Importancia de las comorbilidades .....	5
1.3 Dislipemia y síndrome metabólico .....	8
1.4 Aterosclerosis y envejecimiento prematuro .....	13
1.5 Resistencia a la insulina .....	16
1.6 Traslocación bacteriana e inflamación sistémica .....	25
<b>2. Justificación y objetivos</b> .....	30
<b>3. Pacientes y método</b> .....	34
3.1 Diseño .....	34
3.2 Sujetos .....	36
3.3 Variables .....	36
3.4 Recogida de variables .....	39
3.5 Análisis estadístico .....	41
3.6 Aspectos éticos .....	43
<b>4. Resultados</b> .....	45
4.1 Descripción de la población .....	45
4.2 Metabolismo de la glucosa y la resistencia insulínica .....	51
4.3 Metabolismo de los lípidos .....	53

4.4	Marcadores de traslocación bacteriana e inflamación .....	55
4.5	Efecto de la traslocación bacteriana y la inflamación sobre el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y eventos cardiovasculares .....	61
4.6	Efecto de otras variables relacionadas con el VIH y el riesgo vascular sobre el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y eventos cardiovasculares .....	66
4.7	Análisis de los factores basales asociados a la incidencia acumulada de nuevos eventos (HOMA-R $\geq$ 3,8, HbA1c $\geq$ 5,7%) al final del estudio .....	72
4.8	Estudio de la asociación entre la traslocación bacteriana y la inflamación, al final del estudio, y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico .....	78
<b>5.</b>	<b>Discusión .....</b>	<b>81</b>
<b>6.</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>93</b>
<b>7.</b>	<b>Bibliografía .....</b>	<b>95</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXO I: Análisis de varianzas para datos repetidos en el tiempo .....</b>	<b>107</b>
<b>9.</b>	<b>ANEXO II: Estudio transversal del momento final .....</b>	<b>115</b>
9.1	Estudio de asociación de otras variables relacionadas con la infección VIH, TAR y riesgo cardiovascular con el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina al final del estudio .....	115
9.2	Estudio de la asociación de otras variables relacionadas con la infección VIH, TAR y riesgo cardiovascular con el metabolismo lipídico al final del estudio.....	121
<b>10.</b>	<b>ANEXO III: Artículos publicados .....</b>	<b>126</b>
<b>11.</b>	<b>ANEXO IV: Comunicaciones a congresos.....</b>	<b>128</b>



## **Introducción**



## 1. Introducción

### 1.1 Infección VIH. Generalidades.

#### Patogénesis y epidemiología

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus de la familia de los lentivirus. La infección por este virus con el tiempo, si no se trata, conduce de manera casi inexorable al sida (1, 2).

El VIH infecta a las células del sistema inmunitario (en especial a la subpoblación CD4+ de linfocitos T), alterando o anulando su función y utilizando su metabolismo para reproducirse y sobrevivir. La infección produce un deterioro progresivo del sistema inmunitario provocando la inmunodeficiencia (SIDA), término que se aplica a los estadios más avanzados de la infección por VIH y que se define por la aparición de alguna de las más de 20 infecciones oportunistas o cánceres de la clasificación de los *Centers for Disease Control (CDC)* (3).

Se trata de un virus de transmisión hemática y sexual. También puede transmitirse de la madre al hijo durante el embarazo, el parto y la lactancia. Se calcula que actualmente solo el 60% de las personas con infección VIH conocen su estado serológico, el 40% restante (14 millones de personas en todo el mundo) desconoce ser portador de la infección y precisa acceso a servicios de información, detección y diagnóstico (4).

En 1996 varios grupos publicaron que la carga viral plasmática era el mejor predictor de la progresión a SIDA y muerte, incluso mejor que el recuento del número de células T CD4 + (5). Se demostró que el nivel de ARN del VIH-1 durante la infección crónica temprana es un predictor fuerte del resultado clínico. Niveles bajos de ARN en plasma, se asocian con una alta probabilidad de supervivencia libre de SIDA a largo plazo (6). A mediados de 2016, 18,2 millones de personas con VIH en todo el mundo recibían tratamiento antirretroviral. Según fuentes de la OMS, la infección por VIH

sigue siendo uno de los problemas de salud pública más graves del mundo, especialmente en los países de ingresos bajos o medios.

Gracias al acceso al tratamiento, los pacientes con infección VIH pueden vivir más tiempo y en mejor estado de salud y se ha demostrado que el tratamiento con antirretrovirales reduce de manera importante la transmisión del VIH de una persona infectada a su pareja sexual ayudando a controlar la pandemia (4).

### **Tratamiento**

Las pautas de tratamiento antirretroviral (TAR) recomendadas por las guías de expertos en el momento actual, consisten en una combinación de tres fármacos que incluye dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) asociados a un inhibidor de la integrasa (INI), a un inhibidor de la transcriptasa no análogo de nucleósido (ITINN) o a un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/p) (7, 8, 9).

Con estas combinaciones se puede conseguir una carga viral plasmática inferior a 50 copias/mL en más del 75% de los casos a las 48 semanas. Aunque el TAR no cura la infección, controla la replicación del virus lo que permite la recuperación parcial del sistema inmunitario, restableciendo la capacidad inmunológica fisiológica.

Las nuevas recomendaciones de la OMS y GESIDA 2017 de tratar a todas las personas con infección VIH desde el diagnóstico incrementará de 28 a 37 millones el número de candidatos al tratamiento antirretroviral en los próximos años. La ampliación del acceso al tratamiento está en el centro de una nueva serie de metas para 2020 con el objetivo de acabar con la pandemia de sida en 2030 evitando 21 millones de muertes relacionadas con el sida y 28 millones de nuevas infecciones.

Con los planes de prevención y control de la infección por VIH, entre el año 2000 y el 2015, las nuevas infecciones por el virus han disminuido en un 35%, y las muertes relacionadas con el SIDA en un 24% a nivel mundial (4).

Los principales motivos para iniciar el TAR son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del virus. Las guías de expertos advierten de la importancia de valorar de forma individual el momento de inicio del TAR y de los fármacos antirretrovirales que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. La disposición y la motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de cuándo empezarlo para asegurar la adherencia al tratamiento y evitar la aparición de resistencias asociadas al mal cumplimiento (7).

### **Efectos del TAR sobre las comorbilidades**

En oposición a los efectos beneficiosos asociados al TAR, pueden aparecer efectos indeseables como la hiperglucemia mediada por la aparición de la resistencia a la insulina (RI), que se caracteriza por la necesidad de niveles mayores de insulina plasmática para mantener la glucemia. En la práctica clínica se determina mediante el índice HOMA. En el contexto de la infección por VIH se han descrito prevalencias de resistencia a la insulina de hasta el 50% (10). Dependiendo del tipo de paciente y TAR, la diabetes mellitus tipo 2 parece ser hasta 4 veces más prevalente en presencia del VIH que en población general. Los factores de riesgo de su aparición son, además de los descritos en la población general, la presencia de lipodistrofia, la coinfección por el virus de la hepatitis C y el uso de algunos antirretrovirales (7).

El perfil lipídico de los pacientes con infección por VIH sin tratamiento se caracteriza por el descenso del colesterol total, HDL y LDL, con aumento de triglicéridos y VLDL, siendo las alteraciones proporcionales a la CVP-VIH y al nivel de citocinas inflamatorias (7,8,9). Sin embargo una de las consecuencias asociadas al TAR con frecuencia es la dislipemia, que se tratará con mas detalle en el apartado 1.3. En términos generales, el TAR se asocia a un aumento de los niveles de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos, aunque la variabilidad interindividual es muy grande.

El uso de los inhibidores de la proteasa del VIH se ha asociado a diversas toxicidades metabólicas, óseas, renales, pero sobre todo a la dislipemia y las alteraciones del metabolismo de la glucosa. Por el contrario, los inhibidores de la transcriptasa inversa tanto los análogos (ITIAN) como los no análogos de nucleósido (ITINN) (sobre todo los de 2ª generación como etravirina y rilpivirina) inducen menos alteraciones. Aunque son los fármacos nuevos, como raltegravir o dolutegravir, ambos de la familia de inhibidores de la integrasa, los que parecen tener un perfil metabólico más neutro y no parecen influir sobre el riesgo cardiovascular. ([www.gesida-seimc.org/](http://www.gesida-seimc.org/)).

El tratamiento antirretroviral puede tener efectos contradictorios sobre el riesgo cardiovascular aunque globalmente se considera beneficioso, ya que se ha observado que paralelamente al descenso de la CVP-VIH se produce un descenso de marcadores de traslocación bacteriana y marcadores inflamatorios, lo que ha llevado a la introducción del “riesgo cardiovascular elevado” como indicación de TAR en el paciente naive ([www.gesida-seimc.org/](http://www.gesida-seimc.org/)).

Por otro lado, hay estudios que relacionan un tiempo mayor de exposición al TAR con un aumento del riesgo cardiovascular (10). Esta asociación parece restringida a algunos ARV que están ya en desuso (ITIAN análogos timidínicos: zidovudina (AZT) y estavudina (d4T)) y algunos inhibidores de la proteasa (indinavir (IDV), saquinavir(SQV), lopinavir (LPV) y ritonavir a dosis plenas (RTV)).

Los mecanismos por los que los IP podrían aumentar el riesgo cardiovascular no están totalmente establecidos, una posibilidad es la inducción de un síndrome metabólico (SM) que se caracteriza por una combinación de varios de los siguientes factores: obesidad central, aumento de triglicéridos (>150mg/dL), descenso de HDL (<40mg/dL en varones y 50mg/dL en mujeres), hipertensión arterial (>130/85 mmHg) e hiperglucemia basal en ayunas (>100mg/dL). En España la prevalencia del síndrome metabólico en las personas infectadas por VIH con TAR es de aproximadamente el 20% y esto conlleva a un aumento importante del riesgo cardiovascular (11).

## 1.2 Importancia de las comorbilidades

Las morbimortalidad asociada a la inmunodeficiencia por la infección por VIH ha descendido de forma muy importante en las últimas décadas gracias a la implantación de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia, pero a pesar de ello la esperanza de vida de las personas infectadas por VIH sigue siendo menor que la de la población general (12-14).

Aunque se recomienda iniciar el TAR en fases precoces de la infección, una proporción elevada de pacientes se diagnostica en estadios avanzados de la enfermedad, con inmunodepresión grave y, en ocasiones, presentando enfermedades oportunistas, la mayoría infecciosas (IO) (15 ). El diagnóstico precoz de la infección por VIH continúa siendo un reto para los sistemas sanitarios.

Por otra parte, las comorbilidades no asociadas a inmunodeficiencia han ganado importancia como principales causas de muerte entre los pacientes con TAR (16, 17). El manejo apropiado de estas comorbilidades, que incluyen enfermedades cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, metabólicas, neoplásicas, renales, óseas, trastornos del sistema nervioso central y disfunción sexual, se ha ido convirtiendo en una parte importante del manejo clínico integral de los pacientes con infección VIH.

En la patogénesis de las comorbilidades se incluye una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, la exposición al TAR y su toxicidad, la infección en sí y también una probable disregulación inmunológica con un estado de inflamación crónica, asociado con la infección por VIH y con otras coinfecciones (como el CMV o el virus de la hepatitis C) (8). La mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos (como el tabaco y el alcohol u otras sustancias de abuso) sumados a los factores descritos hace que, los pacientes con infección por VIH, sean más propensos a padecer enfermedades asociadas a la edad en edades más tempranas que la población general, aunque las cifras son controvertidas según los estudios consultados (18-23).

Por otro lado, la supervivencia actual de los infectados por VIH en tratamiento hace que nos encontremos con una población mayor, que supera los 50 años con mucha frecuencia. Se estimó que para mitad del año 2015, en Estados Unidos el 50% de la población con infección por VIH sería mayor de 50 años y lo mismo ocurre en la Europea (24-25). Por lo que hay que sumar a los factores de riesgo descritos para este grupo de pacientes en particular, los asociados a la edad. A medida que las personas en TAR envejecen, comorbilidades múltiples y cada vez más complejas pueden coexistir en la misma persona asociándose con la fragilidad y discapacidad. Tales circunstancias pueden requerir una evaluación multidimensional y multidisciplinaria "de tipo geriátrico", destinada a tratar adecuadamente la combinación de las capacidades médicas, psicosociales y funcionales y las limitaciones de las personas ancianas con infección VIH. Las recomendaciones actuales se centran en comorbilidades que se observan con frecuencia en la práctica clínica diaria de las personas con infección por VIH y aquellas en las que deben considerarse sus características específicas (8).

En esta línea se diseñó la cohorte AGEhIV en el año 2010, en la que se comparaba un grupo de pacientes VIH positivos con otro grupo de pacientes no infectados de características similares, con más de 500 participantes en cada grupo. Con una edad media de 45 años o más, se describe un número mayor de comorbilidades relacionadas con la edad (1.3 vs 1.0,  $p < 0.001$ ) y con mayor prevalencia (69.4% vs 61.8%,  $p = 0.009$ ) en los pacientes con infección por VIH frente a los controles no VIH. La hipertensión arterial, el infarto de miocardio, la enfermedad arterial periférica y la función renal alterada fueron las comorbilidades con mayor prevalencia. En el análisis multivariante se demostró una asociación independiente con la edad, el hábito tabáquico, la historia familiar de enfermedad cardiovascular o enfermedad metabólica, un índice cintura-cadera mayor y la propia infección por VIH (OR, 1.98, IC al 95% de 1.23-2.03). Además de los factores de riesgo cardiovasculares reconocidos, la infección por VIH y el tiempo con inmunodeficiencia grave ( $CD4 < 200$  cels/ $\mu$ L) aumentaron el riesgo de padecer una comorbilidad relacionada con la edad (26).

Los marcadores de inflamación (PCR-ultrasensible, OR 1.03) y activación inmune (sCD14 y sCD163, OR 1.02) fueron también significativamente más altos en la población infectada pero su contribución fue menos pronunciada no siendo estadísticamente significativa, lo mismo ocurrió con el uso previo de ritonavir a dosis altas ( $\geq 400$ mg/día) durante al menos 5 años (OR 1.29) pero actualmente el uso de ritonavir es a dosis bajas como potenciador de otros IP con lo que este factor se habrá diluido con el tiempo (26).

De la cohorte Athena, que siguió a más de 10.000 pacientes en Holanda entre 1996 y 2010, se realizan proyecciones hasta 2030 para determinar el envejecimiento de la población con infección por VIH y las implicaciones de los cuidados que requerirán por la aparición de comorbilidades asociadas a la edad y el uso de tratamientos concomitantes. Los datos del estudio reflejan que la media de edad será de 56.6 años en 2030 y habrá un incremento de la proporción de pacientes mayores de 50 años pasando del 28% en 2010 al 73% en 2030, el 84% de los pacientes con infección por VIH tendrán al menos una comorbilidad relacionada con la edad y el 28% padecerá más de tres (27). De estos datos se extrapola que un 54% recibirá tratamientos concomitantes para tratar estas patologías frente al 13% que los recibe en 2010, los más frecuentes serán los fármacos para las enfermedades cardiovasculares y debido a las interacciones entre fármacos, el 40% de los pacientes tendrá que salvar las interacciones medicamentosas con sus pautas de TAR de primera línea (28).

El grupo de Smit et al describe un modelo esquemático en el que se puede ver cómo evolucionan los pacientes que viven con la infección por VIH a lo largo de los años, envejeciendo y desarrollando comorbilidades que requieren tratamientos concomitantes y cómo todo ello influyen sobre el TAR. Las comorbilidades se diferencian por edad y sexo y el riesgo de mortalidad está influido por la edad, el número y tipo de comorbilidades (27).

### 1.3 Dislipemia y el síndrome metabólico

Los pacientes con infección por VIH presentan un riesgo cardiovascular mayor, en comparación con la población general, no sólo relacionado con los factores de riesgo tradicionales, sino también con factores como la inflamación crónica causada por la propia infección, la inmunodeficiencia y la posible acción directa de ciertos antirretrovirales (7).

En relación a los factores de riesgo tradicionales, como la dislipemia, tiene mucha relevancia clínica el manejo de los pacientes con infección VIH porque se trata de un factor de riesgo cardiovascular, en parte modificable (29).

El patrón observado con más frecuencia en pacientes en TAR suele ser HDL-colesterol bajo y triglicéridos elevados, acompañado de elevaciones variables de colesterol total y LDL-colesterol. Habitualmente este patrón se asocia a partículas de LDLc aterogénicas, pequeñas y densas. En pacientes con infección por VIH avanzada sin tratamiento se suele observar un patrón característico un poco diferente, con colesterol total y HDLc bajos, y triglicéridos elevados.

Las últimas guías de GESIDA (feb/2017) para el tratamiento de la dislipemia en pacientes con TAR recomiendan tratar con hipolipemiantes cuando las medidas higiénico dietéticas no son suficientes o según las comorbilidades. Recomiendan:

- Estatinas: son los fármacos hipolipemiantes de elección por su seguridad, eficacia clínica, capacidad para reducir los niveles de LDLc y coste
  
- Fibratos: su acción hipolipemiente fundamental es reducir las cifras de triglicéridos facilitando un mayor catabolismo de las VLDL

- Otros fármacos. Se han publicado datos sobre la eficacia para el control lipídico en pacientes con infección por VIH, concretamente del uso de ezetimiba junto con estatinas a dosis bajas en pacientes en los que la respuesta a la estatina sola sea insuficiente

Otra estrategia para combatir la dislipemia es el cambio del tratamiento anti-retroviral para mejorar el perfil metabólico si se cree que éste es el factor principal de la dislipemia. Algunos antirretrovirales se asocian con un cambio en el perfil de lípidos favorable. Las recomendaciones en cuanto al cambio del TAR, por familias se resume así: (7)

- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido. Nevirapina (NVP) se asocia con un mejor perfil lipídico que efavirenz (EFV), en especial por su efecto incrementando los niveles de HDLc. Este efecto está mediado por la capacidad de NVP de incrementar la producción de apoA1. Etravirina y rilpivirina también poseen un mejor perfil lipídico que EFV, sobre todo en lo referido a los triglicéridos y el colesterol total, con efecto similar sobre HDLc.

- Inhibidores de la proteasa. Lopinavir/ritonavir (r) y fosamprenavir/r se asocian con incrementos de triglicéridos y colesterol mayores que el resto de los fármacos de su clase. No se han demostrado diferencias significativas en cuanto al perfil lipídico entre darunavir/r y atazanavir/r, que son los que se utilizan actualmente.

- Inhibidores de la integrasa. Raltegravir (RAL), dolutegravir (DLG) y elvitegravir (EVG) presentan un perfil lipídico neutro, lo mismo que maraviroc, el único inhibidor de los receptores CCR5 en uso clínico.

- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido. Los análogos timidínicos, se asocian a un perfil lipídico peor, mayor propensión a asociarse a hipertrigliceridemia y elevación de colesterol y LDLc que el resto de los fármacos de esta familia. Estos fármacos están en desuso desde hace años, en los países desarrollados. Los ITIAN usados actualmente son lamivudina (3TC) que presenta un efecto neutro

sobre los lípidos; tenofovir (TDF) que se asocia con elevaciones menores de colesterol, LDLc y triglicéridos que abacavir (ABC), si bien este podría elevar en mayor medida los niveles de HDLc, con lo que el cociente CT/HDLc podría ser similar entre ambos fármacos. TDF podría poseer un efecto hipolipemiante per se independiente de su acción antiviral (6).

Antes de iniciar un TAR se recomienda valorar el riesgo cardiovascular, para elegir el tratamiento más adecuado desde el punto de vista metabólico. El planteamiento de la modificación del TAR antes que el uso de agentes específicos hipolipemiantes debe ser analizado y valorado en cada paciente, siempre que no exista riesgo de fallo virológico y considerando que el paciente se expone a los efectos adversos del nuevo fármaco. Por otra parte, añadir un fármaco hipolipemiante significa añadir complejidad al régimen terapéutico, lo que podría comprometer la adherencia, y la posibilidad de aparición de nuevos efectos adversos e interacciones. La decisión en este caso debe individualizarse ya que no existen evidencias suficientes que avalen una alternativa.

El despistaje de la dislipemia familiar podría estar indicado según recomienda la OMS (4) ante alguna de estas circunstancias:

- familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular prematura
- LDLc > percentil 95 (>200-400 mg/dL)
- familiar de primer grado con xantomas tendinosos
- niños menores de 18 años con LDLc > percentil 95
- pacientes que presenten xantomas tendinosos o arco corneal antes de los 45 años

La dislipemia, en muchos casos, va acompañada de otras comorbilidades como la hipertensión arterial y la hiperglucemia, lo que se conoce como síndrome metabólico, este grupo de condiciones aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca o diabetes mellitus tipo 2. Sobre estas dos patologías se hablará en detalle en los puntos 1.4 y 1.5.

La patogenia del síndrome metabólico en el paciente con infección por VIH en tratamiento no está aclarada completamente, pero hay datos que sugieren que la traslocación bacteriana y la inflamación están implicadas, de ellas se hablará más adelante en los apartados 1.6 y 1.7. Un estudio transversal reciente mostró niveles mayores de lipopolisacárido (LPS, una endotoxina bacteriana) en pacientes con infección VIH con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina, lo que a su vez se asoció a un riesgo cardiovascular mayor medido por el riesgo estimado con la ecuación de Framingham para desarrollar infarto de miocardio o una enfermedad cardiovascular (30). Otro estudio, también relacionó la concentración de LPS con la hipertrigliceridemia y la resistencia a la insulina y a la vez mostró una correlación inversa entre sCD14 y HDLc. El sCD14 es un producto de la estimulación monocito-macrófago inducida por el lipopolisacárido (31).

En cuanto a los factores no tradicionales relacionados con la dislipemia en población general, se ha publicado un estudio realizado en nuestro centro en pacientes con obesidad mórbida que fueron sometidos a cirugía bariátrica. Se observó que la disminución de los marcadores de traslocación bacteriana (DNA bacteriano y LPS) se acompañó de disminución de marcadores inflamatorios (TNF-alfa e IL6) y de mejora de la sensibilidad a la insulina, aunque no de la dislipemia (32).

Disponemos de evidencia científica sobre la importancia de la modificación de los hábitos de vida en la prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y en la promoción de la salud en pacientes con infección VIH. Algunos autores sostienen que la modificación de los hábitos alimentarios, el sedentarismo y la exposición al tabaco son estilos de vida que influyen sobre los factores de riesgo modificables (33).

Desde el punto de vista fenotípico, en el paciente infectado por VIH se pueden producir dos alteraciones importantes, que probablemente tienen mecanismos patogénicos distintos: la lipoatrofia y la lipoacumulación. (33)

Los factores de riesgo para la lipoatrofia son la edad avanzada, el sexo femenino, el índice de masa corporal (IMC) basal mayor y la raza negra. La infección por VIH contribuye al desarrollo de lipoatrofia por la alteración de expresión génica en el tejido adiposo, produciendo un incremento de PGC-1 $\alpha$ , TNF $\alpha$ , y  $\alpha$ -2 microglobulina y un descenso en mRNA de COX2, COX-4, UCP2, C/EBP- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ , GLUT4, LPL, leptina, y adiponectina.

En relación con la implicación de los fármacos antirretrovirales, principalmente los inhibidores de la transcriptasa análogos timidínicos (estavudina (d4T), didanosina (ddI) y zidovudina (ZDV) especialmente), los IP especialmente los de primera generación y el efavirenz (EFV) parecen modificar la adipogénesis, promover la lipólisis y la apoptosis de los adipocitos y afectar de forma decisiva las funciones secretoras de las células adiposas. Además, los ITIAN y los IP también favorecen el desarrollo de la resistencia a la insulina. El efecto global de todos estos mecanismos conducirá a una reducción del número o del tamaño de los adipocitos o la combinación de ambos, dando lugar a la aparición de lipoatrofia.

Los mecanismos precisos que conducen a la adiposidad visceral son en gran parte desconocidos, si bien se ha demostrado que los antirretrovirales ejercen efectos característicos sobre los depósitos de tejido adiposo visceral y subcutáneo.

El síndrome metabólico (SM) se caracteriza por un perfil lipídico aterogénico, alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, cambios en la composición corporal y en la distribución de la grasa corporal, con predominio troncal y visceral. Las alteraciones en la homeostasis de la insulina y la disfunción del tejido adiposo como órgano endocrino/paracrino multifuncional están posicionándose como piedra angular de todo el proceso.

## 1.4 Aterosclerosis y envejecimiento prematuro

La patogenia de la aterosclerosis es compleja y no conocida en su totalidad. Se ha demostrado que es una enfermedad lenta que puede comenzar en edades tempranas y avanzar rápidamente a medida que la persona envejece.

Es conocido que se trata de un proceso inflamatorio en el que la activación de los macrófagos y células T juega un papel muy importante. En esta línea un estudio realizado en el año 2012 en una cohorte de pacientes con infección VIH frente a controles VIH negativos seguidos durante tres años, demostró que la activación monocito/macrófago contribuye a la progresión de la aterosclerosis en pacientes infectados por VIH con viremia baja independientemente de los factores clásicos de riesgo cardiovascular (34).

Los marcadores de traslocación bacteriana, como el lipopolisacárido (LPS) y los marcadores de la activación de macrófagos (sCD14) pueden predecir la progresión de la aterosclerosis subclínica medida por el grosor de la intima media carotídea. Algunos estudios sugieren que un aumento de la traslocación bacteriana junto con la activación monocito/macrófago durante la infección crónica por VIH puede estar unida patogenéticamente a la progresión de la aterosclerosis (34).

La inflamación, implicada también en el desarrollo de la aterosclerosis en la población general (35-37) es importante en la infección por VIH, que desde fases iniciales cursa con una elevación intensa de marcadores inflamatorios como la PCR ultrasensible, IL6 y TNF-alfa (38).

Los factores clásicos de aterosclerosis son: el tabaquismo, la dislipemia, la hipertensión, la resistencia a la insulina y la diabetes. Algunos factores de riesgo son modificables, como el sedentarismo, el hábito tabáquico y la alimentación poco saludable, otros no, como la edad o los antecedentes familiares de enfermedad coronaria.

En los pacientes infectados por VIH el riesgo cardiovascular está mediado por los factores de riesgo tradicionales (edad, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus), los efectos directos del virus, la respuesta inmunológica del huésped y la terapia antirretroviral. Todo ello provoca un aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes comparado con la población general (38). Este hecho unido al incremento de la esperanza de vida tras la implantación del TAR hace prioritaria la intervención sobre los factores de riesgo cardiovascular modificables.

A pesar de los enormes beneficios del TAR, también se ha visto que los parámetros lipídicos asociados a la aterosclerosis empeoran con la introducción de algunos fármacos ARV, aumentando la ApoB, la lipoproteína A y el LDL-c en los pacientes con TAR frente a los pacientes naïve (39). En el paciente naïve parece muy importante el efecto proinflamatorio de la propia replicación viral, en tanto que en el paciente tratado podrían predominar las alteraciones metabólicas inducidas por el TAR (39).

Algunos autores postulan que se debe considerar un enfoque multifactorial cuando se intenta explicar la correlación entre el VIH y la enfermedad coronaria, aunque la aterosclerosis coronaria sea la condición más prevalente en la población infectada por el VIH, acentuada por los efectos propios del virus y los fármacos antirretrovirales, especialmente los inhibidores de la proteasa, el envejecimiento de las personas que viven con el VIH es uno de los factores que más influirán en aumentar la incidencia de enfermedad cardiovascular (40).

La cohorte Swiss HIV-Study ya puso de manifiesto el envejecimiento de los pacientes con infección por VIH (24). Esta cohorte recogió datos de pacientes desde 1990 a 2010 y la proporción de pacientes mayores de 50 años aumentó del 5% al 30%. Se espera que si esta tendencia continúa, en la próxima década, el 50% de los pacientes en esta cohorte tendrá una edad superior a 50 años.

Además del envejecimiento fisiológico, se cree que los pacientes con infección por VIH experimentan un envejecimiento biológico acelerado, contribuyendo así al desarrollo temprano de comorbilidades relacionadas con la edad (19,25,41). Los pacientes con infección por VIH tienen una prevalencia de comorbilidades no

infecciosas mayor de las comúnmente observadas en ancianos, como la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis y la enfermedad renal crónica (18,42-43). Un estudio de casos y controles en una población italiana encontró una prevalencia de comorbilidades en pacientes con VIH equivalente a la observada en individuos control 10-15 años mayores. Como se observa en estos estudios, estamos asistiendo a un cambio en los patrones de morbilidad y mortalidad entre la población infectada por el VIH, lo que lleva a algunos investigadores a dirigir la atención a las comorbilidades no relacionadas con el sida, donde la enfermedad cardiovascular (ECV) desempeña un papel central (44).

Algunos estudios también han detectado un grado significativo de aterosclerosis coronaria y activación de monocitos entre los controladores de élite que mantienen espontáneamente niveles indetectables de virus en sangre, pero presentan una activación inmunitaria significativa. La prevalencia de aterosclerosis fue del 78% frente a 42% en los controles sanos,  $P < 0,05$  y los marcadores de activación inmune aumentaron en los controladores de élite en comparación con los controles VIH-negativos (45).

En otros trabajos se ha calculado el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular a 5 y 10 años usando el algoritmo de Framingham determinando un riesgo mayor para los pacientes infectados por el VIH. El modelo de Framingham es válido para personas de 30 a 75 años, rango de edad en el que se encuentra la mayoría de nuestra población de pacientes. Su fórmula incluye: sexo, edad, tabaquismo, diabetes (diagnóstico o tratamiento antidiabético), presión arterial sistólica, tratamiento antihipertensivo, colesterol total y colesterol HDL (46-47).

## 1.5 Resistencia a la insulina

La RI se define como un estado en el que para una concentración dada de insulina se obtiene una respuesta inadecuada de glucemia, es decir, hay concentraciones sanguíneas altas de insulina junto a concentraciones altas o normales de glucosa. Esto quiere decir que se precisan concentraciones mayores de insulina para obtener una respuesta glucémica adecuada. Las respuestas fisiológicas comprenden tanto la facilitación de la entrada de glucosa a los tejidos periféricos, como la grasa y el músculo, como la inhibición de la producción hepática de glucosa.

La RI se ha relacionado con múltiples alteraciones metabólicas como una concentración plasmática elevada de triglicéridos y un índice de masa corporal (IMC) elevado (48).

La *American Diabetes Association* (ADA) define la concentración de glucosa sanguínea normal en ayunas como  $< 100$  mg/dL y tras una sobrecarga oral de glucosa de dos horas como  $< 140$  mg/dL. Se definen distintos puntos de corte de glucemias no fisiológicas o patológicas como (49):

Glucemia basal alterada: glucemia en ayunas entre 100-125 mg /dL.

Intolerancia hidrocarbonada: A las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG), glucemia  $\geq 140$  y  $< 200$  mg/dL.

Diabetes mellitus: Glucemia basal  $\geq 126$  mg/dL en dos ocasiones, o, glucemia al azar  $> 200$  mg/dL con síntomas compatibles, o, a las 2 horas de sobrecarga oral de glucosa, glucemia  $> 200$  mg/dL, o, HbA1c  $\geq 6,5\%$ .

La patogenia de la diabetes abarca un espectro que va desde la euglucemia, con utilización normal de la glucosa, a grados variables de resistencia a la insulina, con distintos niveles de hiperglucemia sanguínea que contribuyen finalmente a una disminución de la función de la célula beta, ya que la hiperglucemia es tóxica para dicha célula (50).

Los pacientes con glucemia basal alterada o intolerancia hidr carbonada son los llamados “prediabéticos” debido al riesgo mayor que tienen para desarrollar una diabetes mellitus en los años siguientes. La presencia de RI parece asociarse a un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular (51) aunque otros estudios parecen no ser tan definitivos en esta afirmación (52).

Varios factores contribuyen al desarrollo de la RI, entre ellos: genéticos, actividad física y obesidad. La RI está presente en la mayoría de las personas con síndrome metabólico y se asocia fuertemente con otros factores de riesgo metabólico. Los pacientes con RI con frecuencia manifiestan intolerancia hidr carbonada. Cuando la intolerancia a la glucosa evoluciona hacia la hiperglucemia a nivel de diabetes, la glucosa basal elevada constituye un factor independiente importante de riesgo para desarrollar una ECV.

El síndrome metabólico se define como la presencia de al menos tres de las siguientes cinco condiciones (53):

- Obesidad abdominal, definida como perímetro a nivel de la cintura > 102 cm en hombre y > 88 cm en las mujeres
- Triglicéridos plasmáticos en ayunas  $\geq 150$  mg/dL o utilización de fármacos hipolipemiantes
- Colesterol HDL en ayunas <40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres o utilización de fármacos hipolipemiantes
- Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o utilización de antihipertensivos
- Nivel de glucemia plasmática en ayunas  $\geq 100$  mg/dL o estar tomando antidiabéticos orales

### **Métodos de determinación de resistencia insulínica**

Uno de los problemas para evaluar las alteraciones en la homeostasis de la insulina es la carencia de criterios diagnósticos bien definidos y homogéneos que faciliten su uso por todos los investigadores, así como la aplicabilidad de los métodos de medición a la práctica clínica diaria.

La cuantificación de la sensibilidad a la insulina es fundamental en el estudio de los trastornos metabólicos asociados a la infección por el VIH. La técnica de referencia para su determinación es el “Clamp euglucémico hiperinsulinémico”. Esta técnica infunde, por una parte, insulina a un ritmo fijo y, por otra, glucosa a un ritmo variable para mantener la euglucemia. Requiere la arterialización de la sangre venosa, mediante una caja termorregulada y extracciones sanguíneas a intervalos menores a 10-15 minutos durante 180 minutos (54). Esta técnica invasiva presenta una gran dificultad de realización en la práctica clínica habitual, lo que la hace impracticable y relegada únicamente para ciertos estudios de investigación.

Como alternativa, estudios previos han demostrado que la determinación del índice de resistencia insulínica HOMA-R de forma basal y en el contexto de una sobrecarga intravenosa de glucosa (CIGMA) presenta una buena correlación con la sensibilidad a la insulina determinada con el “Clamp euglucémico hiperinsulinémico”, tanto en población diabética como en sanos (55).

En nuestra población mediterránea, se ha definido la resistencia insulínica como un índice HOMA  $\geq 3.8$  o un nivel de insulina plasmática basal de  $\geq 17.6$  mU/l, aunque el primero es más sensible que el segundo (48). El índice HOMA-R se calcula mediante la fórmula:

$$\text{Insulina basal plasmática } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucemia basal (mg/dL)} \times 0.055 / 22.5$$

La resistencia insulínica tras una sobrecarga de glucosa oral (SOG) se define como una insulinemia  $> 150$   $\mu\text{U/ml}$  (56).

Hay multitud de índices para medir las alteraciones de la sensibilidad a la insulina, como por ejemplo el QUICKI o el QUICKI modificado (*modified quantitative insulin sensitivity check index*) con buena correlación con el Clamp euglucémico (57).

## **Epidemiología de la resistencia a la insulina**

En la literatura no encontramos datos homogéneos sobre la prevalencia de las distintas alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y su relación con el tratamiento antirretroviral (TAR), variando desde el 5% al 62% según las series (58). En un estudio prospectivo de casos-contróles, se ha descrito una prevalencia de diabetes mellitus (DM) del 14% y una incidencia de 4.7 casos por 100 pacientes-año de seguimiento en pacientes con infección por el VIH que reciben TAR frente a 1.4 por 100 pacientes-año del grupo control formado por individuos VIH negativos a los cuatro años de seguimiento. Tras ajustar los resultados para la edad e IMC, se obtuvo un riesgo cuatro veces mayor para el desarrollo de DM en los pacientes con infección por el VIH en tratamiento (59).

En España, otro estudio prospectivo y observacional, sobre 137 pacientes con infección por el VIH observó una incidencia de resistencia insulínica del 13% a las 48 semanas de inicio del tratamiento antirretroviral; el desarrollo de RI se asociaba a la coinfección por el VHC, el desarrollo de lipodistrofia y un IMC elevado (60).

## **Patogenia de la resistencia a la insulina**

La etiopatogenia de las alteraciones en la homeostasis de la insulina en los pacientes con infección por el VIH se desconoce. Por una parte, no se sabe si dichas alteraciones y el mayor riesgo cardiovascular está relacionado directamente o son potenciados por el uso de IP u otros fármacos antirretrovirales, como los ITIAN (61). Tampoco está claro, si están causadas directamente por los fármacos en sí o mediadas por las alteraciones metabólicas secundarias a los cambios hormonales, de la composición corporal y de la distribución anormal de la grasa asociadas al TAR ni se conoce el papel patogénico de la propia infección por VIH.

## **Relación de la resistencia a la insulina con la infección por VIH**

Cuando no se disponía de TAR, la DM era infrecuente entre los pacientes con infección por VIH.

Es conocido que el VIH tiene distintas proteínas (Tat, Vpr, Vif, Vpu, Rev, Nef) que son indispensables en la replicación viral e intervienen en las funciones de la

célula huésped. Las proteínas Tat y Vpr aumentan la sensibilidad de los tejidos a los glucocorticoides. Además, la Vpr inhibe la actividad de los PPAR- $\gamma$ , que contribuyen también al desarrollo de la resistencia insulínica y apoptosis adipocitaria (62).

Por otra parte, la infección por el VIH induce un estado inflamatorio crónico en el paciente, que puede generar un desequilibrio en la secreción de citocinas proinflamatorias, que conllevaría el desarrollo de resistencia insulínica. Se hablará en el siguiente punto (1.6) de la inflamación crónica ligada a la infección por el VIH.

### **Relación con el tratamiento antirretroviral**

Clásicamente, se ha detectado una prevalencia de RI mayor en los pacientes con infección por VIH tratados con IP, siendo diferente para cada fármaco de este grupo en relación con otros ARV. Un estudio estimó que la prevalencia global de las distintas alteraciones del metabolismo hidrocarbonado se daban en el 23% de los pacientes infectados que recibían IP (7% con DM y 16% de intolerancia a la glucosa) (63). En otras cohortes de pacientes infectados por VIH, cuyo TAR estaba basado en IP, también se ha observado una prevalencia mayor de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia (66).

Por el contrario, otros estudios como el realizado en la cohorte D:A:D, ha asociado una mayor incidencia de DM en pacientes con infección por VIH expuestos a TAR, en concreto a estavudina, zidovudina y didanosina; pero este estudio sólo consideró en el análisis al ritonavir como inhibidor de la proteasa (67).

En la RI están implicados principalmente tres órganos: hígado, músculo esquelético y tejido adiposo (64). Además, se ha demostrado que la alteración en la distribución de la grasa corporal se asocia a un incremento del contenido lipídico en las células musculares lo que se traduce en una disminución de la acción periférica de la insulina, que es la causante de una menor utilización de la glucosa (65).

La patogenia de esta situación es controvertida. Por una parte, se han descrito efectos directos de los fármacos como causantes de RI. Por otra parte, la RI se desarrollaría de forma indirecta a otras toxicidades metabólicas derivadas del TAR, como las alteraciones lipídicas o la lipodistrofia.

## **Resistencia insulínica e inhibidores de la proteasa**

Los IPs son el grupo farmacológico que parece influir más en el desarrollo de RI (68), aunque no todos los fármacos de este grupo contribuyen en igual medida a su aparición.

Se describen diferentes mecanismos patogénicos, directos e indirectos, asociados a estos fármacos para el desarrollo de RI, involucrando a:

a) las células  $\beta$  pancreáticas

b) el transportador de la glucosa Glut4, a través de la alteración de la recaptación hepática de quilomicrones y la disminución del aclaramiento de triglicéridos

c) mediante la inhibición directa de la proteína ligadora del ácido retinoico celular tipo I

d) inhibiendo el receptor de la lipoproteína LDL

Se cree que es más importante el mecanismo indirecto de los efectos causados por el tratamiento antirretroviral sobre los cambios en la composición corporal que los derivados de la inhibición del GLUT4; como se deriva de los estudios en los que se ha apreciado una mayor resistencia insulínica cuando existe ya obesidad troncular y giba de búfalo (74) o, como cuando se aprecian niveles mayores de insulinemia paralelos a un nivel mayor de hipertrigliceridemia (75).

## **Resistencia insulínica e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos**

Algunos estudios en mujeres infectadas por el VIH, han descrito que la exposición a los primeras generaciones de ITIAN aumentaba el riesgo relativo para el desarrollo de DM en un 80% para exposiciones menores a 3 años y lo incrementaban aún más para aquellas que excedían dicho tiempo (76).

La utilización de ITIAN, sobre todo los análogos de la timidina, zidovudina y estavudina, se ha relacionado con la aparición de lipoatrofia y alteraciones del

metabolismo lipídico. Estas alteraciones, de forma indirecta, podrían contribuir al desarrollo de resistencia insulínica.

En un estudio en el que se analizaban los cambios en la composición corporal y metabólicos en pacientes seropositivos a los que se aleatorizaba a recibir didanosina + estavudina o lamivudina + abacavir, se observó que la primera pauta se asociaba a una mayor prevalencia de RI y más lipoatrofia (77).

En otro estudio prospectivo sobre una cohorte de 533 pacientes con infección VIH y 755 controles sanos se observó un incremento del 8% en el riesgo de desarrollar hiperinsulinemia por cada año de exposición a los ITIAN, siendo la estavudina el principal fármaco asociado (78).

En una cohorte aleatorizada con dos brazos de TAR, en la que un grupo recibía lopinavir/ritonavir (LPV/r) con AZT y 3TC y el otro grupo lopinavir/ritonavir (LPV/r) con nevirapina (NVP), se observó un descenso en la utilización periférica de glucosa mediada por insulina en el primer subgrupo (79).

Sin embargo, el mecanismo principal postulado para los ITIAN como causantes de alteraciones en la homeostasis de la insulina radica en la toxicidad mitocondrial generada por éstos, sobre todo, a nivel del tejido graso y muscular. La inhibición de la ADN-polimerasa- $\gamma$  mitocondrial por los ITIAN conllevaría una lipotoxicidad y, con ello, una mayor apoptosis adipocitaria.

Dicha DNA-polimerasa sintetiza proteínas de la cadena respiratoria oxidativa, esto conllevaría al deterioro de ésta y a un acúmulo de piruvato con el desarrollo consiguiente de acidosis láctica (80). Se ha demostrado en biopsias musculares de voluntarios sanos a los que se les administró tratamiento con estavudina durante un mes, una reducción significativa del DNA mitocondrial así como un descenso en la sensibilidad a la insulina medida por el clamp euglucémico (81).

### **Resistencia insulínica e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos**

No se ha descrito una asociación clara entre las alteraciones en la homeostasis de la insulina y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

## **Resistencia insulínica y citokinas**

Algunos estudios han demostrado que el adipocito es capaz de producir y secretar una variedad de sustancias bioactivas llamadas "adipocitokinas", que incluyen factores de crecimiento, citokinas y factores de complemento. La mayoría de estas citokinas derivadas del tejido adiposo presentan actividad inmunomoduladora y actúan como reguladoras del metabolismo de forma sistémica y autocrina/paracrina (82).

La hipersecreción de adipocitokinas "ofensivas" como el PAI-I (inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1), TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) y de otras moléculas proinflamatorias como la interleukina-6 (IL-6), junto a la hiposecreción de adipocitokinas "defensivas" como la adiponectina, podrían condicionar los mecanismos fundamentales del desarrollo de diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión y aterosclerosis (83).

Por otra parte, con la instauración del TAR y la supresión viral, se consigue que los linfocitos CD4+ viren al fenotipo Th1, que son los encargados de la secreción de distintas citokinas inflamatorias, como la IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  (84). Además, la proteína viral TAt puede inducir al TNF- $\alpha$ .

### **TNF- $\alpha$**

Se ha observado un incremento del TNF alfa al iniciar el TAR. El TNF alfa está involucrado en diferentes alteraciones metabólicas, entre ellas la inhibición de la recapatación de los ácidos grasos libres por el adipocito mediante la supresión de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), contribuyendo de esta forma a una degradación del tejido graso. Además, el TNF- $\alpha$  incrementa la lipólisis a nivel del adipocito, que resulta en una liberación mayor de triglicéridos al torrente circulatorio y, finalmente, a un acúmulo de estos a nivel muscular. Por otra parte, esta lipólisis contribuiría a una lipoatrofia y resistencia insulínica mayor (84).

El TNF- $\alpha$ , de forma directa, causa resistencia insulínica inhibiendo la transducción de la señal mediada por insulina a nivel del receptor de la misma, ya que

lo fosforila, y disminuye la translocación del Glut4 de forma indirecta mediante el incremento de los niveles de ácidos grasos libres.

### **IL-6**

La IL-6 es una citokina proinflamatoria originada, sobre todo, en el tejido adiposo visceral. Está aumentada en la obesidad, en sujetos infectados por VIH y lipodistrofia (85), y es una causa conocida de resistencia insulínica.

### **Adiponectina**

La concentración de adiponectina plasmática es inversamente proporcional al nivel de insulina basal y a la resistencia insulínica (86). Esta correlación también se ha descrito para los pacientes con infección por el VIH (87).

Los mecanismos por los cuales la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina son los siguientes:

- Inhibe la gluconeogénesis hepática
- Aumenta la oxidación de los ácidos grasos, reduciendo al mismo tiempo la concentración de lípidos intracelulares y mejorando así la sensibilidad periférica a la insulina
- Regula al alza la expresión de moléculas que intervienen en la combustión de los ácidos grasos y gasto energético a nivel muscular, con disminución de los triglicéridos a nivel hepático y muscular

Se han observado niveles bajos de adiponectina en pacientes con infección VIH y lipodistrofia, asociándose a una mayor resistencia insulínica (88). También se ha observado que los niveles de adiponectina son más altos en los pacientes con más grasa periférica y menores en aquellos con acúmulo troncal, sugiriendo que la pérdida de grasa periférica y ganancia central se relacionan con niveles más bajos de adiponectina.

## 1.6 Traslocación bacteriana e inflamación sistémica

La traslocación bacteriana se define como el paso de las bacterias o sus productos, a través de la mucosa gastrointestinal, a los ganglios linfáticos y la sangre debido a la alteración de la barrera intestinal a nivel del tejido linfoide de la mucosa (89).

El término traslocación bacteriana (TB) fue utilizado por vez primera por *Wolochow* en 1966 para describir el paso de las bacterias a través de la pared intestinal (90). En la década comprendida entre 1950 y 1960 *Fine* demostró que las endotoxinas pueden escapar de la luz intestinal, alcanzar el sistema reticuloendotelial y producir un cuadro de sepsis o *shock séptico* (91).

La traslocación bacteriana se observa en un porcentaje elevado de pacientes infectados por el VIH naive y hasta en el 30% de los tratados, llegando al 46% en pacientes con viremias bajas entre 20-200 copias/mL (92).

La definición de traslocación bacteriana implica el cultivo positivo de ganglios linfáticos mesentéricos, poco práctico en la práctica clínica. Para salvar este inconveniente en el laboratorio de investigación de nuestro hospital se ha desarrollado un método fiable de detección de estos episodios de traslocación basado en el aislamiento de fragmentos genómicos bacterianos en sangre y la identificación posterior de la bacteria en cuestión mediante secuenciación de nucleótidos (93).

### Patogenia

Como se ha comentado anteriormente, la traslocación bacteriana supone una alteración de la función de barrera que la pared intestinal ejerce frente a la propia flora de la luz intestinal. Se ha implicado tres tipos de mecanismos necesarios para que se produzca la traslocación bacteriana y se considera que son necesarios todos estos factores para que la traslocación bacteriana llegue a producirse.

- alteración en la microflora gastrointestinal normal que condiciona sobrecrecimiento bacteriano;

- disrupción física de la barrera mucosa intestinal por lesión directa de los enterocitos (radiación o toxinas) o por un flujo sanguíneo intestinal disminuido;
- alteraciones del sistema inmune.

### **Métodos de determinación de traslocación bacteriana e inflamación**

El método más preciso de determinarla es el estudio del DNA bacteriano mediante la amplificación del gen 16S ribosomal (DNAr), como se ha descrito anteriormente en el artículo del grupo de Such et al (93).

Otra forma de medir la traslocación bacteriana es el estudio del sCD14, que es el producto de la estimulación de los monocito-macrófagos por parte del lipopolisacárido (LPS-endotoxina). El aumento del sCD14 se ha asociado a un aumento de la morbimortalidad. El LPS (endotoxina) es un marcador de traslocación bacteriana en desuso porque su determinación tiene algunas limitaciones y en su lugar se prefiere determinar el sCD14. (94-96).

En el ensayo clínico SMART (95), se demostró que el tratamiento antirretroviral intermitente aumentaba la mortalidad (en comparación con el tratamiento continuo), y en ese mismo estudio la concentración de sCD14 también se asoció a mayor mortalidad por el VIH.

Es bien conocido que el estado inflamatorio provocado por la propia infección podría relacionarse con la replicación viral persistente en los paciente que no reciben TAR. Pero en el paciente que recibe tratamiento antirretroviral eficaz, algunos autores aseguran que es la presencia de traslocación bacteriana la responsable principal de la inflamación crónica (97-98).

Varios estudios han relacionado los productos relacionados con la presencia de traslocación bacteriana, como el LPS (endotoxina) con niveles alterados de lípidos y marcadores de resistencia a la insulina. Uno de ellos es un estudio transversal que mostró niveles mayores de lipopolisacárido en pacientes con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina, lo que a su vez se asoció a un riesgo cardiovascular mayor (30).

El estudio de Timmons et al, también relacionó el lipopolisacárido con la hipertrigliceridemia y la resistencia a la insulina, a la vez que mostró una correlación inversa entre sCD14 (producto de la activación monocito-macrófago por la endotoxina LPS) y la fracción de colesterol HDL (31).

### **Relación con la infección por VIH**

Nuestro grupo lleva más de 5 años trabajando en traslocación bacteriana y comorbilidades en el paciente con infección por VIH, los resultados de estos estudios están en la línea de lo publicado. Tasas del 20% hasta el 46% de traslocación bacteriana en función de la carga viral plasmática del paciente (92, 99-100).

El aumento de los niveles de marcadores de traslocación bacteriana (sCD14) se ha relacionado con el daño en la mucosa intestinal durante las primeras semanas de la infección por el VIH, cuando los niveles de CD4 decrecen rápidamente y se produce una alteración de la integridad de la barrera mucosa lo que permite el paso o traslocación de los productos bacterianos. La traslocación bacteriana también se ha descrito en la linfopenia de CD4 idiopática (101).

El efecto de la propia infección por VIH y el TAR complican la interpretación de estos marcadores de traslocación e inflamación. Es conocido que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se acompaña de elevación de múltiples marcadores inflamatorios, entre los que se encuentran la interleucina 6 (IL-6), el TNF- $\alpha$ , la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) y el dímero D (102).

El inicio del TAR induce una disminución de los marcadores de traslocación y de inflamación paralela a la disminución de la carga viral plasmática del VIH (CVP-VIH) (103-106), y los pacientes con viremias por debajo de 20 copias/mL podrían tener con menos frecuencia traslocación bacteriana que aquellos con viremias bajas pero detectables (20-200 copias/mL) (92).

Sin embargo, los marcadores de traslocación bacteriana e inflamación no llegan a normalizarse aunque se alcance una carga viral indetectable (<20 copias/mL) (107), de forma que en estudios clínicos sobre pacientes tratados con buen control virológico, la magnitud de la elevación de IL-6 y sCD14 se sigue asociando a la

inflamación arterial (determinada por tomografía por emisión de positrones (PET)) (108), la progresión de la aterosclerosis subclínica (mediante el grosor de la íntima-media carotídea) (34), los eventos cardiovasculares y la morbimortalidad (94).

En los últimos años, se ha demostrado que la traslocación bacteriana incrementa los niveles de activación inmunológica y la progresión clínica de la infección por el VIH independientemente de la viremia (109).

Múltiples estudios relacionan el aumento de estos marcadores con factores de mal pronóstico como: mortalidad más elevada, mala recuperación de los linfocitos CD4+, progresión de la hepatitis crónica C o aparición de morbilidades como neoplasias no definitorias de sida, aterosclerosis, insuficiencia renal, osteoporosis o deterioro neurocognitivo (110-114, 95).

Un gran número de pacientes con infección por VIH presentan marcadores inflamatorios elevados a pesar del TAR eficaz. Se han realizado estudios en los que el objetivo era identificar qué factores se asocian a una inflamación mayor, que es la base de mucha de la comorbilidad asociada al VIH (100). Los pacientes con infección por VIH en tratamiento y con valores mayores de marcadores inflamatorios presentan con más frecuencia traslocación bacteriana y enfermedad cardiovascular que aquellos con valores menores de marcadores inflamatorios. Está por determinar qué factores determinan la aparición de traslocación bacteriana y cómo varía la respuesta inflamatoria según el tipo de bacteria o producto bacteriano implicado (99).

Recientemente se han comunicado datos de los subestudios de biomarcadores inflamatorios en las ramas control de los ensayos clínicos ESPIRIT y SMART, mostrando que por cada aumento al doble de IL-6 y PCR ultrasensible, aumentaba un 30% el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus (115).

En un futuro, estudios de permeabilidad intestinal podrían permitir identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar traslocación bacteriana y elevación de marcadores inflamatorios y episodios cardiovasculares. A continuación, deberíamos ser capaces de revertir esa situación o contrarrestarla de algún modo.



## **Justificación y objetivos**



## **2. Justificación y objetivos**

Hasta hace unos años todos los esfuerzos en el manejo de la infección por VIH se dirigían a controlar la infección en sí: control de la viremia y recuperación de linfocitos CD4, y sus complicaciones directamente relacionadas, infecciones oportunistas. No se conocían los efectos a largo plazo del tratamiento antirretroviral ni de los procesos asociados a la propia infección sobre los reservorios, la mucosa intestinal y el resto de órganos.

En los pacientes con infección por VIH, con buen control de la infección, la prevalencia de comorbilidades como la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, el deterioro neurocognitivo, la osteopenia, las neoplasias, la enfermedad renal y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está aumentada respecto a la población general. Durante los últimos años se ha asociado la traslocación bacteriana y la inflamación sistémica persistente a una mayor prevalencia de comorbilidades en este grupo de pacientes sumándose a los factores clásicos ya bien conocidos (16-17). Sin embargo hay poca información sobre el efecto de la TB y la inflamación sobre desarrollo de DM, dislipemia y ECV en estudios prospectivos (118).

El aumento del riesgo de aterosclerosis, infarto de miocardio e ictus en los pacientes con infección por VIH se debe fundamentalmente a la mayor prevalencia y antecedentes de factores de riesgo vasculares clásicos como hipertensión, diabetes, dislipemia y tabaquismo. (36-37). En pacientes sin factores de riesgo CV, los ECV se han relacionado con otros factores como la TB y la inflamación (118).

La inflamación, implicada también en el desarrollo de la aterosclerosis en la población general (36-37), parece ser un factor patogénico más importante aún en el contexto de la infección por VIH. Desde las fases iniciales de la infección aguda por VIH, cursa con elevación intensa de marcadores inflamatorios como la PCR ultrasensible, IL-6 y TNF-alfa (38).

Por otra parte, en los pacientes naive, la traslocación bacteriana se ha relacionado estrechamente con la inflamación, por ello en este estudio pretendemos determinar si la persistencia de la inflamación en el paciente con infección por VIH tratado con

antirretrovirales se explica porque persiste la traslocación bacteriana a pesar de controlar la infección. Existen datos sobre la persistencia de la inflamación pero no sobre la persistencia de la TB determinada por DNAr (99, 100).

Nuestros datos, en estudios previos ya publicados, sugieren que los mayores niveles de inflamación aparecen cuando existe traslocación bacteriana, y es ésta la que determina la intensidad de la inflamación y no los niveles bajos de viremia VIH (92). Nuestro grupo lleva varios años trabajando en traslocación bacteriana y comorbilidades en el paciente con infección por VIH. Disponemos de una cohorte de pacientes con datos de marcadores de traslocación bacteriana e inflamación basal que continúan en seguimiento en nuestra unidad. Por ello, hemos planteado este proyecto con la finalidad de estudiar el metabolismo hidrocarbonado y el comportamiento de los lípidos en los pacientes que mantienen un buen control virológico y que no tienen factores de confusión que puedan influir en los marcadores de inflamación-traslocación (mala adherencia al TAR, consumo de drogas, enfermedades inflamatorias o infecciosas, diabetes mellitus, cáncer o toma de antibióticos).

La variable principal explicativa elegida como marcador de traslocación bacteriana es el DNAr, que es un producto bacteriano, a diferencia del sCD14, que es una medida indirecta de traslocación bacteriana. Hasta donde nosotros sabemos, no hay estudios de síndrome metabólico en infección por VIH utilizando el DNAr como marcador de traslocación bacteriana (95, 116).

La otra variable principal explicativa elegida como marcador de inflamación es la PCRus, de la que existen datos publicados que sugieren su implicación en la alteración del metabolismo hidrocarbonado y el desarrollo de diabetes mellitus (117).

### **Hipótesis**

El paciente con infección por VIH puede presentar alteraciones metabólicas, fundamentalmente de los lípidos y de la glucosa, debido a la propia enfermedad o al tratamiento antirretroviral. Estas alteraciones se han relacionado sobre todo con los inhibidores de la proteasa, pero también se pueden observar con otros ARV. El mecanismo por el que se produciría no está bien establecido, pero en pacientes con patologías distintas a

la infección por VIH se ha implicado a la traslocación bacteriana y la inflamación.

Nuestra hipótesis de trabajo es que las alteraciones del metabolismo lipídico, de la glucosa y los ECV que aparecen en los pacientes con infección por VIH con buen control virológico se asocian a traslocación bacteriana (determinada por el DNAr y sCD14) y a inflamación sistémica (determinada por PCRus, TNF-alfa e IL-6).

**Objetivo principal:**

- Evaluar el efecto de la traslocación bacteriana (determinada por el DNAr) y la inflamación (determinada por la PCRus), durante años de seguimiento, sobre el desarrollo de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, lipídico y el desarrollo de eventos cardiovasculares en una cohorte de pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral.

**Objetivos secundarios:**

- Estudiar la evolución, entre el momento de basal y final, de las variables relacionadas con la infección por VIH, el TAR, las comorbilidades, el metabolismo hidrocarbonado y lipídico y los marcadores de traslocación bacteriana e inflamación.

- Estudiar la persistencia de la traslocación bacteriana (determinada por DNAr bacteriano y sCD14) y la persistencia de inflamación sistémica (determinada por PCRus) en nuestra cohorte de pacientes con infección por VIH.

- Estudiar la asociación en un momento determinado, al final del estudio, entre los marcadores de traslocación bacteriana e inflamación y las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, lipídico y el desarrollo de eventos cardiovasculares.





## **Pacientes y método**



### **3. Pacientes y método**

#### **3.1 Diseño y población a estudio**

Estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva, que consta de dos cohortes con seguimiento desde 2007/08 y 2011/12 hasta 2015. Realizado en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante.

#### **3.2 Sujetos**

##### **Criterios de inclusión y exclusión**

Pacientes con infección por VIH y CVP-VIH <50 copias/ml durante al menos 6 meses antes de la inclusión y que permanecen con CVP-VIH<50 durante el seguimiento hasta el fin del estudio. Se permiten blips en la carga viral (elevaciones transitorias con vuelta a la indetectabilidad sin cambiar el tratamiento) pero no fracasos virológicos. También se permiten cambios en el tratamiento por motivos distintos al fracaso virológico.

Se excluye del estudio a los pacientes con mala adherencia al tratamiento antirretroviral (toma autoreferida de < 95% de las dosis previstas en los últimos 15 días); etilismo >30 gr/día; consumo de drogas activo; enfermedades inflamatorias de cualquier etiología; cáncer que no esté en remisión completa; infección activa, toma de antibióticos o corticoides; y hemorragia digestiva en el último mes previo a la inclusión en el estudio.

##### **Número de sujetos y forma de selección**

Los pacientes proceden de dos cohortes. La primera se constituyó en el año 2007-2008. De entre una población de 600 pacientes en seguimiento en la Unidad de Enfermedades Infecciosas, se seleccionó de forma consecutiva un grupo de 91 pacientes varones con infección por VIH y buen control de la infección. Debían cumplir los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión:

- Hombres  $\geq 18$  años
- TAR-naïve o con TAR efectivo (<50 copias RNA/mL), sin cambios en los últimos 6

### *Pacientes y método*

meses

- Pacientes que recibían dos ITIAN con un IP/r o bien con un ITINN (efavirenz o nevirapina)
- Se excluyó a los pacientes con hepatitis crónica C, diabetes mellitus, enfermedad definitoria de sida activo, UDVP activo o enfermedad psiquiátrica

Los resultados de los estudios realizados en esta cohorte ya están publicados (24, 119).

En el año 2015, de esos 91 pacientes, 76 cumplían los criterios de inclusión para el estudio actual pero 13 pacientes se habían perdido en el seguimiento y 1 paciente había fallecido (adenocarcinoma pulmonar estadio IV). Al resto se les invitó a participar tras la firma del consentimiento informado. De ellos, 1 paciente fue excluido por leishmaniasis visceral activa y 4 rehusaron participar. Finalmente se incluyó en este estudio a 57 de los 91 pacientes de esta cohorte.

Ligado a otro proyecto, de la misma manera en el año 2012, 94 pacientes con infección por VIH fueron incluidos en un estudio de traslocación bacteriana e inflamación (resultados ya publicados (92, 99, 100) siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Hombres y mujeres  $\geq 18$  años
- TAR efectivo (CVP-VIH  $< 200$  copias/mL), sin cambios en los últimos 6 meses
- Se excluyó a los pacientes con infección activa o toma de antibióticos en el último mes (incluyendo la profilaxis con cotrimoxazol) y UDVP activo

De los 94 pacientes de la segunda cohorte, 4 se han excluido por fracaso virológico, 13 por diabetes mellitus tipo 2 y 29 porque ya estaban incluidos en la primera cohorte. Once pacientes se habían perdido en el seguimiento. Los restantes fueron invitados a participar tras la firma del consentimiento informado. De ellos, 2 rehusaron participar, por lo que finalmente se incluyeron en este estudio 35 pacientes.

Por tanto, los sujetos que componen la cohorte de este estudio proceden, 57 de ellos de la primera cohorte de 2007-2008, y 35 de la segunda cohorte de 2011-2012. En total, 92

pacientes que cumplen los criterios de inclusión y exclusión y otorgan de forma escrita su consentimiento para participar en el estudio.

### 3.3 Variables

#### - Variables de resultado:

##### 1. Relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado:

- Glucosa basal anormal (GBA), definida como glucemia en ayunas por encima de 100 mg/dL. Se ha recogido la glucemia durante el seguimiento de forma anual, en caso de tener más de una determinación se registró la más alta. Se ha registrado el año en el que ocurre la GBA.

- Resistencia a la insulina, medida por HOMA-R $\geq$ 3,8 (homeostasis model assessment of insulin resistance). Se ha determinado al inicio y al final del estudio y se ha calculado el incremento porcentual entre basal y final. Se ha calculado el HOMA según la fórmula:

$$\text{Insulina sérica basal (mU/mL)} \times \text{glucemia plasmática en ayunas (mmol/L)} / 22.5$$

- HbA1c (%), medida al inicio (solo en los 57 pacientes de la primera cohorte) y al final. Se considera prediabetes si HbA1c  $\geq$ 5,7% y también se ha calculado el incremento porcentual entre basal y final.

- Diabetes mellitus, definida como una glucemia basal  $\geq$ 126mg/dL en dos ocasiones, o glucemia al azar  $>$ 200mg/dL con síntomas compatibles.

##### 2. Relacionadas con el metabolismo lipídico:

- Colesterol total (mg/dL), se ha recogido una determinación anual durante el seguimiento, en caso de tener más de una determinación se registró la más alta. Se ha definido hipercolesterolemia como colesterol  $\geq$ 200mg/dL, se ha registrado el año en el que ocurre el evento.

- Triglicéridos (mg/dL), se ha recogido una determinación anual durante el seguimiento, en caso de tener más de una determinación se registró la más alta. Se ha definido hipertrigliceridemia como triglicéridos  $\geq$ 150mg/dL, se ha registrado el año en el que ocurre el evento.

## *Pacientes y método*

- Dislipemia definida como colesterol total  $\geq 200$ mg/dL o triglicéridos  $\geq 150$ mg/dL o toma de tratamiento hipolipemiante. Se ha recogido al inicio y al final del estudio.

3. Eventos cardiovasculares. Definidos como eventos isquémicos arteriales. No incluye los eventos de origen venoso como tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa.

### **- Variables explicativas principales:**

#### 1. Traslocación bacteriana

- DNAr bacteriano (positivo o negativo), medida al inicio y al final
- sCD14 ( $\mu\text{g/mL}$ ), medida al inicio (solo en los 35 pacientes de la cohorte seguida 4 años) y al final

#### 2. Inflamación

- PCR ultrasensible (mg/dL), medida al inicio y al final
- IL6 (pg/mL), medida al final
- TNF-alfa (pg/mL), medida al final

### **- Otras variables explicativas estudiadas:**

#### 1. Variables demográficas

- Fecha de nacimiento
- Sexo al nacimiento (hombre, mujer)
- Raza (caucásico, hispano)
- Nacionalidad (española, otras)

#### 2. Variables relacionadas con la infección por VIH

- Fecha diagnóstico de la infección por VIH
- Vía de transmisión del VIH (usuario de drogas vía parenteral, homosexual, heterosexual, transmisión vertical o desconocido)
- Nadir de linfocitos CD4 (células/ $\text{mm}^3$ )

- Linfocitos CD4 (células/mm<sup>3</sup>), medido al inicio y al final
- CVP-VIH (copias/mL), medida al inicio y al final
- Estadio CDC (sida, no sida)
- Fecha de inicio del primer TAR
- Grupo de TAR en el momento del estudio, al inicio y al final
- Exposición a IP, NNRTI e INI al inicio y al final

### 3. Variables relacionadas con el riesgo vascular

- Peso (Kg), talla (m) e índice de masa corporal (IMC, Kg/m<sup>2</sup>)
- Presión arterial (mmHg)
- Diagnóstico de hipertensión arterial, al inicio y al final
- Tratamiento con antihipertensivos, recogido durante todo el seguimiento
- Índice cintura/cadera
- Fracciones del colesterol: HDLc, LDLc y colesterol no-HDL (mg/dL)
- Consumo de alcohol (UBE/semana, etilismo activo sí/no)
- Hábito tabáquico (fumador activo, sí/no)
- Sedentarismo (<3 horas de ejercicio semanales, sí/no)
- Tratamiento con estatinas o fibratos, recogido durante todo el seguimiento
- Función renal (calculado con la fórmula de CKD-EPI creatinina 2009, mL/min)
- Riesgo calculado mediante la ecuación de Framingham a 10 años ([www.HIVpv.org](http://www.HIVpv.org))

### 4. Otras variables

- Tratamiento con hipoglucemiantes, recogido durante todo el seguimiento
- Coinfección por el virus de la hepatitis C (carga viral detectable)

### **3.4 Recogida de variables**

#### **Determinaciones de laboratorio**

La glucosa se midió utilizando el método de la hexoquinasa (con el autoanalizador Modular; Roche Diagnostics, Indianapolis, USA). La alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (ALP) y los parámetros lipídicos se midieron mediante métodos estandarizados. Los niveles de insulina se midieron por inmunoensayo quimioluminiscente sándwich en fase sólida (usando el autoanalizador IMMULITE 2000; Siemens, Flandes, NJ, EE.UU.).

Los niveles de HbA1c fueron determinados por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) utilizando la Adams A1c HA-8160 autoanalizador; Menarini, Florencia, Italia.

Los marcadores inflamatorios sistémicos como la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP o PCR-us) mediante cinética de turbidimetría (IMMAGE, Beckmann Coulter, Inc.); el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) y la interleucina-6 (IL-6) se determinaron por ELISA según las instrucciones del fabricante (inmunoensayo enzimático, Quantikine, R & D Systems Minneapolis, MN EEUU).

Para los marcadores de traslocación bacteriana, la presencia en plasma del DNAr 16S se midió mediante PCR y secuenciación de nucleótidos según la metodología descrita en el artículo de Such J et al (93). El sCD14 se determinó mediante ensayo inmunoenzimático según las instrucciones del fabricante (R&D Systems Minneapolis, MN EEUU), técnica descrita en el artículo de Frances R et al (120).

El estudio de los marcadores de inflamación y de traslocación bacteriana se realizó de forma ciega respecto a las características clínicas y analíticas de los pacientes.

La CVP-VIH se determinó mediante reacción en cadena de la polimerasa (COBAS Ampliprep/ COBAS Taqman HIV-1 test versión 2.0, Roche Diagnostics, Branchburg NJ, EEUU)

siguiendo las instrucciones del fabricante con un límite de cuantificación de 20 copias/mL y los linfocitos CD4 y CD8 se midieron mediante las técnicas habituales de nuestro laboratorio local.

### **Evaluación clínica y recogida de variables**

En 2015, tras la firma del CI, a todos los pacientes se les realizó una analítica de sangre en ayunas, de al menos 10h, coincidiendo con una analítica de rutina, en la que se añadieron los parámetros relacionados con el metabolismo hidrocarbonado y lipídico (insulina, HbA1c y fracciones del colesterol), marcadores de inflamación (PCRus, IL6 y TNF) y traslocación bacteriana (DNAr y sCD14). Las muestras se analizaron en el laboratorio del Hospital General Universitario de Alicante y en el CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red del Instituto Carlos III de Madrid para el estudio de las enfermedades hepáticas y digestivas).

Se guardó muestras de suero y plasma de todos los participantes en el Biobanco del Hospital de Alicante para futuras determinaciones relacionadas con el estudio. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado específico para el Biobanco.

En el momento de la inclusión, se realizó una entrevista personal para recoger la información sobre los factores de riesgo cardiovascular, historia familiar, datos sociodemográficos y la toma de constantes incluyendo la medición del índice cintura/ cadera.

A través de la historia clínica se revisó su historia previa relacionada con la infección por VIH, tratamiento antirretroviral previo y actual, el tratamiento hipolipemiente y las comorbilidades asociadas. Se calculó el riesgo vascular de Framingham a través de la web [www.HIVpv.org](http://www.HIVpv.org).

Todos los pacientes tenían determinadas basalmente (años 2007/08 y 2011/12) el DNAr y la PCRus, y otras variables del metabolismo hidrocarbonado (glucosa, insulina y HOMA-R) y del metabolismo lipídico (colesterol, triglicéridos).

Se creó una base de datos en SPSS dónde se registraron todas las variables recogidas.

### 3.5 Análisis estadístico

En primer lugar se realizó una descripción de las características de los pacientes en el momento del inicio del estudio y al final (2015). Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias relativas y absolutas de cada una de las categorías de la variable. Las variables cuantitativas paramétricas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y las variables no paramétricas como medianas y percentiles 25-75. Se estableció la distribución de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.

A continuación se compararon las características de los pacientes al inicio y al final del estudio. Las variables continuas fueron comparadas utilizando la *T de student* para datos apareados o el test de *Wilcoxon*, dependiendo del tipo de distribución. Para las variables dicotómicas se utilizó el test de McNemar.

La relación de los marcadores inflamatorios (PCRus basal y final y, TNF-alfa e IL-6 solo al final) con el DNAr se ha representado con diagramas de cajas. Las variables continuas fueron comparadas utilizando el test *U de Mann-Withney*.

Para el análisis de homogeneidad inicial, con la presencia de traslocación bacteriana y de inflamación las variables continuas fueron comparadas utilizando la *T de student* para muestras independientes o test *U Mann-Withney*, según su distribución. Las variables categóricas fueron comparadas utilizando bien la prueba de *Ji cuadrado de Pearson* o en el caso que fuera necesario con el test exacto de *Fisher*.

Para el objetivo principal, determinar si los pacientes con traslocación bacteriana (DNAr) o niveles altos de inflamación (PCRus  $>0,1\text{mg/dL}$ ) desarrollan en el futuro alteraciones del metabolismo de la glucosa, dislipemia o eventos cardiovasculares, se han realizado los siguientes análisis:

1. Análisis de probabilidad de tiempo libre de enfermedad mediante curvas de Kaplan Meier para aparición de glucosa basal anormal, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y eventos cardiovasculares. El análisis se ha realizado a 4 años de seguimiento, que comparten

los 92 pacientes del estudio, a excepción de la curva de eventos cardiovasculares que se ha realizado a 8 años. Para la comparación de las funciones de la ocurrencia de eventos a los largo del tiempo se ha utilizado el test de "Log-Rank".

2. Estudio de la asociación entre las variables explicativas basales y la aparición de resistencia insulínica (HOMA-R) o prediabetes (HbA1c>5.7%) al final del estudio, para el grupo de 57 pacientes tras 8 años de seguimiento. Se muestran las frecuencias y OR (IC95%) para cada variable.

Se analizó también la asociación de los biomarcadores de traslocación (DNAr) e inflamación (PCRus) con respecto al cambio entre basal y final del HOMA y la HbA1c. El porcentaje de cambio de la HbA1c y el HOMA en función del DNAr y la PCRus >0,1 mg/dL fue comparado utilizando la *T de student* o el test de *U-Mann Withney*, según su distribución y se representó mediante un diagrama de cajas.

3. Como análisis complementario, para el objetivo principal, se realizó un análisis de varianzas para datos repetidos y un factor de varianzas repetidas en el tiempo sobre la evolución de las diferentes variables cuantitativas de resultado (glucosa, HOMA, HbA1c, colesterol y triglicéridos) a 8 años. Con estos análisis se ha querido confirmar la relación de las variables explicativas (DNAr y PCRus) y el resto de variables relacionadas con la infección por VIH, el TAR, el tratamiento hipolipemiente y el IMC, y la influencia del tiempo en la evolución de nuestras variables resultado. Estos resultados se presentan en el ANEXO I.

Por último, como último objetivo secundario, para estudiar la asociación entre la traslocación bacteriana e inflamación y las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico en un momento dado, al final del seguimiento, se realizó un estudio transversal en el que se comparan las características de los pacientes según la presencia de las variables resultado (glucosa basal anormal, resistencia insulínica, prediabetes, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Las variables continuas fueron comparadas utilizando la *T de student* para datos independientes o el test de *U Mann-Withney*, según su distribución. Las variables categóricas fueron comparadas utilizando bien la prueba de *Ji cuadrado de Pearson* o en el caso que fuera necesario con el test exacto de *Fisher*. Estos resultados se presentan en el

## ANEXO II.

El nivel de significación estadística utilizado es de  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 19.0 (Statistical software package, IBM-SPSS 19.0, Chicago, Illinois, USA).

### **3.6 Aspectos éticos**

El estudio fue diseñado y realizado siguiendo los principios de la declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica.

Fue aprobado y financiado por la Fundación para el fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO) en la I CONVOCATORIA de PROYECTOS INVESTIGACIÓN HGUA del 30/06/2014 con referencia del proyecto número UGP-14-317.

El Comité Ético del Hospital General Universitario de Alicante aprobó el estudio previo a su realización a fecha de 14 de julio de 2015.



## **Resultados**



## 4. Resultados

### 4.1. Descripción de la población

#### Características basales de los pacientes en la selección

En la **Tabla 1** se muestran las características basales de los 92 pacientes seleccionados. La edad media era de 44 años ( $\pm 9,1$ ) y el 89% eran hombres. El 45,7% había adquirido la infección por vía homo/bisexual (HSH), el 27,2% por vía heterosexual (HTX) y el 19,6% por consumo de drogas por vía parenteral (UDVP).

El 48,9% eran fumadores activos y el 42,4% consumía alcohol de forma habitual, aunque la mayoría (70%) con un consumo leve, menor de 17 UBEs/semana, asociado al fin de semana.

El 30,4% se encontraba en estadio C de los *Centers for Disease Control*. La mediana del nadir de CD4 fue de 184 células/mm<sup>3</sup> (p25-75, 80 - 245).

El 87% tenía CVP-VIH indetectable (<50 copias/mL) y la mediana de linfocitos CD4 era de 465/mm<sup>3</sup> (p25-75, 360 - 649). Un paciente tuvo fracaso virológico por mala adherencia al tratamiento y 11 pacientes presentaron valores entre 50-200 copias/mL que se confirmaron como blips tras la siguiente determinación.

El índice de masa corporal y la tensión arterial se encontraban dentro de los límites normales en la mayoría de los pacientes, aunque un 30% presentaba un IMC >25 Kg/m<sup>2</sup>.

En la **Tabla 2** se describe el tratamiento antirretroviral. Todos los pacientes recibían TAR, el 51% basado en IP/r y el 45% basado en NNRTI. Sólo había 3 pacientes con un TAR basado en raltegravir.

#### Características de los pacientes al final del estudio

En las **Tablas 1 y 2** también se describen las características al final del estudio, año 2015. La edad media era de 50 años ( $\pm 9,1$ ), el 47,8% seguían siendo fumadores activos y un 34,8% consumía alcohol de forma habitual, el 78% menos de 17 UBEs a la semana coincidiendo con eventos sociales y fin de semana.

## Resultados

En la determinación final el 91,3% tenía la CVP-VIH indetectable (<50 copias/mL) y la mediana de linfocitos CD4 era de 609/mm<sup>3</sup> (P25-75, 458-810).

Cuatro pacientes estaban en fracaso virológico por abandono o mala adherencia al tratamiento y otros 4 se confirmaron como blips.

El índice de masa corporal y la tensión arterial seguían dentro de los límites normales en la mayoría de los pacientes, pero el porcentaje de pacientes con un IMC >25 Kg/m<sup>2</sup> era del 46%.

Todos los pacientes recibían TAR, el 40,2% basado en IP/r , el 37% basado en NNRTI y el 22,8% basado en INI.

### **Cambios a destacar durante el seguimiento**

El seguimiento en el estudio fue de 4 años para los pacientes incluidos en el 2011 (N=35) y de 8 años para los pacientes seguidos desde el 2007 (N=57).

En la **Tabla 1** se observa un incremento importante en la mediana de linfocitos CD4 de 144/mm<sup>3</sup> (p<0,001) y mejor control de la CVP-VIH con una proporción de blips menor (12% vs 4,4%, p=0,039).

Ningún paciente progresó en el estadio de los *Centers for Disease Control*.

A lo largo del seguimiento, no se modificaron los hábitos tóxicos (consumo de tabaco y alcohol), encontrando el mismo número de fumadores activos al inicio y al final. El consumo de alcohol, aunque en la mayoría de los casos era un consumo leve, tampoco se vió influido por el paso de los años (p=NS).

Se observó un aumento estadísticamente significativo del porcentaje de pacientes con un índice de masa corporal por encima de 25 Kg/m<sup>2</sup> (22% vs 41%, p=0,013) aunque no se vieron diferencias en el índice cintura-cadera.

En la **Tabla 2** cabe destacar de la exposición recibida a las diferentes familias de antirretrovirales y la acumulación de años de TAR, el aumento significativo en el uso de inhibidores de la integrasa al final del estudio en detrimento del uso de inhibidores de la proteasa y análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

**Tabla 1. Características de los pacientes en el momento de la inclusión y al final del estudio (N=92)**

Variables	Basal (92)	Final (92)	P		
Edad (años) media $\pm$ SD	44,1 $\pm$ 9,1	50,7 $\pm$ 9,1			
Sexo (varón) n (%)	82 (89,1)				
<b>Variables relacionadas con el VIH</b>					
Factor de riesgo VIH, n (%)					
Transmisión HSH	42 (45,7)				
Transmisión HTX	25 (27,2)				
UDVP	18 (19,6)				
Transmisión vertical	1 (1,1)				
Desconocido	3 (3,3)				
Años desde diagnóstico VIH, mediana (P25-75)	9,9 (3,9 – 15,4)	16 (11 – 20,8)			
Estadio C (CDC), n (%)	28 (30,4)	28 (30,4)			
Linfocitos CD4/mm <sup>3</sup>					
mediana (P25-75)	465 (360 – 649)	609 (458 – 810)	<b>&lt;0,001</b>		
Nadir, mediana (P25-75)	184 (80 – 245)				
Nadir <200/mm <sup>3</sup> , n (%)	53 (57,6)				
CVP-VIH, n (%)					
<50 copias/mL	80 (87)	84 (91,3)	0,388		
Blip CV-VIH (50-200 c/mL)	11 (12)	4 (4,4)	<b>0,039</b>		
Fracaso virológico en la inclusión	1 (1,1)	4 (4,4)			
<b>Variables consumo de tóxicos</b>					
Tabaquismo, n (%)					
Fumador actual	45 (48,9)	44 (47,8)	NS		
Exfumador	15 (16,3)	26 (28,3)			
Etilismo, n (%)	39 (42,4)	32 (34,8)	0,230		
Leve (<17 UBE/sem)	27 (29,3)	25 (27,2)			
Moderado (17-28 UBE/sem)	8 (8,7)	5 (5,4)			
Grave (>28 UBE/sem)	4 (4,3)	2 (2,2)			
<b>Variables antropométricas</b>					
Peso (kg), media ( $\pm$ SD)	72,5 $\pm$ 11,5	N=71	74,0 $\pm$ 13,1	N=91	0,101
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )					
media ( $\pm$ SD)	24,0 $\pm$ 3,6	N=70	24,6 $\pm$ 3,9	N=91	0,109
IMC >25 ,n (%)	22 (31,8)	N=69	41 (46,1)	N=89	<b>0,013</b>
Indice cintura/cadera, media ( $\pm$ SD)	0,96 $\pm$ 0,06	N=57	0,95 $\pm$ 0,07	N=90	0,861

**Tabla 2. Características del tratamiento de la infección por VIH (N=92)**

<b>Variables</b>	<b>Basal (92)</b>	<b>Final (92)</b>	<b>P</b>
Inhibidor de proteasa (IP), n (%)	47 (51,1)	37 (40,2)	0,064
Potenciado con ritonavir	47 (51,1)	26 (28,3)	<b>&lt;0,001</b>
Potenciado con cobicistat	0 (0)	11 (12)	<b>0,001</b>
Análogo no nucleósido, n (%)	42 (45,7)	34 (37)	0,152
Inhibidor de integrasa, n (%)	3 (3,3)	35 (38)	<b>&lt;0,001</b>
Inhibidor de integrasa (INI) (sin IP combinado)*, n (%)	3 (3,3)	21 (22,8)	<b>&lt;0,001</b>
Tipo INI, n (%)			
Raltegravir	3 (3,3)	19 (20,7)	<b>&lt;0,001</b>
Dolutegravir	0 (0)	10 (10,9)	<b>0,002</b>
Elvitegravir-cobicistat	0 (0)	6 (6,5)	<b>0,031</b>
Años en tratamiento antirretroviral, mediana (P25-75)	4,4 (1,3 – 8,2)	12,6 (9,3 – 16,2)	<b>&lt;0,001</b>
Exposición a IP (histórico), n (%)		52 (56,5)	
Exposición a INI (histórico), n (%)		37 (40,2)	

\* 21 pacientes solo con INI y 14 con INI + IP

### **Prevalencia de las comorbilidades**

En la **Tabla 3** donde se describe la prevalencia de las comorbilidades cabe destacar que al inicio no había ningún paciente con diabetes mellitus (criterio de exclusión).

La dislipemia, definida por colesterol total por encima de 200 mg/dL, triglicéridos por encima de 150 mg/dL o toma de tratamiento hipolipemiente, estaba presente en el 63% de los pacientes y dos pacientes habían sufrido un evento cardiovascular previo al estudio.

Un filtrado glomerular por debajo de 90 mL/min se observó en el 26%.

Al final del estudio, se registran 4 diagnósticos nuevos de DM tipo 2 y un CKD-EPI por debajo de 90 mL/min en el 43,5%.

La prevalencia de dislipemia es del 55% y se registran 6 diagnósticos nuevos de enfermedad cardiovascular.

### **Cambios relevantes a destacar en las comorbilidades**

Resulta relevante destacar los 4 diagnósticos nuevos de DM tipo 2, el aumento

significativo en la prevalencia de insuficiencia renal (26% vs 43,5%,  $p=0,001$ ) e hipertensión arterial, que se incrementó en un 10% (5,4% vs 15,2%,  $p=0,022$ ), así como los 6 nuevos eventos cardiovasculares ( $p=0,031$ ).

A pesar del empeoramiento del filtrado glomerular (CKD-EPI), las cifras estaban por encima de 60 mL/min, a excepción de 4 pacientes que presentan un CKD-EPI <60 mL/min. Uno de ellos es un paciente al que se le realizó un trasplante renal durante el estudio y su filtrado glomerular pasó de 7 mL/min a 43,5 mL/min.

Desde el inicio hay 10 pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C, uno de ellos consiguió respuesta viral sostenida tras recibir tratamiento durante el estudio y hubo una nueva infección.

La mediana del riesgo cardiovascular calculado mediante la ecuación de Framingham a 10 años pasó del 6,7% al 10,6% ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 3. Comorbilidades de los pacientes (N=92)**

Variables	Basal (92)	Final (92)	P
Diabetes mellitus, n (%)	0 (0)	4 (4,3)	0,125
Dislipemia, n (%)	58 (63)	51 (55,4)	0,584
Filtrado CKD-EPI <60mL/min, n (%)*	1 (1,1)	4 (4,3)	0,250
Filtrado CKD-EPI <90mL/min, n (%)	24 (26,1)	40 (43,5)	<b>0,001</b>
Hipertensión arterial, n (%)	5 (5,4)	14 (15,2)	<b>0,022</b>
Enfermedad cardiovascular (ECV), n (%)	2 (2,2)	8 (8,7)	<b>0,031</b>
Antecedentes familiares ECV, n (%)		47 (51,1)	
Framingham a 10 años, mediana (P25-75)	6,7 (4,7 - 13,2)	10,6 (5,6 - 18,4)	<b>&lt;0,001</b>
Coinfección por VHC, n (%)	10 (10,9)	10 (10,9)	NS

\* Incluye el paciente con trasplante renal

En la **Tabla 4** se describen los tratamientos de las comorbilidades. Se observó un aumento estadísticamente significativo del porcentaje de pacientes tratados con antihipertensivos (3,3 vs 13%,  $p=0,012$ ) y con estatinas (5,4 vs 31,5%,  $p < 0,001$ ) a lo largo del seguimiento.

Del grupo de 57 pacientes que alcanzó los 8 años de seguimiento, el 43,9% (25/57)

Resultados

recibía hipolipemiantes al final del estudio, resultando estadísticamente significativa la diferencia en ambos análisis entre basal y final ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 4. Tratamiento concomitante para las comorbilidades (N=92)**

<b>Variables</b>	<b>Basal (92)</b>	<b>Final (92)</b>	<b>P</b>
Tratamiento hipoglucemiante, n (%)	0 (0)	1 (1,1)	NS
Tratamiento antihipertensivo, n (%)	3 (3,3)	12 (13)	<b>0,012</b>
Tratamiento hipolipemiante, n (%)			
Estatinas	5 (5,4)	29 (31,5)	<b>&lt;0,001</b>
Fibratos	2 (2,2)	7 (7,6)	0,125
Hipolipemiantes (estatinas + fibratos)	7 (7,6)	31 (33,7)	<b>&lt;0,001</b>



## 4.2. Metabolismo de la glucosa y la resistencia insulínica

En la **Tabla 5** se describen los marcadores relacionados con el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina al inicio y al final del estudio.

Al inicio, encontramos cifras de glucosa basal alterada en el 26,1% de los pacientes, todos los pacientes tenían valores normales de HbA1c y el 14,3% presentaban resistencia insulínica con un índice HOMA-R por encima de 3,8.

Al final del seguimiento el porcentaje de pacientes con glucosa basal alterada es del 22,8%, la HbA1c en rango de prediabetes (>5,7%) se observó en el 14,4% y el HOMA-R alterado en el 23,6%.

Al final del estudio, un 17% (13/76) de pacientes con HOMA-R inicialmente normal, pasaron a presentar insulín resistencia. Por otro lado, 5 de 13 (38,5%) pacientes normalizan el HOMA-R en la visita final.

Los cambios principales observados son el descenso estadísticamente significativo de la glucosa basal en ayunas (media, 95 vs 91,3 mg/dL,  $p=0,006$ ), en contraposición al aumento de la hemoglobina glicosilada (media 4,6 vs 5,3%,  $p<0,001$ ), el porcentaje de pacientes con Hb1Ac >5,7% que pasa de 0 al 14,4% ( $p=0,002$ ) y el índice HOMA (mediana 2,1 vs 2,3,  $p=0,011$ ).

En la **Tabla 6** se describen las mismas variables que en la tabla anterior pero para el grupo de 57 pacientes que alcanzaron los 8 años de seguimiento y se observan las mismas tendencias en el descenso de la glucosa en ayunas, en el aumento de la HbA1c y el HOMA. El aumento del HOMA-R en este grupo es estadísticamente significativo (9 vs 23,6%,  $p=0,021$ ).

**Tabla 5. Variables relacionadas con el metabolismo de la glucosa en el momento de la inclusión en el estudio y al final del mismo (N=92)**

<b>Variables</b>	<b>Basal (92)</b>	<b>Final (92)</b>	<b>P</b>
Glucosa (mg/dL)			
media ( $\pm$ SD)	95 $\pm$ 9,2	91,3 $\pm$ 15	<b>0,006</b>
Glucosa >100 mg/dL, n (%)	24 (26,1)	21 (22,8)	0,678
HbA1c (%)			
media ( $\pm$ SD)	4,6 $\pm$ 0,53	5,3 $\pm$ 0,33	<b>&lt;0,001</b>
> 5,7 % , n (%)	0 (0)	13/90 (14,4)	<b>0,002</b>
HOMA			
mediana (P25-75)	2,1 (1,5 - 3)	2,3 (1,5 - 3,8)	<b>0,011</b>
HOMA-R $\geq$ 3,8 n (%)	13 (14,3)	21 (23,6)	0,096
Diabetes mellitus, n (%)	0 (0)	4 (4,3)	0,125

**Tabla 6. Variables relacionadas con el metabolismo de la glucosa en el momento de la inclusión en el estudio y al final del mismo (tras 8 años de seguimiento) (N=57)**

<b>Variables</b>	<b>Basal (57)</b>	<b>Final (57)</b>	<b>P</b>
Glucosa (mg/dL)			
media ( $\pm$ SD)	97,1 $\pm$ 9,4	93 $\pm$ 15,1	<b>0,012</b>
Glucosa >100 mg/dL, n (%)	19 (33,3)	15 (26,3)	0,424
HbA1c (%)			
media ( $\pm$ SD)	4,4 $\pm$ 0,45	5,4 $\pm$ 0,36	<b>&lt;0,001</b>
> 5,7 % , n (%)	0 (0)	10/56 (17,9)	<b>0,002</b>
HOMA			
mediana (P25-75)	2 (1,4 - 2,7)	2,5 (1,6 - 3,8)	<b>0,001</b>
HOMA-R $\geq$ 3,8 n (%)	5 (9,1)	13 (23,6)	<b>0,021</b>

### 4.3. Metabolismo de los lípidos

En la **Tabla 7** se describen las variables relacionadas con el metabolismo lipídico. En la determinación inicial se observó una prevalencia de dislipemia del 63%, definida por colesterol total >200 mg/dL, triglicéridos >150 mg/dL o toma de tratamiento hipolipemiante. La media del colesterol al inicio fue de 197,5 mg/dL ( $\pm 40,6$ ), con una prevalencia de hipercolesterolemia del 43,5%. Por otro lado la prevalencia de hipertrigliceridemia fue del 44,6%. El tratamiento con hipolipemiantes solo lo recibían 7 pacientes (7,6%).

Al final del estudio la prevalencia de dislipemia era del 58,7%, la hipercolesterolemia estaba presente en un 26% de pacientes y la hipertrigliceridemia en un 28,3%. El número de pacientes que recibían tratamiento con hipolipemiantes era de 31 (33,7%).

Los cambios principales sobre el metabolismo lipídico fueron el aumento del uso de hipolipemiantes (7,6 vs 33,7%,  $p < 0,001$ ), el descenso del colesterol (media 197,5 vs 179,7 mg/dL,  $p < 0,001$ ) y el de los triglicéridos (mediana 144,5 vs 110 mg/dL,  $p < 0,001$ ). Este descenso también se observó en pacientes no tratados con hipolipemiantes. Las fracciones de colesterol HDL, LDL y el colesterol no HDL también descienden de forma estadísticamente significativa.

En la entrevista personal realizada al final del estudio, un 39% (23/59) refirió tener antecedentes familiares de dislipemia en familiares de primer grado.

En la **Tabla 8** se describen las mismas variables que en la tabla anterior pero para el grupo de 57 pacientes que alcanzaron los 8 años de seguimiento y se observan las mismas tendencias en el descenso del colesterol y triglicéridos y en el aumento del uso de hipolipemiantes.

**Tabla 7. Variables relacionadas con el metabolismo lipídico en el momento de la inclusión en el estudio y al final del mismo (N=92)**

Variables	Basal (92)	Final (92)	P
Colesterol (mg/dL)			
media (±SD)	197,5 (±40,6)	179,7 ±40,6	<0,001
>200 mg/dL basal, n (%)	40 (43,5)	24 (26,1)	0,012
media (±SD) (pacientes <b>sin estatinas</b> )	196,3 ±40,3 <sup>o</sup>	177,1 ±33,8 <sup>o</sup>	0,018
HDL colesterol (mg/dL), media (±SD)	50,5 ±13 <sup>a</sup>	48,7 ±14,4 <sup>a</sup>	0,005
LDL colesterol (mg/dL), media (±SD)	130,3 ±38,6 <sup>a</sup>	113,3 ±35,3 <sup>a</sup>	0,001
Colesterol no-HDL(mg/dL), media (±SD)	146 ±39,3 <sup>a</sup>	131 ±39 <sup>a</sup>	0,008
Triglicéridos (mg/dL)			
mediana (P25-75)	144,5 (102,3 - 195)	110 (76,8 - 165,3)	<0,001
>150 mg/dL, n (%)	41 (44,6)	26 (28,3)	0,015
mediana (P25-75) (pacientes <b>sin tto hipolipemiante</b> )	144 (99,5 - 186,5) <sup>b</sup>	95 (68,5 - 134) <sup>b</sup>	0,002
Dislipemia (CHA*, TGA <sup>^</sup> , tto hipolip), n (%)	58 (63)	54 (58,7)	0,584
Tratamiento hipolipemiante, n (%)	7 (7,6)	31 (33,7)	<0,001

\* CHA = colesterol &gt;200 mg/dL

<sup>^</sup> TGA= triglicéridos >150 mg/dL

Valores expresados como n/N (%), medianas (p25-75), media ±SD

<sup>o</sup> N=87 en basal y N=63 en final<sup>a</sup> N=65 en basal y N=91 en final<sup>b</sup> N=85 en basal y N=61 en final**Tabla 8. Variables relacionadas con el metabolismo lipídico en el momento de la inclusión en el estudio y al final del mismo de los pacientes (con 8 años de seguimiento) (N=57)**

Variables	Basal (57)	Final (57)	P
Colesterol (mg/dL)			
media (±SD)	199 ±40,2	177,5 ±43,4	0,001
>200 mg/dL, n (%)	26 (45,6)	14 (24,6)	0,031
Colesterol ( <b>sin estatinas</b> ), media (±SD)	197,3 ±39,4*	173,1 ±33,7*	0,061
HDL colesterol (mg/dL), media (±SD)	50 ±12,8	46 ±13,8	0,005
LDL colesterol (mg/dL), media (±SD)	134,2 ±38,7	113 ±36,7	0,001
Colesterol no-HDL(mg/dL), media (±SD)	149,2 ±38,2	131,7 ±41	0,010
Triglicéridos (mg/dL)			
mediana (P25-75)	144,5 (102,3 - 195)	110 (81,5 - 159,5)	<0,001
>150 mg/dL, n (%)	41 (44,6)	15 (26,3)	<0,001
Triglicéridos ( <b>sin hipolipemiantes</b> )	102 (80 - 150)*	95 (64 - 124)*	0,001
Dislipemia (CHA*, TGA <sup>^</sup> , tto hipolip), n (%)	39 (68,4)	36 (63,2)	0,648
Tratamiento hipolipemiante, n (%)	4 (7)	26 (45,6)	<0,001

Valores expresados como n/N (%), medianas (p25-75), media ±SD

\*N=53 en basal y N=31 en final

#### 4.4. Marcadores de traslocación bacteriana e inflamación

En la **Tabla 9** se describen los marcadores de traslocación bacteriana (DNAr y sCD14) y de inflamación (PCRus, TNF alfa e IL-6). En el momento basal la traslocación bacteriana medida por el DNAr se detectó en 15 pacientes (16,3%). La PCRus, por encima del punto de corte de 0,1 mg/dL (riesgo vascular medio/alto), se observó en 82,4% de los pacientes. No disponemos de valores basales de TNF alfa e IL-6; de sCD14 sólo para 35 pacientes.

Al final del estudio se detectó DNAr bacteriano en 22 pacientes (23,9%) y en la **Tabla 9** se pueden ver los valores de PCRus, sCD14, TNF e IL6.

Cabe destacar que el aumento de la prevalencia del DNAr no fue estadísticamente significativo y que de los pacientes con traslocación bacteriana al inicio, sólo dos de ellos (2/15) la mantienen al final del estudio. Por otro lado, cuando se midió la traslocación bacteriana con el marcador sCD14, se observó un aumento de la media estadísticamente significativo (5,6 vs 13,2  $\mu\text{g/mL}$ ,  $p < 0,001$ ).

La inflamación sistémica determinada por la PCRus disminuyó ligeramente ( $p = \text{NS}$ ) y cuando se estratificó, con el punto de corte de 0,1 mg/dL, se observó un número mayor de pacientes en el grupo de bajo riesgo al final del estudio (17,6 vs 28,8%,  $p = 0,064$ ).

**Tabla 9. Marcadores de traslocación bacteriana e inflamación (N=92)**

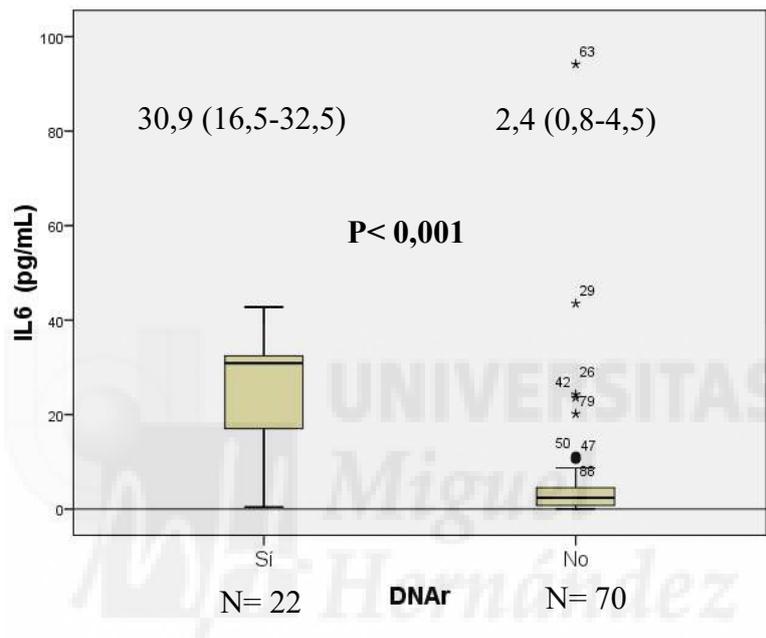
Variables	Basal (92)	Final (92)	P
DNA ribosomal, n (%)	15 (16,3)	22 (23,9)	0,296
PCRus (mg/dL)			
mediana (P25-75)	0,25 (0,13 – 0,51)	0,18 (0,09 – 0,46)	0,422
riesgo bajo (<0,1), n (%)	16 (17,6)	25 (28,8)	<b>0,064</b>
riesgo intermedio/alto (>0,1)	75 (82,4)	62 (71,2)	
sCD14 ( $\mu\text{g/mL}$ ), media ( $\pm\text{SD}$ )	5,6 $\pm$ 3,4 *	13,2 $\pm$ 3,0	<b>&lt;0,001</b>
TNFalfa (pg/mL), mediana (P25-75)	--	11,9 (6,5 – 20,0)	
IL-6 (pg/mL), mediana (P25-75)	--	2,8 (1,1 – 13,9)	

\* N=35

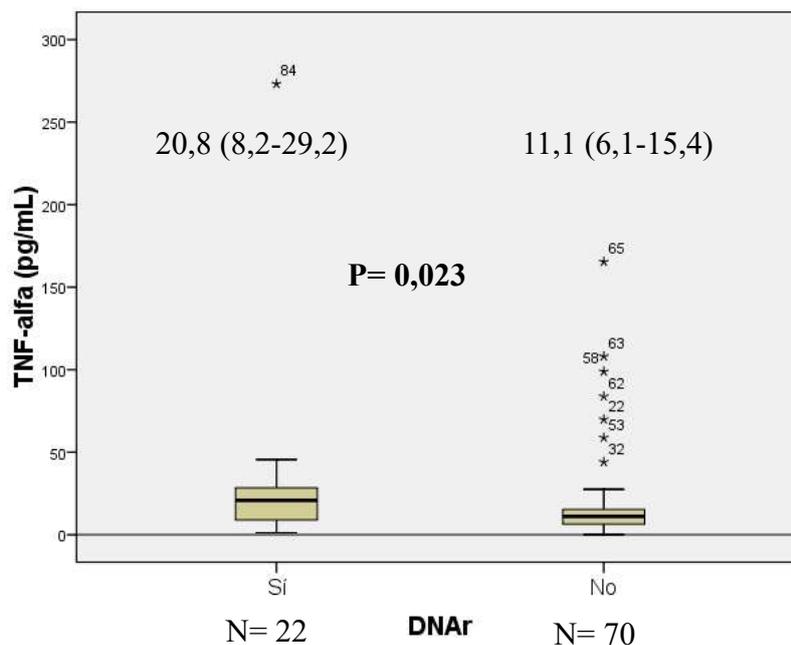
Resultados

Se ha representado mediante diagramas de cajas los valores de los biomarcadores de inflamación en función de la traslocación bacteriana. Los valores de IL-6 y TNF-alfa fueron superiores en pacientes con traslocación bacteriana ( $p < 0,03$ ). Pero no fue significativo en el caso de la PCRus.

**Figura 1.** Diagrama de cajas de los valores de IL-6, según la presencia de traslocación bacteriana al final del estudio

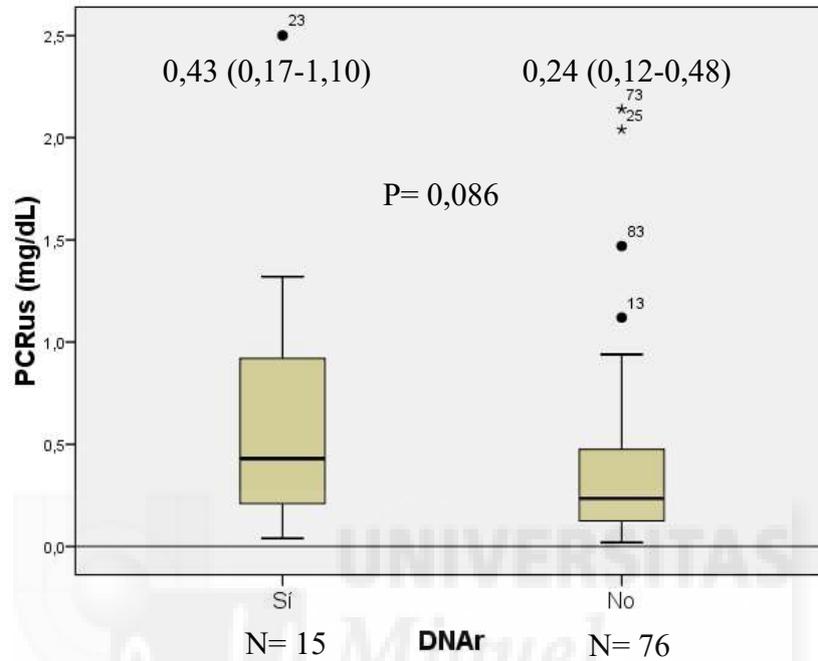


**Figura 2.** Diagrama de cajas de los valores de TNF-alfa, según la presencia de traslocación bacteriana al final del estudio

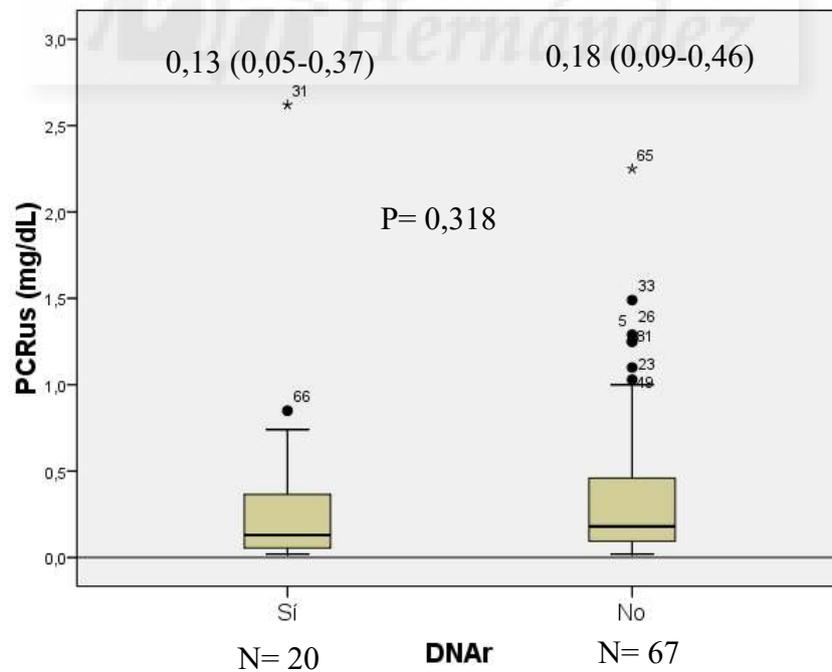


**Figura 3.** Diagrama de cajas de los valores de PCR-us, según la presencia de traslocación bacteriana al inicio (gráfica A) y al final (gráfica B) del estudio

A) Basal



B) Final



## *Resultados*

En las **Tablas 10** y **11** se muestran las características basales de los pacientes, con y sin traslocación bacteriana e inflamación, para determinar si los grupos son homogéneos. Se puede observar que ambos grupos son comparables en cuanto a edad, sexo, consumo de tóxicos y variables relacionadas con el VIH y con los factores de riesgo vascular.



Tabla 10. Análisis de homogeneidad inicial con traslocación bacteriana (N=92)

<b>BASAL</b>	<b>DNAr positivo (N=15)</b>	<b>DNAr negativo (N=77)</b>	<b>P</b>
Sexo (varón), n (%)	14 (93,3)	68 (88,3)	0,999
Edad (años), media $\pm$ SD	45,9 $\pm$ 13,2	43,7 $\pm$ 8,1	0,554
<b>VARIABLES RELACIONADAS CON EL VIH</b>			
Años evolución VIH, mediana (p25-75)	13,9 (4,0 - 17,8)	9 (3,8 - 14,9)	0,074
Estadio CDC-C, n (%)	5 (33,3)	23 (29,9)	0,768
Linfocitos CD4 /mm <sup>3</sup> , mediana (p25-75)	471 (328 - 675)	463 (361 - 631)	0,646
Nadir <200/mm <sup>3</sup> , n (%)	9 (60)	44 (57,1)	0,618
CVP-VIH <50 c/mL, n (%)	12 (80)	68 (88,3)	0,381
<b>Consumo de tóxicos</b>			
Tabaquismo, n (%)	6 (40)	39 (50,6)	0,450
Etilismo, n (%)	5 (33,3)	34 (44,2)	0,438
<b>VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS</b>			
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ), media $\pm$ SD	22,0 $\pm$ 2,8	24,3 $\pm$ 3,6	0,074
>25 Kg/m <sup>2</sup> , n (%)	2 (13,3)	20 (26)	0,709
<b>VARIABLES RELACIONADAS CON TAR</b>			
TAR basado en IP, n (%)	10 (66,7)	37 (48,1)	0,187
TAR basado en NNRTI, n (%)	4 (26,7)	38 (49,4)	0,107
TAR basado en INI, n (%)	1 (6,7)	2 (2,6)	0,418
Años con TAR, mediana (P25-75)	3,4 (0 - 10,3)	4,6 (1,4 - 7,8)	0,940
<b>Comorbilidades</b>			
Filtrado CKD-EPI <90, n (%)	4 (26,7)	20 (26)	0,999
Hipertensión arterial, n (%)	1 (6,7)	4 (5,2)	0,999
Antecedentes de ECV, n (%)	2 (13,3)	0 (0)	<b>0,025</b>
Coinfección VHC, n (%)	2 (13,3)	8 (10,4)	0,664
<b>VARIABLES RELACIONADAS CON METABOLISMO HIDROCARBONADO</b>			
Glucosa >100mg/dL, n (%)	2 (13,3)	22 (28,6)	0,338
Hb1Ac (%), media $\pm$ SD	4,5 $\pm$ 0,8	4,6 $\pm$ 0,5	0,886
HOMA-R $\geq$ 3,8, n (%)	2 (13,3)	11 (14,3)	0,999
<b>VARIABLES RELACIONADAS CON METABOLISMO LIPÍDICO</b>			
Colesterol (mg/dL), media $\pm$ SD	200,4 $\pm$ 46,8	197 $\pm$ 39,6	0,792
Triglicéridos (mg/dL), mediana (P25-75)	149 (107 - 171)	144 (102 - 197)	0,912

**Tabla 11. Análisis de homogeneidad inicial con la presencia de inflamación (N=92)**

<b>BASAL</b>	<b>PCR &gt;0,1mg/dL (N=75)</b>	<b>PCR &lt;0,1mg/dL (N=16)</b>	<b>P</b>
Sexo (varón), n (%)	67 (89,3)	14 (87,5)	0,999
Edad (años), media $\pm$ SD	44,8 $\pm$ 8,9	40,6 $\pm$ 9,6	<b>0,097</b>
<b>VARIABLES RELACIONADAS CON EL VIH</b>			
Años evolución VIH, mediana (p25-75)	9,8 (3,8 - 14,8)	12,2 (3,4 - 17,5)	0,570
Estadío CDC-C, n (%)	23 (30,7)	4 (25)	0,770
Linfocitos CD4 /mm <sup>3</sup> , mediana (p25-75)	467 (358 - 651)	462 (380,5 - 774)	0,573
Nadir <200/mm <sup>3</sup> , n (%)	44 (58,7)	8 (50)	0,703
CVP-VIH <50 c/mL, n (%)	66 (88)	14 (87,5)	0,999
<b>Consumo de tóxicos</b>			
Tabaquismo, n (%)	36 (48)	8 (50)	0,884
Etilismo, n (%)	31 (41,3)	7 (43,8)	0,859
<b>VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS</b>			
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ), media $\pm$ SD	24,1 $\pm$ 3	23,7 $\pm$ 5,7	0,715
>25 Kg/m <sup>2</sup> , n (%)	20/61 (32,8)	2/9 (22,2)	0,709
<b>VARIABLES RELACIONADAS CON TAR</b>			
TAR basado en IP, n (%)	36 (48)	10 (62,5)	0,292
TAR basado en NNRTI, n (%)	37 (49,3)	5 (31,3)	<b>0,188</b>
TAR basado en INI, n (%)	2 (2,7)	1 (6,25)	0,444
Años con TAR, mediana (P25-75)	4 (1,3 - 7,6)	5,6 (1,1 - 10)	0,526
<b>Comorbilidades</b>			
Filtrado CKD-EPI <90, n (%)	20 (26,7)	4 (25)	0,891
Hipertensión arterial, n (%)	3 (4)	2 (12,5)	0,211
Antecedentes de ECV, n (%)	1 (1,3)	1 (6,25)	0,322
Coinfección VHC, n (%)	6 (8)	3 (18,8)	<b>0,191</b>
<b>VARIABLES RELACIONADAS CON METABOLISMO HIDROCARBONADO</b>			
Glucosa >100mg/dL, n (%)	21 (28)	3 (18,8)	0,546
Hb1Ac (%), media $\pm$ SD	4,5 $\pm$ 0,5	4,8 $\pm$ 0,5	<b>0,103</b>
HOMA-R $\geq$ 3,8, n (%)	12 (16)	1(6,3)	0,451
<b>VARIABLES RELACIONADAS CON METABOLISMO LIPÍDICO</b>			
Colesterol (mg/dL), media $\pm$ SD	200,2 $\pm$ 40,5	190,1 $\pm$ 37	0,360
Triglicéridos (mg/dL), mediana (P25-75)	149 (109 - 204)	109 (89,8 - 168,5)	<b>0,077</b>

#### **4.5. Efecto de la traslocación bacteriana y la inflamación sobre el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y eventos cardiovasculares**

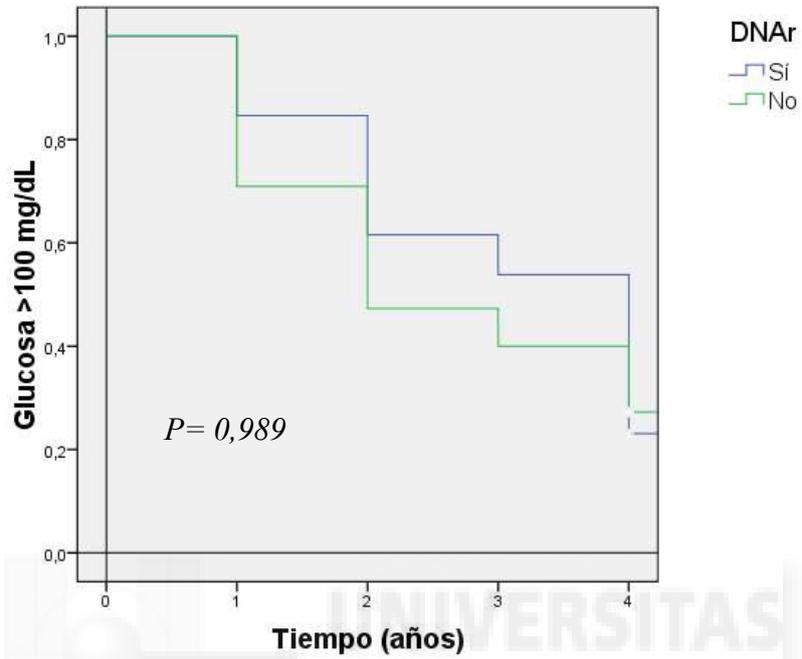
Para determinar los efectos de la traslocación bacteriana y la inflamación sobre el desarrollo de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, lipídico y aparición de ECV se ha realizado un estudio del tiempo libre de eventos mediante curvas de Kaplan Meier, representado en las **Figuras 4 a 9**.

En cada una de las gráficas que se describen a continuación se muestra la probabilidad acumulada de glucosa basal anormal, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y eventos cardiovasculares en función de la traslocación bacteriana, medida por la detección de DNAr en plasma, y la inflamación medida por PCRus con punto de corte en 0,1 mg/dL.

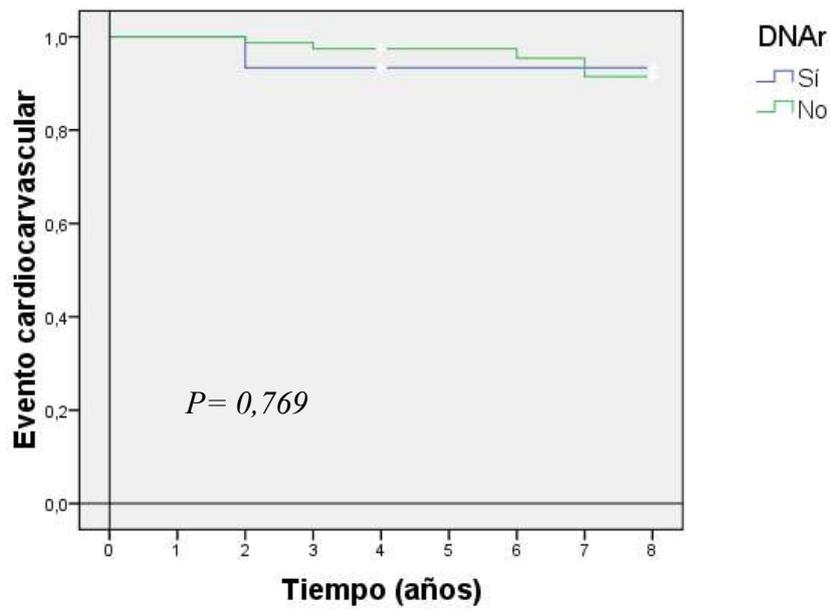
Se puede observar que las diferencias entre ambas curvas no son estadísticamente significativas.

Por otra parte, se realizó un análisis de datos repetidos en el tiempo y un factor de varianzas, para una muestra de 57 pacientes seguidos durante 8 años, para aclarar el efecto de la variable, el efecto del tiempo y el efecto de la combinación de ambos. Los dos análisis determinan los mismos resultados y se ha optado por incluir en el **ANEXO I** estas tablas como información complementaria a las curvas de Kaplan Meier.

**Figura 4.** Curva de Kaplan-Meier para el tiempo libre de glucosa basal alterada en función de la traslocación bacteriana basal

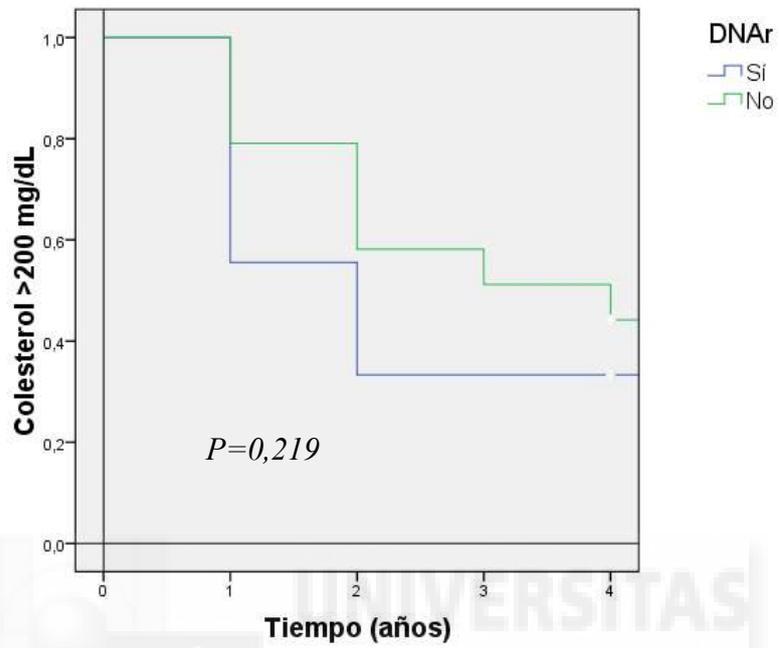


**Figura 5.** Curva de Kaplan-Meier para el tiempo libre de ECV en función de la traslocación bacteriana basal (N=57)

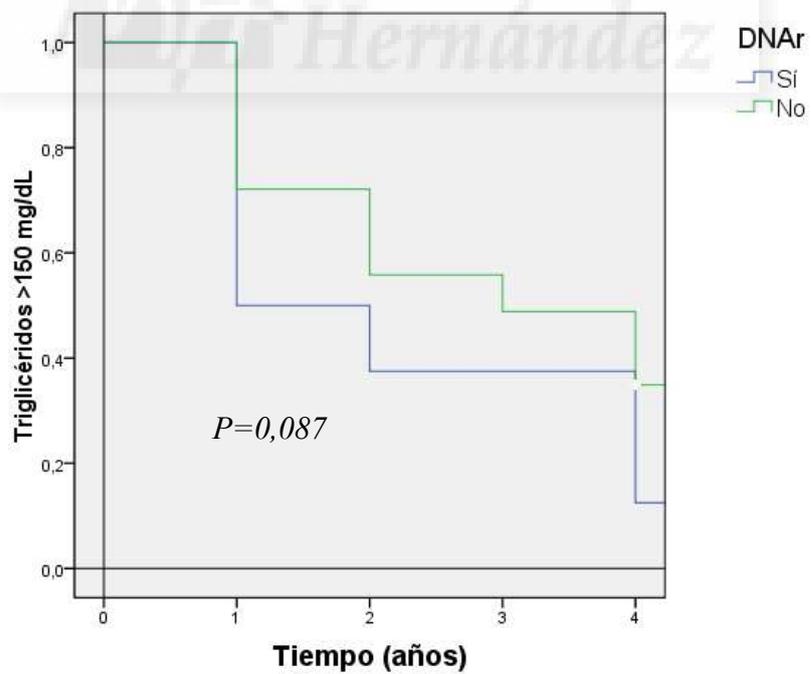


**Figura 6.** Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo libre de hipercolesterolemia (gráfico A) e hipertrigliceridemia (gráfico B) en función de la traslocación bacteriana basal

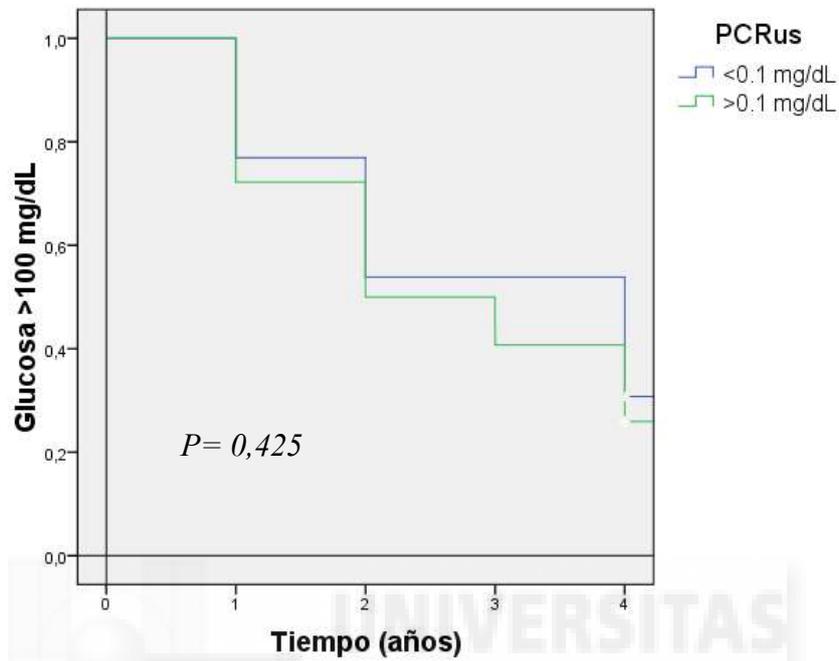
A)



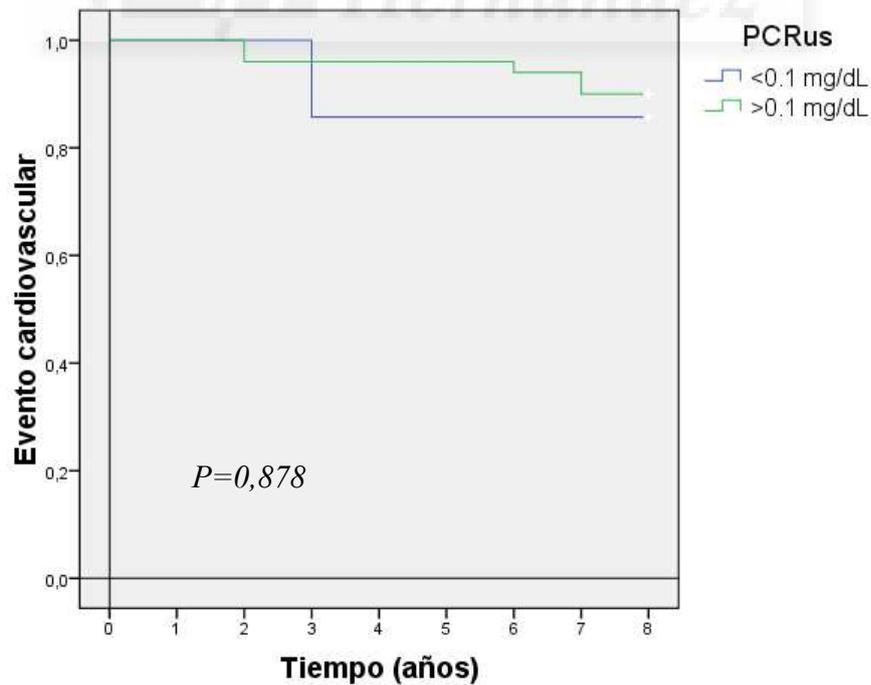
B)



**Figura 7.** Curva de Kaplan-Meier para el tiempo libre de glucosa basal alterada en función de la inflamación

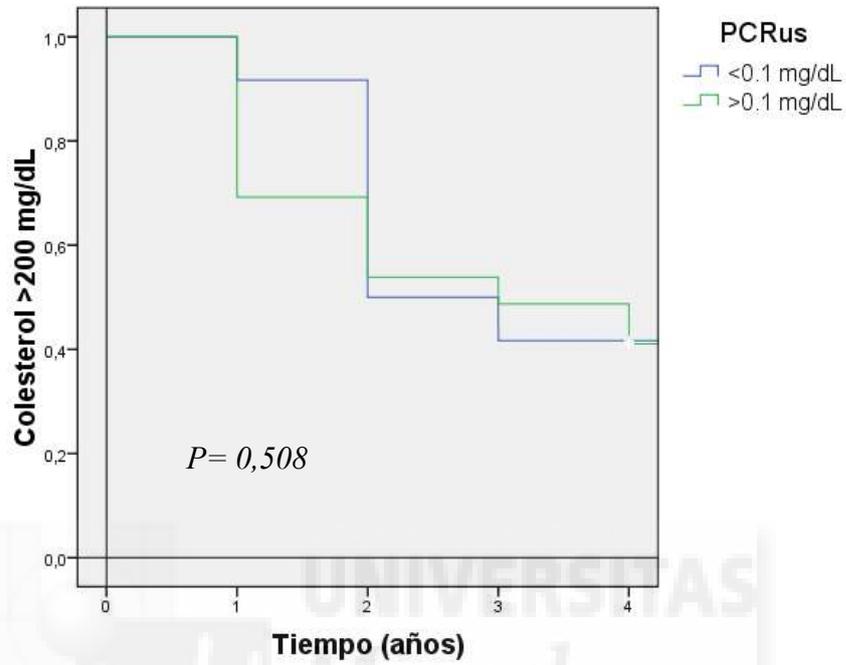


**Figura 8.** Curva de Kaplan-Meier para el tiempo libre de ECV en función de la inflamación (N=57)

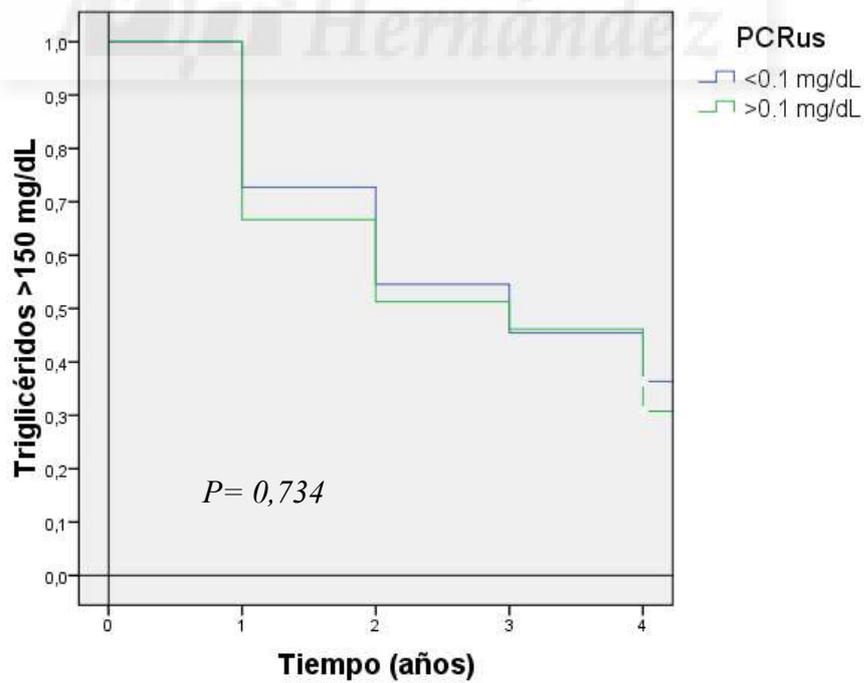


**Figura 9.** Curva de Kaplan-Meier para el tiempo libre de hipercolesterolemia (gráfico A) e hipertrigliceridemia (gráfico B) en función de la inflamación

A)



B)



#### **4.6. Efecto de otras variables relacionadas con el VIH y el riesgo vascular sobre el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y eventos cardiovasculares**

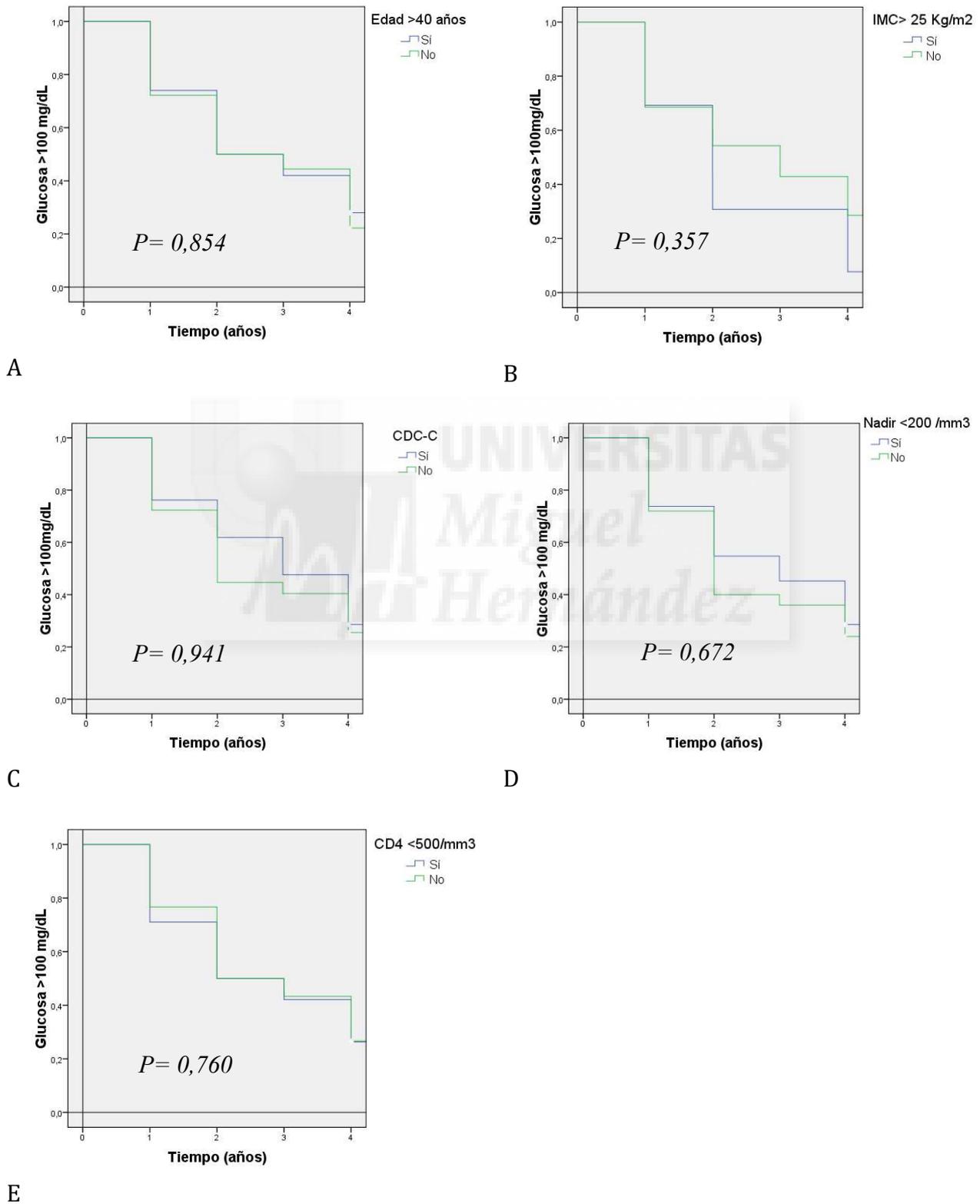
Se ha realizado un estudio del tiempo libre de eventos mediante curvas de Kaplan Meier. En cada una de las **Figuras 10 a 14** se describe a continuación la probabilidad acumulada de glucosa basal anormal, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y eventos cardiovasculares en función del estadio C de los CDC, los linfocitos CD4 ( $<500 /\text{mm}^3$ ), el nadir  $<200 /\text{mm}^3$ , el IMC  $>25 \text{ Kg/m}^2$  y la edad  $>40$  años.

Para el tiempo libre de enfermedad cardiovascular también se ha analizado usando como variables explicativas la glucosa basal alterada, el índice HOMA-R basal  $\geq 3,8$ , la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia basales.

Únicamente para el HOMA-R  $\geq 3,8$  y la aparición de eventos cardiovasculares se observa una diferencia estadísticamente significativa. Para la edad  $>40$  años, el IMC  $>25 \text{ Kg/m}^2$  y la glucosa basal alterada se acerca a la significación estadística ( $p>0,1$ ).

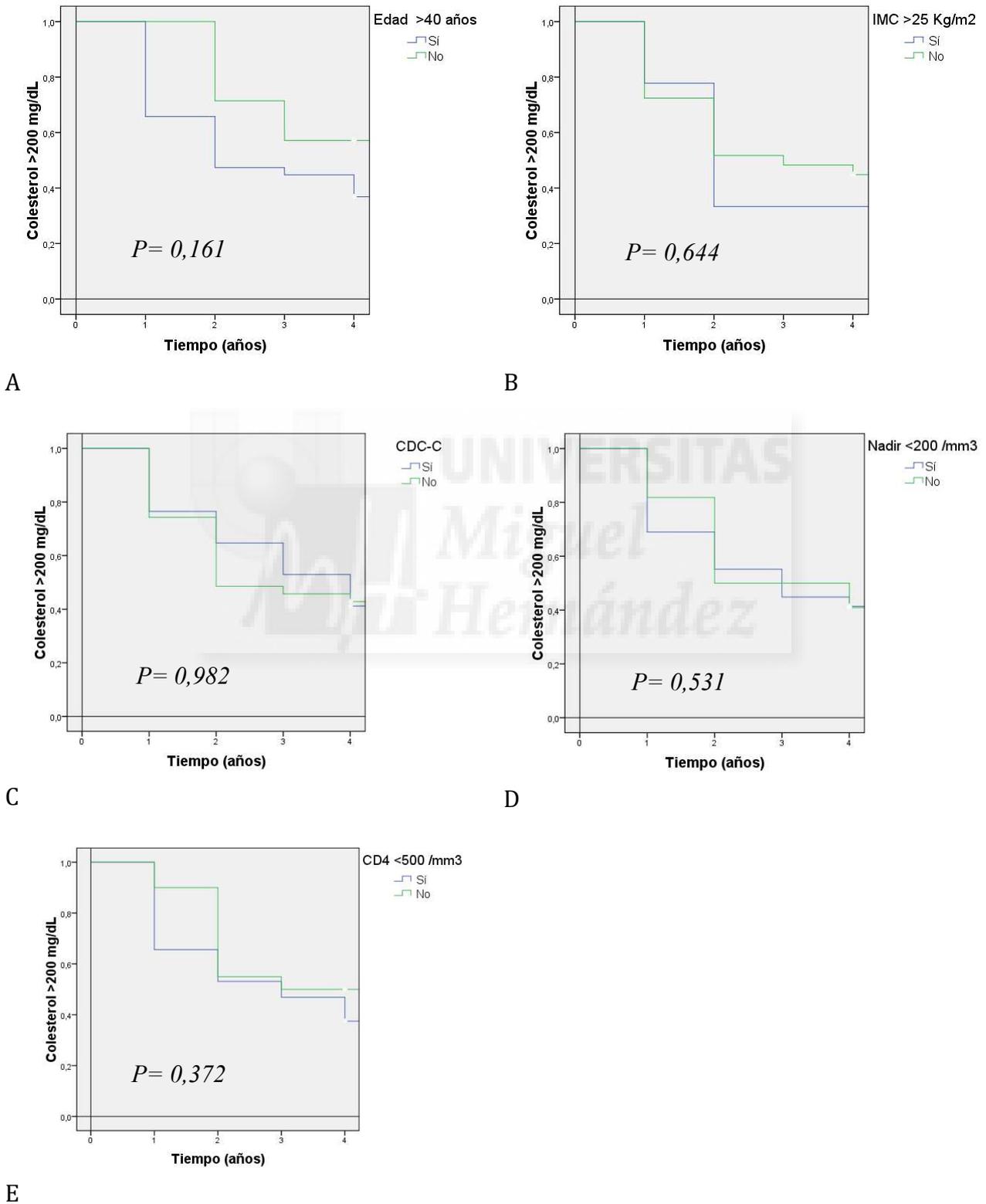
Se puede observar que las diferencias entre ambas curvas para el resto de variables no son estadísticamente significativas.

**Figura 10.** Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo libre de **glucosa basal alterada** en función de la edad >40 años, IMC >25 Kg/m<sup>2</sup>, estadio CDC-C, CD4 nadir <200 /mm<sup>3</sup> y linfocitos CD4 <500/mm<sup>3</sup> (N=92)

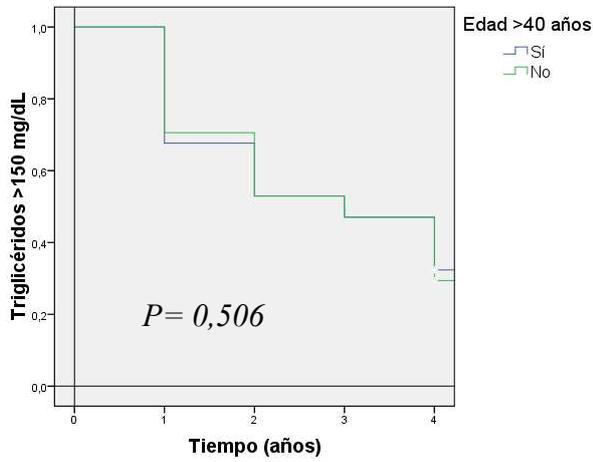


Resultados

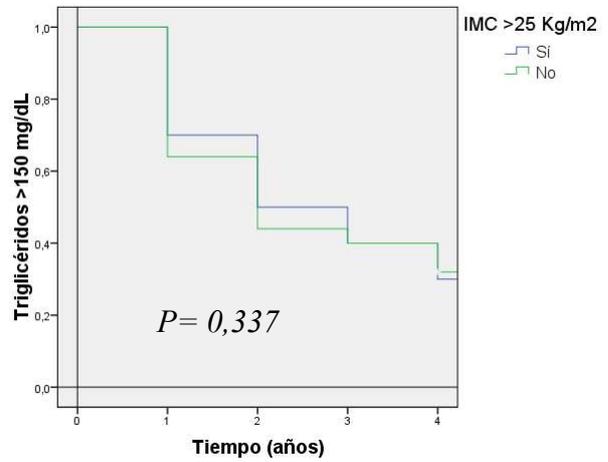
**Figura 11.** Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo libre de **hipercolesterolemia** en función de la edad >40 años, IMC >25 Kg/m<sup>2</sup>, estadio CDC-C, CD4 nadir <200/mm<sup>3</sup> y linfocitos CD4 <500 /mm<sup>3</sup> (N=92)



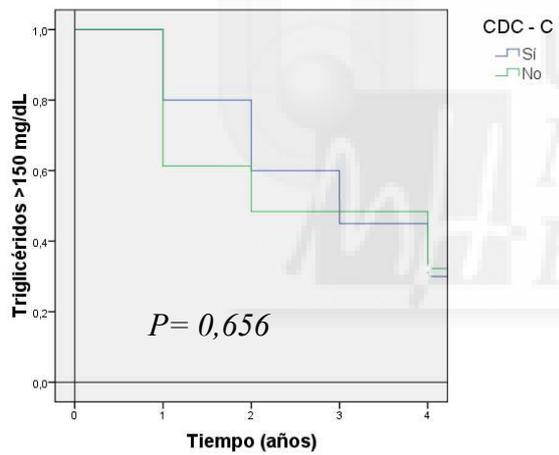
**Figura 12.** Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo libre de **hipertrigliceridemia** en función de la edad >40 años, IMC >25 Kg/m<sup>2</sup>, estadio CDC-C, CD4 nadir <200/mm<sup>3</sup> y linfocitos CD4 <500/mm<sup>3</sup> (N=92)



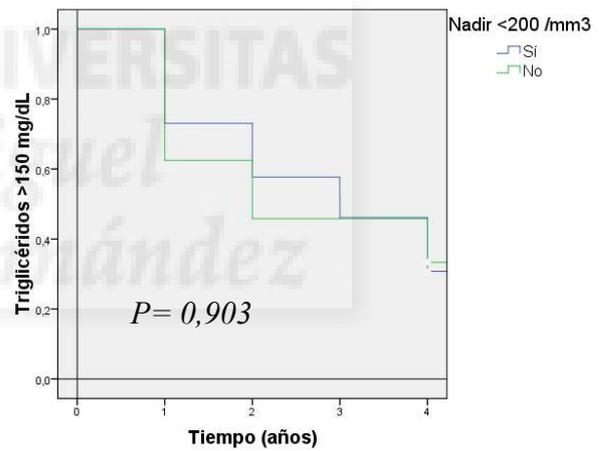
A



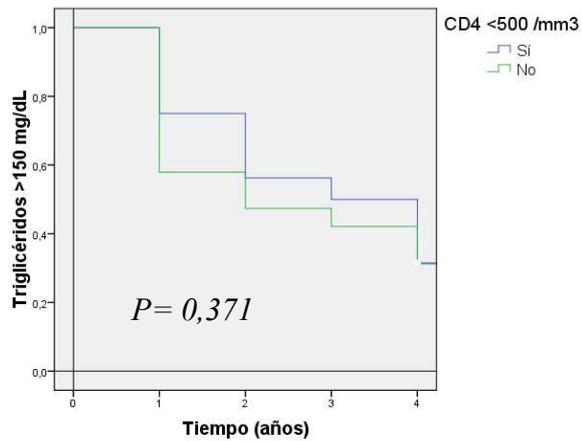
B



C



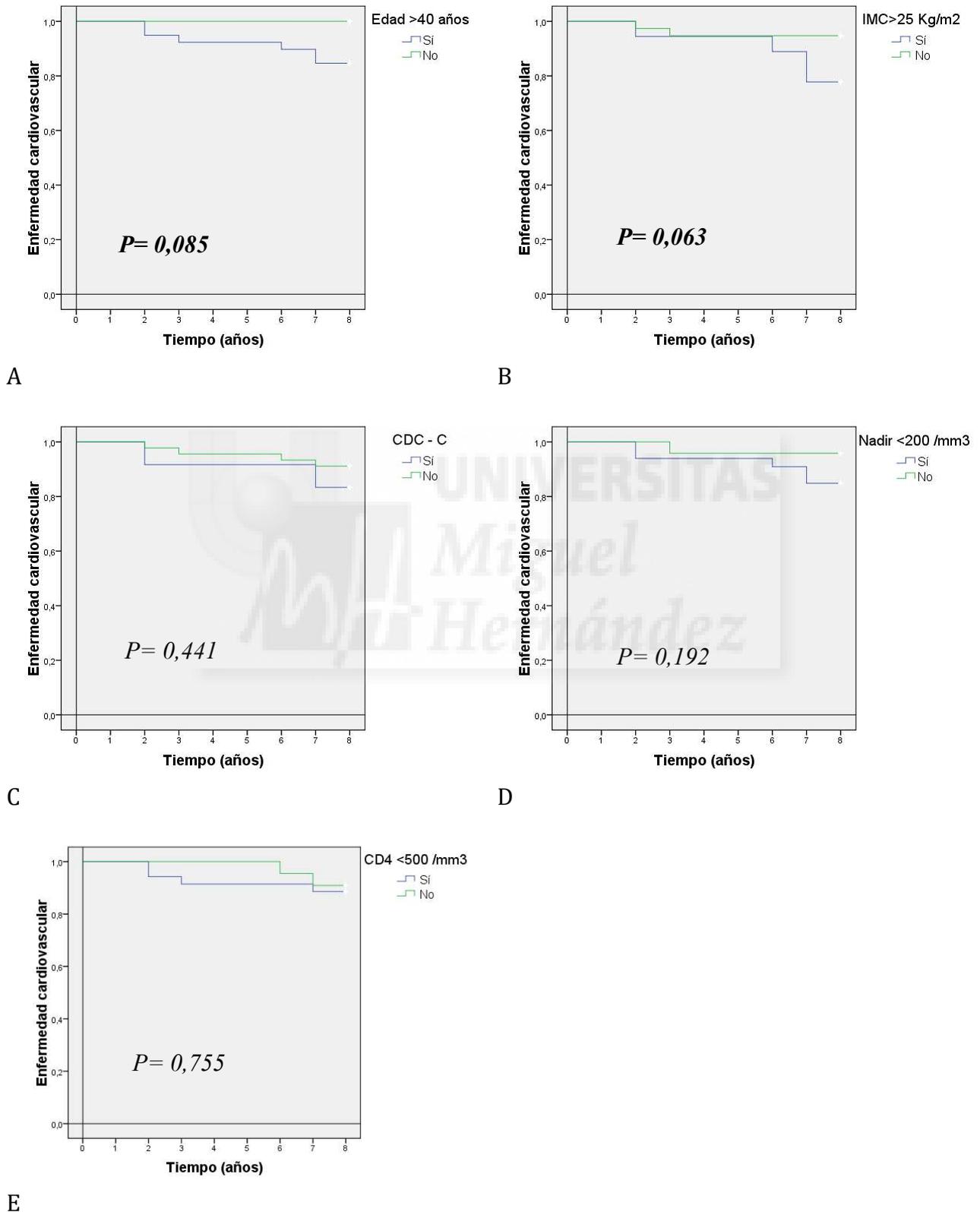
D



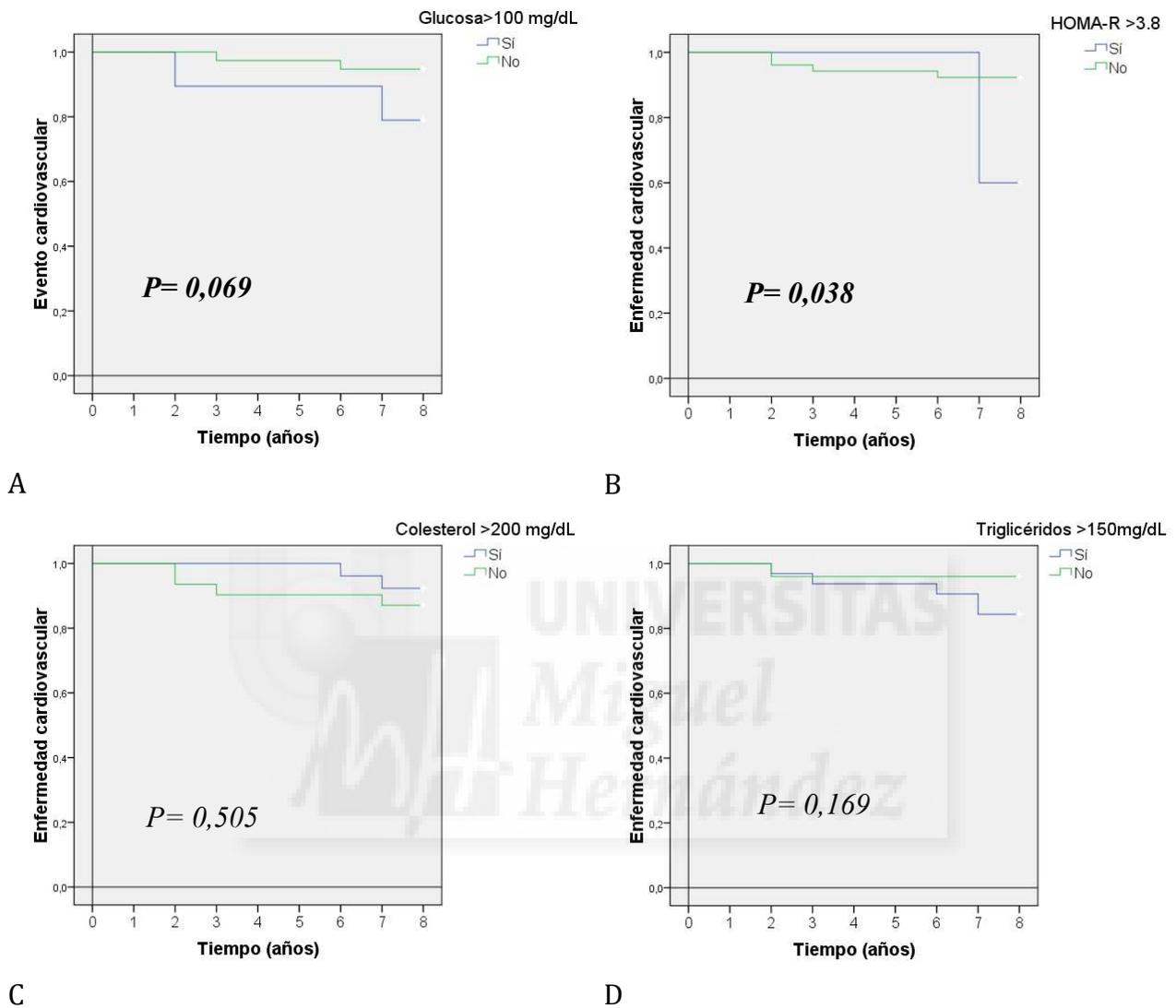
E

Resultados

**Figura 13.** Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo libre de ECV en función de la edad >40 años, IMC >25 Kg/m<sup>2</sup>, estadio CDC-C, CD4 nadir <200 /mm<sup>3</sup> y linfocitos CD4<500 /mm<sup>3</sup> (N=57)



**Figura 14.** Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo libre de ECV en función de la glucosa basal alterada, HOMA-R  $\geq 3,8$ , hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (N=57)



#### **4.7. Análisis de los factores basales asociados a la incidencia acumulada de nuevos eventos (HOMA-R $\geq$ 3,8, HbA1c $\geq$ 5,7%) al final del estudio**

Se ha estudiado la asociación de las variables explicativas principales (DNAr y PCRus) y de otras variables basales, relacionadas con el riesgo vascular y con el tratamiento antirretroviral, con la aparición de nuevos eventos de resistencia insulínica y prediabetes (HOMA-R  $\geq$ 3,8 y HbA1c  $\geq$ 5,7%) en los 57 pacientes que acumulan 8 años de seguimiento al final del estudio.

En la **Tabla 12** se describen los factores asociados a la aparición de casos nuevos de HOMA-R  $\geq$ 3,8. La aparición de resistencia a la insulina fue más frecuente en pacientes con traslocación bacteriana e inflamación, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Únicamente se asocia de forma estadísticamente significativa el IMC  $>25$  Kg/m<sup>2</sup> (OR 5,9, p=0,033).

En la **Tabla 13** se describen los factores asociados a la aparición de los casos nuevos de prediabetes. La aparición de prediabetes fue mas frecuente en pacientes con inflamación (PCRus $>0.1$ mg/dL), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Destaca que los pacientes con sobrepeso en el momento basal presentan una OR de 4.1 para el desarrollo de prediabetes (p= 0.063). El resto de las variables no se acercan a la significación estadística.

**Tabla 12. Factores basales asociados a la aparición de HOMA-R  $\geq 3,8$  al final del estudio tras 8 años de seguimiento (N=50)\***

Variables basales		Casos (n/N)	Frecuencias (%)	OR (IC 95%)	P
<b>Biomarcadores</b>					
DNAr	positivo	2/6	33,3	2,6 (0,4-17,3)	0,293
	negativo	7/44	15,9		
PCRus $\geq 0,1$ mg/dL	Sí	9/43	20,9	$\infty$	0,325
	No	0/7	0		
<b>Factores relacionados con el riesgo vascular</b>					
Edad $\geq 40$ años	Sí	6/34	17,6	0,9 (0,2-4,3)	0,999
	No	3/16	18,8		
Colesterol $\geq 200$ mg/dL	Sí	3/23	13,0	0,5 (0,1-2,4)	0,479
	No	6/27	22,2		
Triglicéridos $\geq 150$ mg/dL	Sí	5/21	23,8	1,2 (0,3-5,1)	0,999
	No	4/24	16,7		
Dislipemia	Sí	7/26	26,9	2,0 (0,4-11,0)	0,699
	No	2/17	11,8		
Glucosa $\geq 100$ mg/dL	Sí	4/14	28,6	2,5 (0,6-11,1)	0,245
	No	5/36	13,9		
IMC $\geq 25$ Kg/m <sup>2</sup>	Sí	5/14	35,7	5,9 (1,2-29,7)	0,033
	No	3/35	8,6		
<b>Factores relacionados con la infección por VIH</b>					
TAR basado en IP	Sí	5/28	17,9	1	0,999
	No	4/22	18,2		
TAR basado en NN	Sí	4/22	18,2	1	0,999
	No	5/28	17,9		
Nadir $\leq 200$ /mm <sup>3</sup>	Sí	7/28	25,0	3,3 (0,6-18,0)	0,266
	No	2/22	9,1		

\*Se excluyen los 5 pacientes que tenían HOMA-R  $\geq 3,8$  en basal y hay 2 valores perdidos al final

**Tabla 13. Factores basales asociados a la aparición de prediabetes (HbA1c  $\geq$  5,7%) al final del estudio tras 8 años de seguimiento (N=56)\***

Variables basales		Casos (n/N)	Frecuencias (%)	OR (IC 95%)	P
<b>Biomarcadores</b>					
DNAr	positivo	1/6	16,7	0,9 (0,1-8,8)	0,999
	negativo	9/50	18		
PCRus $\geq$ 0,1 mg/dL	Sí	10/50	20	$\infty$	0,578
	No	0/6	0		
<b>Factores relacionados con el riesgo vascular</b>					
Edad $\geq$ 40 años	Sí	8/39	20,5	1,9 (0,4-10,3)	0,706
	No	2/17	11,8		
Colesterol $\geq$ 200mg/dL	Sí	5/26	19,2	1,2 (0,3-4,7)	0,999
	No	5/30	16,7		
Triglicéridos $\geq$ 150mg/dL	Sí	7/32	21,9	2,0 (0,5-8,5)	0,489
	No	3/24	12,5		
Dislipemia	Sí	8/39	20,5	1,9 (0,4-10,3)	0,706
	No	2/17	11,8		
Glucosa $\geq$ 100mg/dL	Sí	5/19	26,3	2,3 (0,6-9,2)	0,281
	No	5/37	13,5		
HOMA $\geq$ 3,8	Sí	1/5	20	1,2 (0,1-11,7)	0,999
	No	9/51	17,6		
IMC $\geq$ 25 Kg/m <sup>2</sup>	Sí	<b>6/18</b>	<b>33,3</b>	<b>4,1 (1,0-17,2)</b>	<b>0,063</b>
	No	4/37	10,8		
<b>Factores relacionados con la infección por VIH</b>					
TAR basado en IP	Sí	5/28	17,9	1	0,999
	No	5/28	17,9		
TAR basado en NN	Sí	5/28	17,9	1	0,999
	No	5/28	17,9		
Nadir $\leq$ 200 /mm <sup>3</sup>	Sí	7/33	21,2	1,8 (0,4-7,8)	0,500
	No	3/23	13		

\* Hay un dato perdido al final y no se ha analizado la variable sexo porque los 56 pacientes son hombres.

### **Análisis de la asociación entre biomarcadores basales y cambios en la HbA1c y HOMA en pacientes con 8 años de seguimiento**

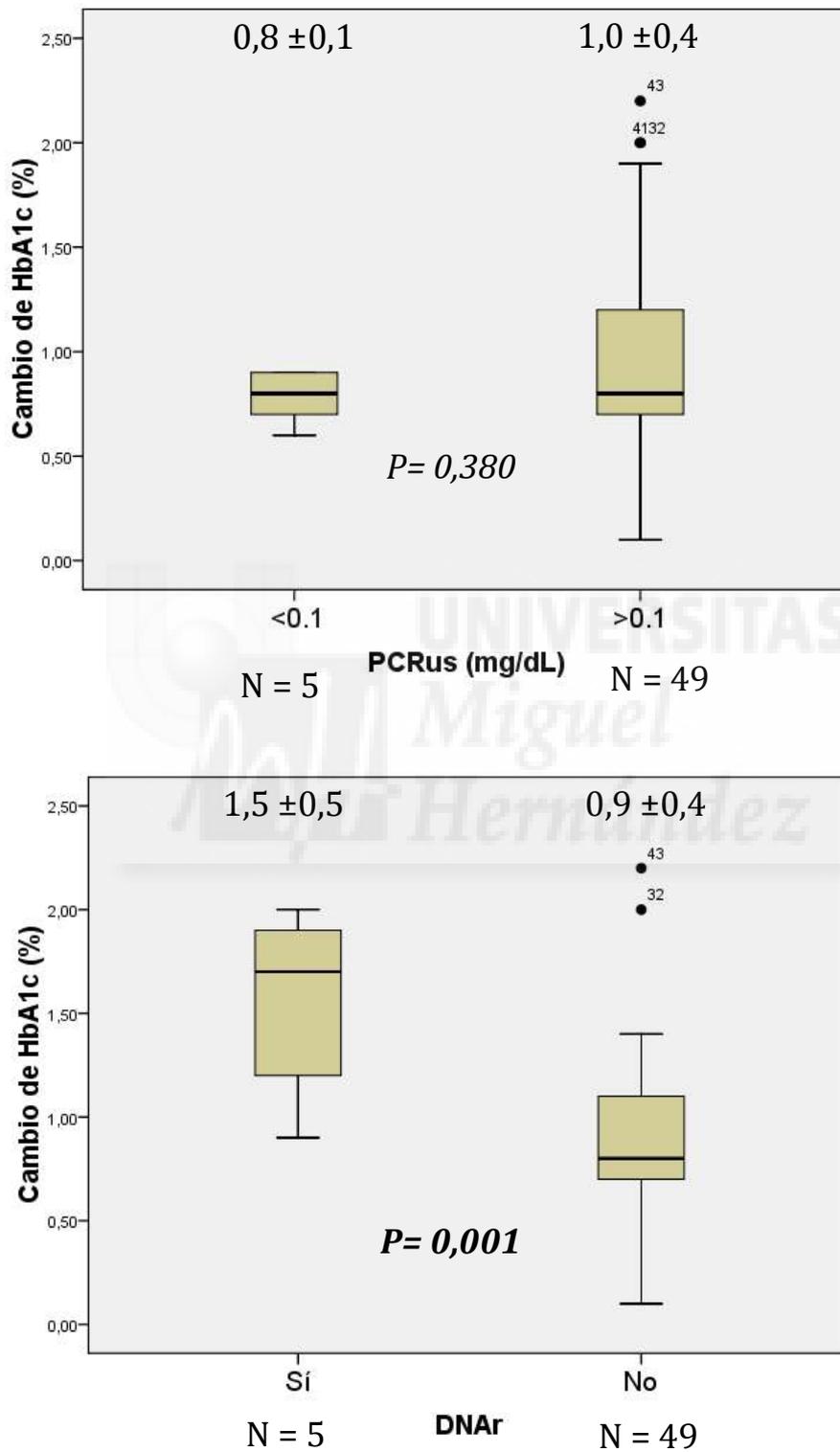
En las **Figuras 15 y 16** se representa la asociación de las variables explicativas (DNAr y PCRus) con el cambio del HbA1c y HOMA en los 57 pacientes que acumulan 8 años de seguimiento al final del estudio.

En pacientes con traslocación bacteriana, la HbA1c aumentó  $1,5 \pm 0,9\%$  a lo largo de 8 años, una cifra superior al aumento observado en pacientes sin TB, en los que el aumento fue de  $0,9 \pm 0,4\%$  ( $p= 0,001$ ). En ninguno de los grupos la HbA1c alcanzó cifras de prediabetes.

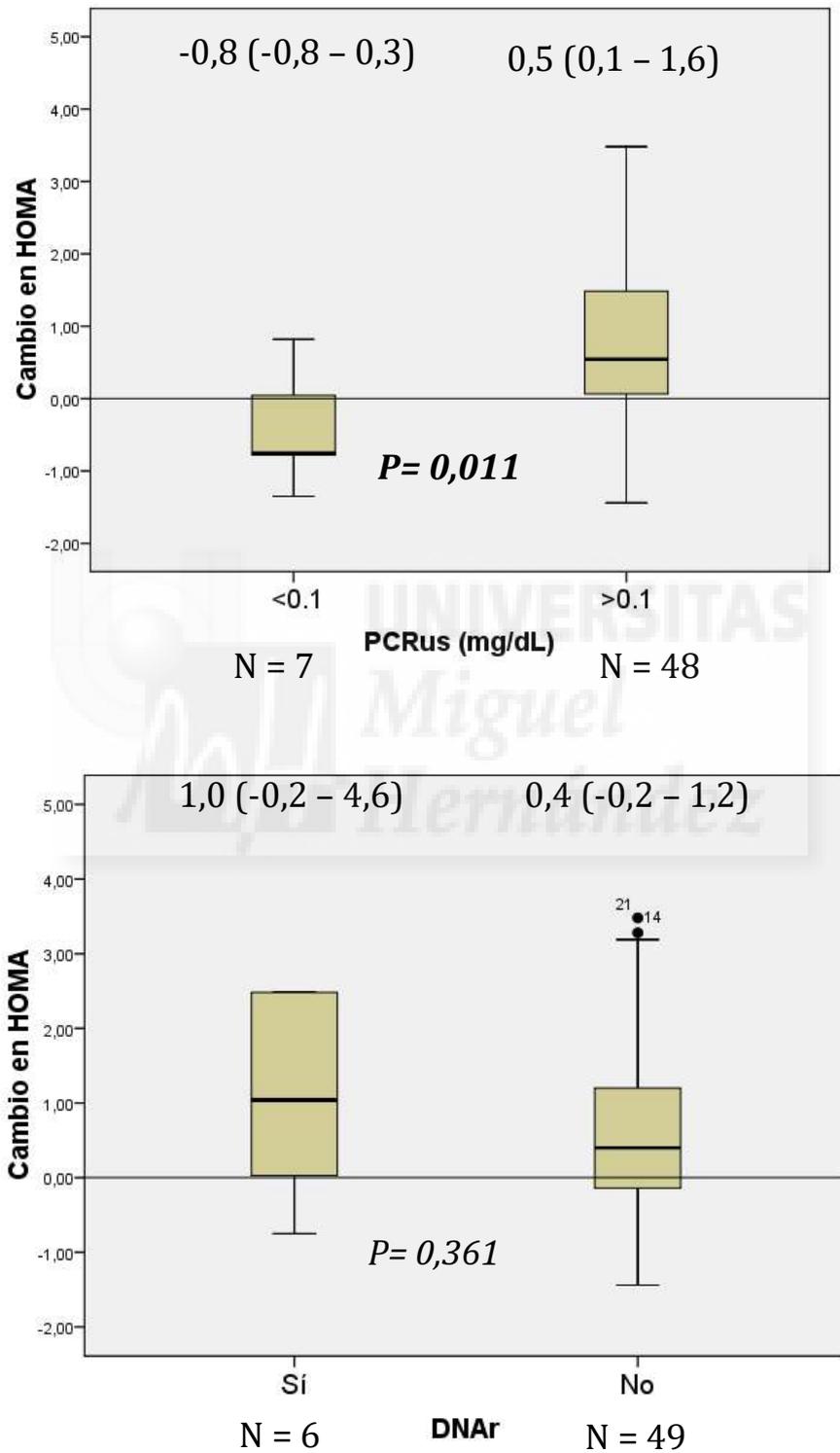
Destacar que la inflamación (PCRus  $>0,1$  mg/dL) se asocia a un cambio mayor del HOMA (mediana 0,5 (0,1 – 1,6) vs -0,8 (-0,8 – 3,0),  $p= 0,011$ ), llegando a cifras de resistencia insulínica.



**Figura 15.** Diagrama de cajas del cambio de HbA1c (%) entre basal y final en función de la PCRus y de la traslocación bacteriana (Valores expresados como media  $\pm$ SD)



**Figura 16.** Diagrama de cajas de la HOMA entre basal y final en función de la PCRus y la traslocación bacteriana (Valores expresados como medianas (p25-75))



#### 4.8. Estudio de la asociación entre la traslocación bacteriana y la inflamación, al final del estudio, y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico

Se ha realizado un estudio transversal al final del seguimiento para establecer la relación entre la presencia de traslocación bacteriana e inflamación, con las alteraciones del metabolismo de la glucosa y del metabolismo lipídico existentes en ese momento.

En la **Tabla 15** se describe la asociación entre la traslocación bacteriana y la inflamación, al final del seguimiento, con el metabolismo de la glucosa. En ningún caso observamos diferencias estadísticamente significativas en relación a ninguno de los biomarcadores. Es decir, que en los pacientes con glucosa basal alterada, resistencia insulínica o prediabetes no es más frecuente la presencia de traslocación bacteriana ni se encuentran niveles más altos de marcadores de inflamación.

**Tabla 15. Asociación de los biomarcadores con las variables del metabolismo de la glucosa al final**

FINAL	Glucosa ≥100 mg/dL	Glucosa <100 mg/dL	HOMA ≥3,8	HOMA <3,8	Hb1Ac ≥5,7	Hb1Ac <5,7
<b>Pacientes (N)</b>	<b>N= 21</b>	<b>N= 71</b>	<b>N= 21</b>	<b>N= 68</b>	<b>N=13</b>	<b>N=77</b>
DNAr positivo	6 (28,6)	16 (22,5)	3 (14,3)	17 (25)	3 (23,1)	18 (23,4)
PCRus ≥0,1mg/dL	14 (73,7)	48 (70,6)	12 (63,2)	50 (74,6)	9 (75)	53 (71,6)
IL-6, pg/mL	3,3(1,1-13,8)	2,8(1-14,8)	2,1(1,3-6,1)	<b>3(1,1-24,1)*</b>	1,9(0,9-4,6)	2,9(10-15,9)
TNF-alfa, pg/mL	11,9 (2,9-13,6)	11,7(7,2-21,7)	11,9(2,2-19)	11,6(7,2-20)	11,8(2,8-20,1)	11,7(7,2-19,7)
SCD14, µg/mL	12,9±2,6	13,2±3,2	12,5±3,0	13,2±3,0	12,7±2,3	13,3±3,3

Valores expresados como n/N (%) y medianas (p25-75)

\*  $P < 0,2$  el resto  $P = NS$

En la **Tabla 16** se refleja la asociación entre la traslocación bacteriana y la inflamación, al final del seguimiento, con el metabolismo lipídico. En este análisis tampoco obtenemos diferencias estadísticamente significativas en relación a ninguno de los biomarcadores. En los pacientes con hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia no es más frecuente la presencia de traslocación bacteriana ni se encuentran niveles más altos de marcadores de inflamación.

Tabla 16. Asociación de los biomacadores con las variables del metabolismo lipídico al final

FINAL	Colesterol ≥200 mg/dL	Colesterol <200 mg/dL	Triglicéridos ≥150 mg/dL	Triglicéridos <150 mg/dL	LDLc ≥130 mg/dL	LDLc <130 mg/dL
<b>Pacientes (N)</b>	N= 24	N= 68	N= 26	N= 66	N= 27	N= 65
DNAr positivo	8 (33,3)	14 (20,6)	4 (15,4)	18 (27,3)	8 (29,6)	14 (21,5)
PCRus ≥0,1mg/dL	4 (17,4)	21 (32,8)	<b>21 (84)</b>	<b>41 (66,1)*</b>	7 (27)	18 (29,5)
IL-6, pg/mL	<b>4,2(2,1-30,9)</b>	<b>2,6(0,8-10,2)*</b>	2,8(1,5-6,6)	2,8(0,8-24,6)	3,2(1-20,2)	2,7(1,3-10,9)
TNF-alfa, pg/mL	12,8(8,4-21,4)	11,9(4,4-18,6)	11(2,7-15,4)	12,6(7,3-21,4)	11,5(7,9-20,4)	12,2(4,1-20,2)
SCD14, µg/mL	13,0±2,2	13,2±3,3	13,1±2,8	13,2±3,1	<b>12,6±2,1</b>	<b>13,4±3,3*</b>

Valores expresados como n/N (%) y medianas (p25-75)

\*  $P < 0,2$  el resto  $P = NS$

En el **Anexo II** se muestran las **Tablas 17 a 21** donde se describen los resultados del estudio transversal al final del seguimiento para establecer la relación entre el resto de variables relacionadas con la infección VIH, TAR y riesgo vascular, con las alteraciones del metabolismo de la glucosa y del metabolismo lipídico existentes en ese momento.





## **Discusión**



## 5. Discusión

Los resultados de nuestra cohorte, de pacientes con infección VIH y buen control virológico, muestran que la traslocación bacteriana y la inflamación no se asocian al desarrollo de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, lipídico o de eventos cardiovasculares. Ni el DNAr ni la PCRus son capaces de predecir la aparición de glucosa basal alterada, resistencia insulínica, prediabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o ECV.

Con todo, conviene hacer dos matices a esta conclusión general:

1) En pacientes con TB (DNAr) el incremento de HbA1c a 8 años es mayor que en pacientes sin TB, aunque sin llegar a rango de prediabetes. Esta asociación es tiempo dependiente, por lo que estas diferencias podrían ser mayores con el paso de los años.

2) Por otra parte, en los pacientes con PCRus elevada también se observa un aumento del HOMA a 8 años, superior al observado en pacientes con menor PCR, aunque no se ha podido demostrar de forma significativa mayor desarrollo de resistencia a la insulina. Igual que en el caso anterior la asociación es tiempo dependiente, por lo que también podrían ser mayores con el paso de los años.

En estudios de casos-controles, los pacientes con infección por VIH tuvieron más traslocación bacteriana (determinada por LPS) y menor sensibilidad a la insulina, en comparación con los controles (30). Otros autores han sugerido que los marcadores de TB (LPS) están íntimamente asociados con muchos de los factores de riesgo vascular como la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico (118). La correlación entre LPS y resistencia a la insulina fue más fuerte entre los pacientes naive con infección por VIH más avanzada y un recuento de linfocitos CD4 más bajos comparado con pacientes con buen control de la infección (31).

El diagnóstico en nuestra cohorte de 4 casos nuevos de DM (4,3%) no se ha podido relacionar con los marcadores de TB ni de inflamación. Sin embargo, en una cohorte de pacientes no diabéticos con infección por VIH controlada, parecidos a los nuestros, y seguidos

## *Discusión*

durante más de 4 años, se ha detectado un aumento en la IL-6 y la PCRus en los pacientes que desarrollan DM. Esta cohorte contaba con 3965 pacientes de los estudios SMART y ESPRIT, 137 y 69 pacientes, respectivamente, desarrollaron DM. (117). En otra cohorte de 1857 pacientes naive (ACTG A5202) se describe el desarrollo de 6 casos de DM a lo largo de 96 semanas asociados a valores basales elevados de PCRus (122). Es posible que nuestra cohorte no haya sido de la magnitud suficiente para detectar dicha asociación. La información disponible sobre el posible efecto de la TB y la inflamación sobre el desarrollo de diabetes mellitus y cómo la reducción eventual de ambas disminuiría el riesgo de DM es escasa. (118).

Tras 8 años de seguimiento, en los pacientes con sobrepeso de nuestro estudio, observamos una prevalencia de RI del 36% y de prediabetes del 33%, frente al 9% y al 11% respectivamente, en pacientes con un IMC normal. El sobrepeso, en nuestra cohorte, parece ser el principal factor que predice el desarrollo de resistencia a la insulina y prediabetes. Se ha visto en otros estudios con población similar a la nuestra, que la obesidad, el tabaquismo y el menor recuento de células CD4 se asociaron con más inflamación y activación de los monocitos. En el análisis multivariante, solo la obesidad permaneció asociada independientemente con niveles elevados de IL-6 y de PCRus (123).

No hemos detectado una asociación directa del DNAr y la PCRus con la aparición de casos nuevos de hipercolesterolemia ni hipertrigliceridemia. De hecho, no se observan cambios temporales en la prevalencia de la dislipemia (definida por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o tratamiento hipolipemiante) aunque se detecta una disminución de los lípidos, consecuencia del aumento del uso de tratamiento hipolipemiante. Cabe destacar la introducción durante este periodo de familias nuevas de antirretrovirales con perfiles metabólicos más neutros (INI).

En otros estudios sí se ha relacionado la TB con la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, es el caso de un estudio transversal con 60 pacientes infectados por VIH y TAR eficaz frente a controles sanos. Se detectó niveles mayores de LPS en pacientes con infección VIH frente a controles sanos y se asociaron a hipertrigliceridemia y aumento del LDL colesterol. (30). Así mismo, en las dos cohortes de pacientes de los ACTG, una con largo tiempo de exposición al TAR (ACTG 5142) frente a otra de pacientes naive (ACTG 5152), la TB

parece asociarse a niveles elevados de triglicéridos y a niveles más bajos de partículas de HDLc (31).

Se sabe que las alteraciones lipídicas en los pacientes con infección VIH que reciben TAR basados en IP, podrían estar relacionadas con marcadores de inflamación y traslocación bacteriana, lo que sugiere que las estrategias terapéuticas que atenúen la activación inmune innata desregulada podrían ser beneficiosas para la prevención y el tratamiento de los trastornos metabólicos (124).

El motivo por el que nosotros no hemos observado asociación entre la TB y la inflamación con la dislipemia seguramente viene determinado por el aumento del uso de tratamiento hipolipemiente y de familias nuevas de antirretrovirales con perfiles metabólicos más neutros (INI).

El desarrollo en nuestra cohorte de 6 nuevos eventos CV no se ha podido relacionar con los marcadores de traslocación bacteriana ni de inflamación, pero puede ser cuestión de falta de seguimiento de la cohorte o de elegir otros marcadores. Es importante destacar que observamos una incidencia de ECV del 10,5% a 8 años en pacientes de más de 40 años, no diabéticos y con alta prevalencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular.

Hemos detectado otras variables relacionadas con la aparición de eventos cardiovasculares. Por un lado, la resistencia insulínica basal parece ser el factor principal para predecir la aparición de ECV en nuestra cohorte. En pacientes con RI, el riesgo de ECV a lo largo de 8 años de seguimiento fue del 40% frente al 8% en pacientes sin RI. Por otro lado el sobrepeso, la glucosa basal alterada y la edad >40 años también se relacionan con la aparición de ECV pero sin alcanzar la significación estadística.

En la cohorte D:A:D se describe una asociación importante entre el número creciente de elementos del síndrome metabólico (HDLc bajo, hipertriglicéridemia, sobrepeso, HTA y diabetes) y el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (125). Los resultados de este estudio confirman los hallazgos previos de que la DM es un factor de riesgo importante de infarto de miocardio y ECV entre individuos infectados por el VIH (126). La dislipemia sigue

## Discusión

siendo un predictor importante de ECV, pero parece estar perdiendo importancia, en gran medida por el aumento del uso de fármacos hipolipemiantes (127).

Se sabe por otros estudios de cohortes, que los ECV son más frecuentes en los pacientes con infección por VIH, y que una prevalencia mayor de factores de riesgo vascular clásicos, como la HTA, la diabetes, el tabaquismo o la dislipemia, no explica por sí sola esta mayor incidencia de ECV (128). Se han postulado otros factores, directamente relacionados con el VIH (como la replicación de bajo grado del VIH, el número de linfocitos CD4 o el uso de IPs) o indirectamente relacionados con el VIH (como la TB y la inflamación). No parece que los factores directamente relacionados con el VIH tengan mayor importancia que los factores clásicos de riesgo CV (sexo, edad, tabaquismo, hipercolesterolemia, HTA o diabetes) (129, 130). Sin embargo, el riesgo vascular en pacientes con infección VIH sigue siendo superior al de los controles no VIH y el mecanismo patogénico principal podría ser a través de la TB y la inflamación (131).

En esta línea se ha publicado que los pacientes con niveles más altos de TB (determinada por sCD14) tuvieron una mortalidad (generalmente de origen CV) 6 veces mayor que aquellos con niveles más bajos de sCD14. El ajuste de los marcadores inflamatorios, el recuento de linfocitos CD4 o la carga viral del VIH no redujo la asociación de los niveles de sCD14 con la muerte, lo que sugiere que el sCD14 predice independientemente la mortalidad (95). En nuestro estudio no disponíamos al inicio del resultado de sCD14 para todos los pacientes por lo que no ha sido posible utilizar este marcador.

En el ensayo clínico SMART, en el que se aleatorizó a 5472 pacientes a TAR intermitente frente a TAR continuo, se observaron 252 casos de ECV en 29 meses. Las interrupciones del TAR se asociaron a mayor mortalidad y a un aumento de ciertos biomarcadores (PCRus, IL-6 y sCD14) demostrando ser predictores fuertes de ECV (132).

Hace 10 años se publicó que la infección por VIH aumentaba el riesgo de IAM un 75% respecto a controles no VIH (133). Esto ha cambiado y más recientemente, algunos estudios concluyen que se ha producido un descenso en la incidencia de infarto de miocardio en los pacientes con infección por VIH en los últimos años, resultado de la reducción del riesgo CV, el

uso de TAR con mejor perfil metabólico y la mejora en la inmunodeficiencia (134, 135).

En nuestro estudio se ha visto un aumento importante del uso de estatinas para controlar la dislipemia, y una mejoría importante en las cifras de colesterol, lo que podría afectar al desarrollo de ECV o a los niveles de biomarcadores. Aunque las guías no recomiendan el uso de estatinas como prevención primaria de ECV en pacientes con riesgo bajo, se ha demostrado que estos fármacos reducen el volumen de la placa coronaria no calcificada y retardan la progresión del grosor de la íntima media carotídea, por lo que algunos autores proponen el uso de estatinas en pacientes con aterosclerosis subclínica (136, 137).

Nuestros resultados muestran un aumento significativo de la prevalencia de las comorbilidades asociadas al riesgo CV como la HTA, la insuficiencia renal, la prediabetes y la resistencia a la insulina. Según los datos de otros estudios, los pacientes con infección por VIH frente a controles, tienen mayor frecuencia de HTA, diabetes y dislipemia (133). A este hecho hay que sumarle el efecto del envejecimiento debido al aumento en la supervivencia de los pacientes con TAR. Muchos estudios confirman que las comorbilidades asociadas a la edad parecen estar aumentadas en los pacientes con infección por VIH (ECV, cáncer, osteoporosis, enfermedad hepática, renal, deterioro cognitivo y fragilidad) (137-147).

La asociación entre la insuficiencia renal y la enfermedad cardiovascular está bien establecida en la población general. En el año 2016 tras un seguimiento de 8 años de 35.357 pacientes con infección por VIH de la cohorte D:A:D, 1.357 desarrollaron ECV (IAM, ACV, procedimientos cardiovasculares invasivos o muerte cardíaca súbita, tasa de incidencia, 5,2 casos /1000 años-persona). Se observó una asociación fuerte entre la insuficiencia renal y la enfermedad cardiovascular. Este hallazgo demuestra la necesidad de implantar medidas preventivas renales y el seguimiento de ECV emergentes, particularmente en personas mayores con filtrado glomerular disminuido (<80 mL/min) (148).

La prevalencia de polipatología en personas infectadas por el VIH es comparable con la prevalencia observada en personas 10 años mayores en población general. Un nadir de CD4 menor y la exposición prolongada a TAR fueron identificados como los principales factores de

## *Discusión*

riesgo. Estos datos apoyan la necesidad de una detección precoz de las comorbilidades no infecciosas relacionadas con la edad en pacientes infectados por el VIH (18).

Aunque nosotros no hemos analizado la asociación de los biomarcadores con todas las comorbilidades relacionadas con el riesgo vascular, otros autores han relacionado la inflamación crónica, la TB y la activación inmunitaria con un riesgo mayor de desarrollar comorbilidades asociadas a la edad, frente a población general, cuando están presentes los factores de riesgo clásicos (dislipemia, tabaco, lipodistrofia, sobrepeso y abuso de drogas) (19). Otros estudios observan una asociación entre la TB y la hipertensión a través del mecanismo de disfunción endotelial mediado por la estimulación del TLR4. Sosteniendo esta hipótesis se ha publicado que existe una correlación entre el LPS y nuevos biomarcadores de riesgo vascular y renal (149).

La relación entre IL-6, sCD14 y morbimortalidad (incluida la ECV) se ha evaluado en modelos animales, estudios de cohortes y ensayos clínicos, y se ha demostrado que no es específica para el VIH (26, 150-151). En otros estudios (SMART y ESPRIT) (152), concluyen que los niveles en plasma de IL-6 son el predictor más potente de mortalidad, frente a otros biomarcadores. El estudio de Kelesidis (153) demuestra una asociación entre sCD14 y el LPS con la progresión de aterosclerosis subclínica medida por el grosor de la íntima media carotídea. El grosor de la íntima media carotídea está fuertemente asociado con los factores de riesgo CV tradicionales (154).

Al contrario que en otros estudios no hemos encontrado asociación entre la exposición a IP o los años de TAR recibidos con el desarrollo de alteraciones metabólicas o de ECV. Únicamente los años acumulados con TAR se asocian a un aumento del colesterol, probablemente por la toxicidad acumulada de los IP, ahora en desuso. Seguramente nuestros pacientes han ido cambiando de TAR a lo largo del seguimiento, en función de las recomendaciones de las guías clínicas, a familias de ARV con perfiles menos tóxicos. Por contra, a los pacientes con peor perfil metabólico seguramente se les haya pautado regímenes menos tóxicos de inicio, o hayan cambiado durante el estudio a familias con perfiles metabólicos más neutros.

En la cohorte D:A:D, la exposición a los inhibidores de la proteasa (durante 6 años) se asoció con un riesgo mayor de infarto de miocardio, explicado en parte por la dislipemia. No se encontró evidencia de tal asociación para los NNRTI. Sin embargo, el número de años-persona de observación para la exposición a esta clase de fármaco fue menor que el de la exposición a IP (126). Este estudio se publicó en 2007 por lo que los IP analizados ahora están en desuso.

Hay datos contradictorios sobre si los IP modernos (ATZ y DRV) aumentan el riesgo de ECV. Este riesgo podría ser mayor para DRVr que para ATZr, pero probablemente sólo cuando se usa el DRV bid (con 200mg/QD de RTV, en vez de 100mg) (165). Otros autores han investigado esta relación llegando a resultados discrepantes, probablemente porque no todos los IP son iguales (de hecho, los nuevos IP no están claramente asociados con eventos cardiovasculares) (166). El debate sobre esta asociación lleva años en discusión (155, 126).

Tampoco hemos encontrado relación entre el estadio C-CDC, el nadir  $<200/\text{mm}^3$  o el etilismo y las alteraciones metabólicas o el desarrollo de ECV. En un estudio cuyo propósito era describir los patrones dietéticos de adultos infectados por VIH y examinar la relación entre la ingesta dietética, la integridad intestinal, la inflamación y los marcadores subclínicos de ECV en adultos infectados por el VIH, el etilismo se asoció con una integridad intestinal peor y un aumento de la inflamación, mientras que otros aspectos de la dieta (fibra, carbohidratos y grasas) no lo fueron (156).

Ha resultado imposible estudiar los factores relacionados con la persistencia de la TB. Nuestros datos revelan una prevalencia de TB al inicio del 16,3% y al final del 23,9%, pero solo dos pacientes mantienen la traslocación positiva al inicio y al final del estudio, por lo que podemos decir que no hay persistencia de la traslocación bacteriana determinada por el DNAr en nuestra cohorte. El fenómeno de TB teóricamente se puede considerar un fenómeno continuo, al producirse una alteración de la barrera intestinal que no se recupera. En otros estudios se sugiere que el DNAr podría elevar los niveles de IL6 y la justificación de un alto nivel de IL6 en ausencia de rDNA podría ser que la TB es intermitente, o que hay traslocación de productos bacterianos que no son el rDNA, o mecanismos no relacionados con TB, tales como la replicación viral en los reservorios (92).

Otros estudios han mostrado como el descenso de la CVP-VIH ocasionado por el TAR se sigue de una disminución de la prevalencia de TB (157). El TAR reduce, pero no normaliza, los niveles plasmáticos de DNAr. Esta relación entre el descenso de la viremia y la disminución de la TB probablemente no es tan estrecha cuando hablamos de pacientes que llevan mucho tiempo con TAR y tienen CVP-VIH muy bajas. Es evidente que en los pacientes tratados, con CVP-VIH indetectables, la persistencia de la TB depende de factores que no somos capaces de identificar y que van más allá de las viremias bajas por VIH (100).

Por otra parte, aunque con el tiempo disminuye el número de pacientes con niveles de PCRus elevados, todavía se detecta en un grupo importante de la población. Al final del estudio hubo un porcentaje menor de pacientes con PCR elevada, muy en concordancia con lo publicado dentro del contexto de pacientes con TAR eficaz. Los datos de los estudios de interrupción del TAR sugieren que la replicación del VIH puede explicar una mayor inflamación y actividad trombótica, en parte, a través del daño a las superficies endoteliales. El inicio del TAR parece estar asociado con una mejora incompleta en algunos, pero no en todos, los biomarcadores de ECV y este efecto puede variar según los diferentes TAR (158).

Varios estudios demuestran que aunque la TB y la activación inmunitaria crónica disminuyen notablemente, cuando se instaure un TAR eficaz y se suprime la replicación viral, no desaparecen del todo y no llegan a alcanzar los valores normales presentes en individuos sanos (98, 106). También lo publica Neuhaus J et al comparándolo con un grupo control VIH-seronegativo (159). La instauración del TAR hace disminuir parcialmente la mayoría de los biomarcadores de inflamación, pero persisten en el tiempo (160).

Observamos una relación directa de la TB (DNAr) con los marcadores de inflamación (IL-6, TNF alfa y PCRus). Estos hallazgos están en concordancia con lo que hemos observado en estudios previos con una población similar a la nuestra, donde no se excluyó a pacientes con DM, y donde los valores de marcadores inflamatorios mayores (IL-6 y TNF-alfa) se observan en aquellos casos con traslocación bacteriana (100).

### **Limitaciones y fortalezas del estudio**

Nuestro estudio presenta las limitaciones inherentes al diseño de cohorte retrospectiva y también las atribuibles a los criterios de inclusión y exclusión tan estrictos utilizados. Esto ha dado lugar a una muestra de pacientes pequeña para valorar el empeoramiento y el desarrollo de eventos clínicos. Además hemos tenido pérdidas de seguimiento del 22% y 27% en cada serie.

Otra limitación importante fue que las dos cohortes no comparten el mismo tiempo de seguimiento, por lo que se ha perdido poder estadístico al hacer los análisis a 8 años con solo 57 pacientes de los 92.

También hubo limitaciones en las determinaciones de laboratorio. En la cohorte seguida durante 8 años no se pudo determinar el sCD14, IL-6, TNF-alfa ni las fracciones de colesterol al inicio, al no disponer de muestras suficientes en biobanco. En los 35 pacientes seguidos durante 4 años no se dispone de datos de HbA1c al inicio, y a pesar de disponer de muestras de suero y plasma en biobanco, la HbA1c solo se puede determinar en sangre completa.

No se ha realizado una comparación con un grupo control sin infección VIH, por lo que no podemos establecer que la prevalencia de factores de riesgo CV y la incidencia de eventos CV sea mayor en nuestro grupo frente a controles no VIH.

La principal fortaleza del estudio es precisamente su diseño de cohorte retrospectiva que permite observar el desarrollo de las comorbilidades en un escenario de práctica clínica real. Hay pocos estudios publicados con este diseño.

Otra de las fortalezas del estudio es que se ha podido recoger toda la información, acerca de los eventos CV y las comorbilidades, de todos los pacientes a través de los sistemas informáticos y confirmarlo en la entrevista personal.

### **Implicación del trabajo para la práctica clínica y la futura investigación**

Hace unos años, gran parte de la responsabilidad de la morbimortalidad y alteraciones metabólicas observadas en los pacientes con infección por VIH, se atribuía a la toxicidad mitocondrial de los análogos timidínicos y a la toxicidad metabólica de los inhibidores de la proteasa (161-163). Actualmente y a pesar del uso de los IP modernos, de las nuevas familias de ARV y el uso de tenofovir y abacavir como NRTIS preferidos, la infección por VIH y el uso de TAR siguen manteniendo una asociación independiente con la disfunción mitocondrial, la RI, la GBA y la dislipemia contribuyendo a la aparición de DM y ECV (164).

Parece evidente que habrá factores, junto con los tradicionales, que modifican la morbimortalidad de los pacientes con infección por VIH. La falta de asociación con los biomarcadores estudiados sugiere que puede haber otros marcadores no evaluados aquí o desconocidos aún que sean los relacionados en los procesos de envejecimiento prematuro y desarrollo de alteraciones metabólicas.

Un objetivo importante de la investigación futura debería ir dirigido a aclarar si los biomarcadores mejoran la estratificación del riesgo CV más allá de los factores de riesgo tradicionales y los relacionados con el VIH.

Tras los resultados de este trabajo, a día de hoy el estudio de la traslocación bacteriana, determinada por la presencia de DNAr, y la inflamación, determinada por PCRus, parecen no aportar información relevante para el manejo clínico del paciente en práctica clínica diaria, al no asociarse con la aparición de alteraciones metabólicas o eventos CV. No podemos recomendar su incorporación a la práctica clínica, a pesar de que algunos trabajos bien diseñados han mostrado su asociación con eventos clínicos. Además su determinación no está estandarizada, no se puede realizar en la mayoría de centros y no existen puntos de corte bien establecidos que predigan la aparición de eventos clínicos. De hecho, la incorporación de biomarcadores de TB o de inflamación a la práctica clínica, no está recomendado por ninguna de las sociedades científicas.

Nuestros resultados sí muestran con claridad un fenómeno bien conocido en la

población general, el sobrepeso (al que se le suele prestar menos atención que a otros factores de riesgo CV) predice el desarrollo de resistencia insulínica y de prediabetes. Por lo tanto sería importante controlar el IMC de los pacientes con infección por VIH, dentro del contexto de recomendaciones sobre hábitos de vida saludable y abordaje integral de los factores de riesgo vascular. Por otro lado, podría ser recomendable la determinación anual de HbA1c para el diagnóstico precoz de la prediabetes, un marcador muy sólido que predice el desarrollo de diabetes y aterosclerosis. Además, la identificación de los pacientes con prediabetes permitiría un abordaje más intenso del resto de factores de riesgo CV y la adopción de medidas como la pérdida de peso, podrían revertirla.

De nuestros resultados también se deduce que el riesgo de desarrollar un ECV en los pacientes con infección por VIH, con más de 40 años, es elevado (10,5%) y hace recomendable el control exhaustivo de los factores de riesgo CV. En los centros con disponibilidad, la realización de una ecografía carotídea con medición del grosor íntima-media podría identificar de forma sencilla, rápida y no invasiva, aquellos pacientes que a pesar de tener un riesgo de Framingham bajo, presentan un riesgo de ECV moderado-alto y por tanto son subsidiarios de recibir profilaxis primaria, por ejemplo con estatinas.

Seguramente, también necesitemos acumular más años de seguimiento para determinar si las tendencias observadas realmente implican a éstos biomarcadores, o a otros, en el desarrollo de comorbilidades y alteraciones metabólicas en los pacientes con infección por VIH. Los indicios de aumento de Hb1Ac y HOMA, así como el desarrollo de comorbilidades y ECV podría inclinar el fiel de la balanza a favor de los biomarcadores de traslocación bacteriana e inflamación dentro de unos años.

Por todo esto, pensamos continuar con la cohorte para aumentar el tiempo de seguimiento de todos los pacientes y poder disponer de los marcadores de inflamación que nos han faltado en este estudio o incluso utilizar otros nuevos que se revelen en investigaciones futuras. Un paso más allá será promover estrategias para corregir la alteración en la microflora gastrointestinal normal y reparar la barrera intestinal en fases precoces tras la infección por VIH.





## **Conclusiones**



## 6. Conclusiones

- 1) Los pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral que presentan traslocación bacteriana o niveles altos de inflamación, no tienen mayor riesgo de desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado ni lipídico.
- 2) Los principales factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares en el paciente con infección por VIH son la edad, el sobrepeso, la glucosa basal alterada y la resistencia insulínica.
- 3) El sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ) es el predictor principal del desarrollo de resistencia insulínica y prediabetes.
- 4) Los pacientes con traslocación bacteriana o niveles altos de PCRus incrementan en mayor medida los niveles de HbA1c y HOMA que los pacientes sin traslocación bacteriana ni inflamación.
- 5) Los principales cambios observados en nuestra cohorte durante el seguimiento han sido la mejora del control inmuno-virológico y el aumento en la prevalencia de sobrepeso, HTA, insuficiencia renal y prediabetes.
- 6) Los principales cambios terapéuticos observados en nuestra cohorte han sido el aumento de la utilización de INIs (en detrimento del uso de IPs) e hipolipemiantes.
- 7) La traslocación bacteriana (determinada por DNAr) no persiste en el tiempo en la mayoría de pacientes. La inflamación (determinada por PCRus) sí persiste, pero se observa una tendencia a la mejoría con los años de control virológico.





## **Bibliografía**



## 7. Bibliografía

1. Weiss RA. How does HIV cause AIDS?. *Science* 28 May 1993; Vol. 260, Issue 5112, pp. 1273-1279.
2. Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging Concepts in the Immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med.* 2009; 60: 471-484.
3. GESIDA/SEIMC Writing Committee. Executive summary: Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016 Apr 4.
4. Documento de recomendaciones de la OMS 2016. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. ISBN: 978 92 4 350572 <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/> - Nota de prensa OMS consultada el 05/mar/2017.
5. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167.
6. O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, Eyster E, Hilgartner MW, Cohen AR, Luban N, Hatzakis A, Aledort LM, Rosenberg PS, Miley WJ, Kroner BL, Goedert JJ. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *JAMA.* 1996;276(2):105.
7. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización feb 2017) [www.gesida-seimc.org/](http://www.gesida-seimc.org/)
8. Guías EACS (European AIDS Clinical Society), versión 8.1, Octubre 2016.
9. Guías Americanas DHHS. Última revisión 14/jul/2016.
10. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm S, Reiss P, Cazanave C, El-Sadr W, d'Arminio A, Fontas E, Law MG, Friis-Møller N, and Phillips A. Incidence and Risk Factors for New-Onset Diabetes in HIV-Infected Patients. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study *Diabetes Care* 2008 Jun; 31(6): 1224-1229.
11. International Diabetes Federation: [www.idf.org/](http://www.idf.org/) The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005. Consultado el 12/dic/2016.
12. Wada N et al, Cause specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1994-2008. *Am J Epidemiol* 2013; 177:116-125.
13. Lohse N et al. Survival of persons living with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007;146:87-95.
14. Trickey A, et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017 May 10. pii: S2352-3018(17)30066-30078.
15. Lawn SD, Torok ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:34-42.
16. Gill J et al. Antiretroviral therapy cohort collaboration. Causes of death in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: a collaborative analysis of 13 cohort studies" *Clin Infect Dis* 2010;50:1387-1396.
17. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, et al. "Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 50:1130-1139.

18. Guaraldi, G, Orlando G, Zona A, et al. (2011). Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clinical Infectious Diseases*, 53(11), 1120-1126.
19. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence and ageing. *Annu Rev Med* 2011;62:141-155.
20. Justice AC. HIV and ageing: time for a new paradigm. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010;7:69-76.
21. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of onflammation on health during chonic HIV infection. *Immunity* 2013;39:633-645.
22. Capeau J. Premature ageing and premature age-related comorbidities in HIV-infected patients: facts and hyphoteses. *Clin Infect Dis* 2011;53:1127-1139.
23. Armah KA, Mc Ginnis K, Baker J et al. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clin Infect Dis* 2012;55:126-136.
24. Vitamin D insuficiency and subclinical atherosclerosis in non-diabetic males living with HIV. Portilla J, Moreno O, Serna-Candel C, Escoin C, Alfayate R, Reus S, Merino E, Boix V, Giner L, Sánchez-Payá J and Picó A. *Journal of the International AIDS Society* 2014;17:18945.
25. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, et al. Ageing and infectious diseases: workshop on HIV infection and ageing, what is known and future research directions. *Clin Infect Dis* 2008;47:542-553.
26. Schouten J et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV- infected and uninfected individuals: The AGEHIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases* 2014; 59(12):1787-1797.
27. Smit M et al on behalf of the Athena observational cohort. Future changes for clinical care of an ageing population Infected with HIV: a modelling stud. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:810-818.
28. Nachega JB, et al. Antirretroviral therapy adherence and drud-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS* 2012; 26 (suppl 1): S39-53.
29. Dubé MP, Sprecher D, Henry WH, Aberg JA, Torriant FJ, Hodis HN, Schouten J, Levin J, Myers G, Zackin R, Nevin T, Currier JS for the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clinical Infection Disease* 2000; 31: 1216-1224.
30. Pedersen KK, Pedersen M, Trøseid M, Gaardbo JC, Lund TT, Thomsen C, Gerstoft J, Kvale D, Nielsen SD. Microbial translocation in HIV infection is associated with dyslipidemia, insulin resistance, and risk of myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Dec 15;64(5):425-433.
31. Timmons T, Shen C, Aldrovandi G, Rollie A, Gupta SK, Stein JH and Dubé MP. Microbial translocation and metabolic and body composition measures in treated and untreated HIV infection. *AIDS Research and Human Retroviruses*. March 2014, 30(3): 272-277.
32. Ortiz S et al. Bacterial DNA Translocation Holds Increased Insulin Resistance and Systemic Inflammatory Levels in Morbid Obese Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr 15;jc20134483
33. Von Wichmann MA, Locutura J, Blanco JR, Riera M, Suárez-Lozano I, Saura RM, et-al, Grupo de Estudio del Sida (GESIDA). Indicadores de calidad asistencial de GESIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(Supl 5):1-88.
34. Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis HN, Currier JS. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2012 Nov 15;206(10):1558-1567.

35. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005 Apr 21;352(16):1685-1695.
36. Pai JK, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med.* 2004 Dec 16;351(25):2599-2610.
37. Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008 Nov 20;359(21):2195-2207.
38. Hsue PY et al. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis.* 2012 Jun;205 Suppl 3:S375-382.
39. Piconi S, S Parisotto, G Rizzardini, S Passerini, P Meraviglia, M Schiavini, F Niero, M Biasin, P Bonfanti, E D Ricci, D Trabattoni and M Clerici. Atherosclerosis is associated with multiple pathogenic mechanisms in HIV-infected antiretroviral-naïve or treated individuals. *AIDS* 2012, 26:000-000.
40. Barakat MG, Arora RR Coronary Artery Disease in the Human Immunodeficiency Virus Seropositive Population. *Am J Ther.* 2016 Jan-Feb;23(1):e224-31.
41. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ.* 2009;338:a3172.
42. Kirk JB, Goetz MB. Human immunodeficiency virus in an aging population, a complication of success. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(11):2129-2138.
43. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clin Infect Dis.* 2007;45(12):1593-1601.
44. Beltrán LM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egado J, García-Puig J, Moreno JA. Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vasc Health Risk Manag.* 2015; 11: 35-48. Published online 2015 Jan 6.
45. Pereyra F1, Lo J, Triant VA, Wei J, Buzon MJ, Fitch KV, Hwang J, Campbell JH, Burdo TH, Williams KC, Abbara S, Grinspoon SK Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS.* 2012 Nov 28;26(18):2409-2412.
46. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, De Wit S, Monforte AD, Kirk O, Fontas E, Sabin C, Phillips A, Lundgren J, Law MO; D:A:D study group. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Jan;23(2):214-223.
47. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 Feb 12;117(6):743-753.
48. Ascaso JF, Romero P, Real J et al. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001;117:530-533.
49. American Diabetic Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2017 Jan; 40 (Supplement 1): S1-S2.
50. Kristina I. Rother, M.D. Diabetes Treatment — Bridging the Divide. *N Engl J Med* 2007;356:1499-1501.
51. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1999; 14: 273-294.
52. Ruige JB et al. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 07:996-1001.

53. Grundy SM, Brewer BH, Cleeman JI et al. American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute: definition of metabolic Syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
54. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R et al. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1979; 237: E214-E223
55. Bonora E, Tarcher G, Alberiche M et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
56. Tritos NA, Mantzoros CS. 1998 Syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 3025-3030.
57. Rabasa-Lhoret R, Bastard JP, Jan V et al. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4917-4923.
58. Jones C, Wilson I, Greenberg A, et al. Insulin Resistance in HIV-Infected men and women in the nutrition for Healthy Living Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:202-211.
59. Brown TT, Cole SR, Li X et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005;165:1179-1184.
60. Palacios R, Merchante N, Macías J et al. Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naïve HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11:529-535.
61. Bitnun A, Sochett E, Dick P, et al. Insulin sensitivity and  $\beta$ - cell function in protease inhibitor-treated and -naïve human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 168-174.
62. Brown T, Li X, Cole S, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the multicenter AID cohort Study. *AIDS* 2005;19:1375-1383.
63. Carr A, Smaras K, Thorisdottir A et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-2099.
64. Haugaard SB, Andersen O, Dela F et al. Defective glucose and lipid metabolism in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy involve liver, muscle and pancreatic-cells. *Eur J Endocrinol* 2005;152:103-112.
65. GanSK, Samaras K, Thompson CH et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes* 2002;51:3163-3169.
66. Walli R, erford O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired glucose tolerance in HIV-1 infected adults. *AIDS* 1998;12:F167-F173.
67. The Data Collection on Adverse Event of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV- infected patients- *Diabetes Care* 2008;31:1224-1229.
68. Behrens G et al. Impaired glucose tolerance beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with PI's. *AIDS* 1999;13:F63-F70.

69. Woerle HJ, Mariuz RR, Meyr C et al. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes* 2003;52:918-925.
70. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000;50:20251-20252.
71. Noor MA, Senevirtane T, Aeeka FT, et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS* 2002;16:F1-F8.
72. Carr A, Samaras K, Chisholm D. Pathogenesis of HIV-1 proteaseinhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;352:1881-1883.
73. Lenhard J et al. HIV PI block adipogenesis and increase lipolysis in vitro. *Antiviral Res* 2000;47:121-129.
74. Mallon P et al. Buffalo hump seen in HIV-associated lipodystrophy is associated with hyperinsulinemia but not dyslipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:156-162.
75. Mallon P et al. Prospective evaluation of effects of ART on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003;17:971-979.
76. Tien PC, Schneider MF, Cole SR et al. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS* 2007;21:1739-1745.
77. Shlay JC, Visnegarwala F, Bartsch G et al. Body composition and metabolic changes in antirretroviral-naive patients randomized to Didanosina and stavudine vs abacavir and lamivudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:147-155.
78. Brown TT et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2005;19:1375-1383.
79. Blümer R, Van Vonderen M, Sutinen J et al. Zidovudine/Lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:227-236.
80. Lo JC, Kazemi M, Hsue P et al. The relationship between nucleoside analogue treatment duration, insulin resistance, and fasting arterialized lactate level in patients with HIV infection. *CID* 2005;41:1335-1340.
81. Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E1666-E1673.
82. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:547-566.
83. Matsuzawa YM, Funahashi T, Kihara S & Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Medicine* 2004;24:29-34.
84. Ledru E, Christeff N, Patey O et al. Alteration of tumor necrosis factor-alpha T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000;95:3191-3198.
85. Kannisto K et al. Expression of adipogenic transcription factors, PPAR-gamma co-activator 1, IL-6 and CD45 in subcutaneous adipose tissue in lipodystrophy associated with HAART. *AIDS* 2003;17:1753-1762.
86. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 86:1930-1935.

87. Addy Jc, Chaisson RE, Moore RD. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in HIV-infected patients treated with HAART. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:627-636.
88. Tong Q et al. Regulation of adiponectin in HIV-infected patients: relationship to body composition and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1559-1564.
89. Hofer U, Speck RF. Disturbance of the gut-associated lymphoid tissue is associated with disease progression in chronic HIV infection. *Semin Immunopathol.* 2009;31:257-266.
90. Wolochow H, Hildebrand GJ, Lammanna C. Translocation of microorganism across the intestinal wall in rats: effect of microbial size and concentration. *J Infect Dis* 1966;116:523-528.
91. Mainous MR, Deitch EA. Bacterial translocation and its potential role in the pathogenesis of multiple organ failure. *J Intensive Care Med* 1992;7:101-107.
92. Reus S, Portilla J, Sánchez-Payá J, Giner L, Francés R, Such J, et al. Low-level HIV viremia is associated with microbial translocation and inflammation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62:129-134.
93. Such J, Frances R, Muñoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology.* 2002;36:135-141.
94. El Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4 count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283-2296.
95. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis.* 2011 Mar 15;203:780-790.
96. Troseid M, Lind A, Nowak P et al.: Circulating levels of HMGB1 are correlated strongly with MD2 in HIV infection. Possible implication for TLR4-signalling and chronic immune activation. *Innate Immun* 2013;19:290-297.
97. Bentwich Z. Bacterial translocation: A useful biomarker for immune activation and disease progression. *AIDS.* 2011;25:1439-1441.
98. Brechley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Bacterial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* 2006;12:1365-1371.
99. Reus S, et al. Inflammation and microbial translocation in treatment-controlled HIV patients. *Antivir Ther* 2013; 18(6):837-848.
100. Reus S et al. Asociación entre marcadores inflamatorios y traslocación bacteriana en pacientes con infección VIH en tratamiento antirretroviral. *Med Clin (Barc).* 2014 Jan 21;142(2):47-52.
101. Lee PI, Ciccone EJ, Read SW et al. Evidence of translocation of bacterial products in patients with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Infect Dis* 2009;199:1664-1970.
102. Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5:498-503.
103. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, Sieg SF, Haley K, Rodríguez B, et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J Infect Dis.* 2009;199:1177-1185.
104. Dandekar S, George MD, Bamler AJ. Th17 cells, HIV and the gut mucosal barrier. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5:173-178.
105. Piconi S, Parisotto S, Rizzardini G, Passerini S, Meraviglia P, Schiavini M, et al. Atherosclerosis is associated with multiple pathogenic mechanisms in HIV-infected

- antiretroviral-naïve or treated individuals. *AIDS*. 2013;27:381-389.
106. Troseid M, Nowak P, Nystrom J, Lidkvist A, Abdurahman S, Sonnerborg A. Elevated plasma levels of lipopolysaccharide and high mobility group box-1 protein are associated with high viral load in HIV-1 infection: Reduction by 2-year antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010;24:1733-1737.
107. Vesterbacka J, et al. Kinetics of microbial translocation markers in patients on efavirenz or lopinavir/r based antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2013;8(1):e55038.
108. Subramanian S, et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*. 2012 Jul 25;308(4):379-386.
109. A Leon, L Leal, B Torres, C Lucero, A Inciarte, M Arnedo, M Plana, J Vila, JM Gatell and F Garcia. VIP para el análisis estadístico Association of microbial translocation biomarkers with clinical outcome in controllers HIV-infected patients. *AIDS* 2015, 29:675-681.
110. Nowroozalizadeh S, Mansson F, da Silva Z, Repits J, Dabo B, Pereira C, et al. Bacterial translocation correlates with the severity of both HIV-1 and HIV-2 infections. *J Infect Dis*. 2010;201:1150-1154.
111. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, Block TM, Mehta A, Long R, et al. Human immunodeficiency virus-related bacterial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterol*. 2008;135:226-233.
112. Duprez DA, J Neuhaus, L H Kuller, R Tracy, W Belloso, S de Wit, F Dummond, H C Lane, B Ledergerber, J Lundgren, D Nixon, N I Paton, R J Prineas, J D Neaton for the INSIGHT SMART Study group. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PloS One* 2012;7:e44454.
113. Benjamin LA, Bryer A, Emsley HC, Khoo S, Solomon T, Connor MD. HIV infection and stroke: Current perspectives and future directions. *Lancet Neurol*. 2012;11:878-890.
114. Marchetti G, Cozzi-Lepri A, Merlini E, Bellistri GM, Catagna A, Galli M, et al. "Bacterial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4 cell count". *AIDS*. 2011;25:1385-1394.
115. Kuller LH<sup>1</sup>, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, Ledergerber B, Lundgren J, Neuhaus J, Nixon D, Paton NI, Neaton JD; INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008 Oct 21;5(10):e203.
116. El-Sadr WM et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2283-2296.
117. Béténé A Dooko C, De Wit S, Neuhaus J, Palfreeman A, Pepe R, Pankow JS, Neaton JD; INSIGHT SMART; ESPRIT Study Groups. Interleukin-6, high sensitivity C-reactive protein, and the development of type 2 diabetes among HIV-positive patients taking antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Dec 15;67(5):538-546.
118. Trøseid M, Manner IW, Pedersen KK, Haissman JM, Kvale D, Nielsen SD. Microbial translocation and cardiometabolic risk factors in HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014 Jun;30(6):514-522.
119. Moreno O, Portilla J, Escoín C, Alfayate R, Reus R, Merino E, Boix V, Bernabeu A, Giner L, Mauri M, Sánchez-Payá J and Picó A. Impact of vitamin D insufficiency on insulin homeostasis and beta cell function in nondiabetic male HIV-infected patient. *HIV Medicine* 2013;14:540-548.
120. Frances R, González-Navajas JM, Zapater P, et al. Translocation of bacterial DNA from Gram positive microorganism is associated with a species-specific inflammatory

- response in serum and ascitic fluid of patients with cirrhosis. *Clin Exp Immunol.* 2007;150:230-237.
121. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, Tierney C, Jahed NC, Melbourne K, Ha B, Brown TT, Bloom A, Fedarko N, Daar ES. Associations of inflammatory markers with AIDS and non-AIDS clinical events after initiation of antiretroviral therapy: AIDS clinical trials group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 Feb 1;65(2):167-174.
122. Reid, M, Ma, YF, Scherzer, R, Price, JC , French, AL, Plankey, MW, Grunfeld, C, Tien, PC Higher CD163 levels are associated with insulin resistance in hepatitis C virus-infected and HIV-infected adults AIDS. 2017 Jan 28;31(3):385-393.
123. Conley LJ, Bush TJ, Rupert AW, Sereti I, Patel P, Brooks JT, Baker JV; SUN (Study to Understand the Natural History of HIV/AIDS in the Era of Effective Therapy) Investigators. Obesity is associated with greater inflammation and monocyte activation among HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy. *AIDS.* 2015 Oct 23;29(16):2201-2207.
124. Cassol E, Misra V, Holman A, Kamat A, Morgello S, Gabuzda D. Plasma metabolomics identifies lipid abnormalities linked to markers of inflammation, microbial translocation, and hepatic function in HIV patients receiving protease inhibitors. *BMC Infect Dis.* 2013 May 4;13:203.
125. Worm SW, Sabin CA, Reiss P, El-Sadr W, Monforte Ad, Pradier C, Thiebaut R, Law M, Rickenbach M, De Wit S, Lundgren JD, Friis-Møller N. Presence of the metabolic syndrome is not a better predictor of cardiovascular disease than the sum of its components in HIV-infected individuals: data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care.* 2009 Mar;32(3):474-480.
126. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte Ad, El-Sadr W, Thiébaud R, De Wit S, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD, DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007 Apr 26; 356(17):1723-1735.
127. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, Bernasconi E, Cavassini M, Hirschel B, Battegay M, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2006 Sep;7(6):404-410.
128. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(3):268-273.
129. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, El-Sadr W, Fontas E, Worm S, Kirk O, Phillips A, Sabin CA, Lundgren JD, Law MG; DAD study group. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010 Oct;17(5):491-501.
130. Althoff K, Palella F, Gebo K, Gange S, Rabkin C, Thorne J, Horberg M, Klein D, Kitahata M, Moore R. Impact of smoking, hypertension and cholesterol on myocardial infarction in HIV+ adults. CROI 2017 February 13-16, 2017 Seattle, Washington. Abstract Number: 130.
131. Reus S, León R, López N, Portilla I, Sánchez-Payá J, Giner L, Boix V, Merino E, Torrús D, Moreno O, Portilla J. Unexpected high prevalence of subclinical atherosclerosis in low Framingham risk HIV-infected patients with viral suppression. Role of inflammation. In press.
132. Duprez DA, Kuller LH, Tracy R, Otvos J, Cooper DA, Hoy J, Neuhaus J, Paton NI, Friis-

- Moller N, Lampe F, Liappis AP, Neaton JD, INSIGHT SMART Study Group. Lipoprotein particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection. *Atherosclerosis*. 2009 Dec; 207(2):524-529.
133. Triant VA<sup>1</sup>, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jul;92(7):2506-2512.
134. Klein DB, Leyden WA, Xu L, Chao CR, Horberg MA, Towner WJ, Hurley LB, Marcus JL, Quesenberry CP Jr, Silverberg MJ. Declining relative risk for myocardial infarction among HIV-positive compared with HIV-negative individuals with access to care. *Clin Infect Dis*. 2015 Apr 15;60(8):1278-1280.
135. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Chow FC, Horberg MA, Hurley LB, Klein DB, Quesenberry CP Jr, Towner WJ, Silverberg MJ. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS*. 2014 Aug 24;28(13):1911-1919.
136. Longenecker CT, Sullivan C and Baker JV. Immune Activation and Cardiovascular Disease in Chronic HIV Infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Mar; 11(2): 216–225.
137. Lo J, Abbara S, Shturman L, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS*. 2010;24:243–253.
138. Freiberg MS<sup>1</sup>, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, Butt AA, Bidwell Goetz M, Leaf D, Oursler KA, Rimland D, Rodriguez Barradas M, Brown S, Gibert C, McGinnis K, Crothers K, Sico J, Crane H, Warner A, Gottlieb S, Gottdiener J, Tracy RP, Budoff M, Watson C, Armah KA, Doebler D, Bryant K, Justice AC. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 22;173(8):614-622.
139. Tseng ZH<sup>1</sup>, Secemsky EA, Dowdy D, Vittinghoff E, Moyers B, Wong JK, Havlir DV, Hsue PY. Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 22;59(21):1891-1896.
140. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dubé MP, Lipshultz SE, Hsue PY, Squires K, Schambelan M, Wilson PW, Yarasheski KE, Hadigan CM, Stein JH, Eckel RH. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008 Jul 8;118(2):198-210.
141. Silverberg MJ<sup>1</sup>, Chao C, Leyden WA, Xu L, Tang B, Horberg MA, Klein D, Quesenberry CP Jr, Towner WJ, Abrams DI. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009 Nov 13;23(17):2337-2345.
142. Triant VA<sup>1</sup>, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3499-3504.
143. Arnsten JH<sup>1</sup>, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS*. 2007 Mar 12;21(5):617-623.
144. Odden MC<sup>1</sup>, Scherzer R, Bacchetti P, Szczech LA, Sidney S, Grunfeld C, Shlipak MG. Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study. *Arch Intern Med*. 2007 Nov 12;167(20):2213-2219.
145. Choi AI<sup>1</sup>, Shlipak MG, Hunt PW, Martin JN, Deeks SG. HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009 Oct 23;23(16):2143-2149.
146. McCutchan JA<sup>1</sup>, Wu JW, Robertson K, Koletar SL, Ellis RJ, Cohn S, Taylor M, Woods S, Heaton R, Currier J, Williams PL. HIV suppression by HAART preserves cognitive

- function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS*. 2007 May 31;21(9):1109-1117.
147. Desquilbet L1, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, Margolick JB; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Nov;62(11):1279-1286.
148. Ryom L, Lundgren JD, Ross M, Kirk O, Law M, Morlat P, Fontas E, Smit C, Fux CA, Hatleberg CI, de Wit S, Sabin CA, Mocroft A; D:A:D Study Group. Renal Impairment and Cardiovascular Disease in HIV-Positive Individuals: The D:A:D Study. *J Infect Dis*. 2016 Oct 15;214(8):1212-1220.
149. Manner I, Baekken M, Kvale D, et al. Markers of microbial translocation predict hypertension in HIV-infected individuals. *HIV Med* 2013;14:354-361.
150. Silvestri G, Sodora DL, Koup RA et al. Nonpathogenic SIV infection of sooty mangabeys is characterized by limited bystander immunopathology despite chronic high-level viremia. *Immunity* 2003 Mar;18(3):441-452.
151. Nordell AD, McKenna M, Borges AH et al. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. *J Am Heart Assoc*. 2014 May 28;3(3):e000844.
152. Borges A, O'Connor J, Phillips A, Neaton J, Grund B, Neuhaus J, Vjecha M, Calmy A, Koelsch K, Lundgren J. IL-6 Is a Stronger Predictor of Clinical Events Than hsCRP or D-Dimer in HIV Disease. CROI 2015. February 23-26, 2015. Seattle, Washington. Abstract Number: 761.
153. Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis HN, Currier JS. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2012 Nov 15; 206(10):1558-1567.
154. Stein JH, Brown TT, Ribaldo HJ et al. Ultrasonographic measures of cardiovascular disease risk in antiretroviral treatment-naive individuals with HIV infection. *AIDS* 2013 Mar 27;27(6):929-937.
155. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Schouten J, Mickelberg K, Li Y, Hodis HN; ACTG 5078 Study Team. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS*. 2005 Jun 10;19(9):927-933.
156. Webel AR, Sattar A, Funderburg NT, Kinley B, Longenecker CT, Labbato D, Alam SK, McComsey GA. Alcohol and dietary factors associate with gut integrity and inflammation in HIV-infected adults. *HIV Med*. 2017 Jul;18(6):402-411.
157. Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Nov;5(6):498-503.
158. Jason V. Baker and Daniel Duprez. Biomarkers and HIV-Associated Cardiovascular Disease. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Nov; 5(6): 511-516.
159. Neuhaus J, Jacobs D, Baker J, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, Kuller L, Pett S, Ristola M, Ross M, Shlipak M, Tracy R and Neaton J for the INSIGHT, SMART, MESA and CARDIA Research Groups. *J Infect Dis*, 2010 June 15;201(12):1788-1795.
160. Wada NI, Jacobson LP, Margolick JB, Breen EC, Macatangay B, Penugonda S, Martínez-Maza O, Bream JH. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. *AIDS*. 2015 Feb 20;29(4):463-471.
161. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, and Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet Lond Engl*. 1998 Mar;vol 351, no 9106:871-875.

162. Caron M, Auclair M, Vissian A, Vigoroux C, and Capeau J. Contribution of mitochondrial dysfunction and oxidative stress to cellular premature senescence induced by entretroviral thymidine analogues. *Antivir Ther* 2008;vol 13, no 1:27-38.
163. McComsey et al. Effect of reducing the dose of stavudine on body composition, bone density, and markers of mitochondrial toxicity in HIV-infected subjects: a randomized controlled study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008 Apr; vol 46, no8:1290-1296.
164. Moreno O, Giner L, Reus S, Boix V, Alfayate R, Francés R, Merino E, Picó A, Portilla J. Impact of circulating bacterial DNA in long-term glucose homeostasis in non-diabetic patients with HIV infection: retrospective cohort study. In press.
165. Lene Ryom et al. Association Between Cardiovascular Disease & Contemporarily Used Protease Inhibitors. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 13-16, 2017, Seattle. Abstract 128LB.
166. Chow D, Shikuma C, Ritchings C, Guo M, Rosenblatt L. Atazanavir and Cardiovascular Risk Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Systematic Review. *Infect Dis Ther.* 2016 Dec;5(4):473-489. Epub 2016 Sep 27.







**ANEXO I:**  
**Análisis de varianzas para datos repetidos**  
**en el tiempo**



## ANEXO I

### **Análisis de varianzas para datos repetidos en el tiempo para una muestra de 57 pacientes seguidos durante 8 años**

Analizamos las varianzas de las glucemias determinadas anualmente a lo largo de 8 años en el grupo de 57 pacientes (**Tabla 17**).

Destacar que la glucosa aumenta entre basal y final en el grupo que tiene sobrepeso frente al que no lo tiene (incremento de 3,6mg/dL vs -8,1mg/dL,  $P_2 = 0,000$ ), de ahí el efecto del tiempo. Por otro lado, también se observan diferencias en función del IMC en cada momento y entre grupos con el tiempo, de ahí el efecto de la variable (incremento de 1,2mg/dL vs 12,9mg/dL,  $P_1 = 0,008$ ) y de la combinación de ambos efectos ( $P_3 = 0,003$ , variable y tiempo).

Por otra parte, la glucemia en ayunas disminuye entre basal y final en los pacientes que reciben un TAR, ya sea basado en IP o en NNRTI, ( $P_2 = 0,000$ ) y también se observa una disminución entre los que reciben un IP o un NNRTI frente a los que no, ( $P_1 = 0,011$ ) pero véase que los pacientes que no reciben un IP es porque están en el grupo de NNRTI, y viceversa. La diferencia entre grupos con el tiempo no resulta significativa ( $P_3 = 0,112$ ).

En la **Tabla 18** se describe el efecto de las variables estudiadas frente al valor absoluto del HOMA y en ningún caso existe significación estadística para ninguna de las variables, tampoco para el efecto del tiempo (8 años) ni para la combinación de ambos.

En la **Tabla 19** se describe el cambio de la HbA1c a lo largo de 8 años de seguimiento. Se ha encontrado significación estadística en el aumento de la Hb1Ac con la glucosa basal alterada ( $4,7 \pm 0,4$  vs  $5,5 \pm 0,4$ ,  $p = 0,003$ ) y el sobrepeso ( $4,7 \pm 0,3$  vs  $5,5 \pm 0,4$ ,  $p = 0,004$ ), relacionado con el tiempo y la variable, GBA y sobrepeso, pero no con la combinación de ambos.

**Tabla 17. Análisis de varianzas repetidas en el tiempo para una muestra de 57 pacientes seguidos durante 8 años**

Variable		Glucosa basal	Glucosa año 8	P1*	P2 †	P3 ‡
DNAr	Sí	92,8 ±5,6	90,7±16,7	0,609	<b>0,000</b>	0,851
	No	97,6 ±9,6	93,2 ±15,1			
PCRus ≥0,1 mg/dL	Sí	97,2 ±9,8	94,2 ±14,8	0,815	<b>0,000</b>	0,109
	No	95,9 ±5,5	84 ±15,7			
TAR basado en IP	Sí	<b>93,1 ±7,5</b>	<b>90,1 ±14,2</b>	<b>0,011</b>	<b>0,000</b>	0,112
	No	<b>100,9 ±9,5</b>	<b>95,6 ±15,8</b>			
TAR basado en NNRTI	Sí	<b>100,9 ±9,5</b>	<b>95,6 ±15,8</b>	<b>0,011</b>	<b>0,000</b>	0,112
	No	<b>93,1 ±7,5</b>	<b>90,1 ±14,2</b>			
Triglicéridos ≥150mg/dL	Sí	98,1 ±10,6	94,1 ±17,2	0,668	<b>0,000</b>	0,850
	No	95,7 ±7,4	91,4 ±12,1			
Colesterol ≥200 mg/dL	Sí	96,9 ±10,7	95,3 ±17,8	0,752	<b>0,000</b>	0,497
	No	97,3 ±8,3	90,9 ±12,4			
Etilismo	Sí	97,7 ±11,1	91,22 ±16,7	0,768	<b>0,000</b>	0,508
	No	96,5 ±7,6	94,43 ±13,7			
CDC - C	Sí	99,3 ±14,2	97,9 ±22,5	0,101	<b>0,000</b>	0,963
	No	96,5 ±7,7	91,6 ±12,5			
Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	97,5 ±10	94,9 ±15,5	0,071	<b>0,000</b>	0,288
	No	96,5 ±8,7	90,2 ±14,4			
CD4 < 465/mm <sup>3</sup>	Sí	98,6 ±10,3	91,8 ±16,2	0,810	<b>0,000</b>	0,366
	No	95,4 ±8,1	94,2 ±14,1			
IMC ≥25 sobrepeso	Sí	<b>98,3 ±10,1</b>	<b>101,9 ±15,9</b>	<b>0,008</b>	<b>0,000</b>	<b>0,003</b>
	No	<b>97,1 ±9</b>	<b>89 ±13,3</b>			

\* P1: significación para la relación entre los cambios de glucemia y la variable

† P2: significación entre los cambios de la glucemia y el tiempo

‡ P3: significación para la interacción entre la variable en estudio y el tiempo

**Tabla 18. Análisis de varianzas en basal y final para una muestra de 57 pacientes seguidos durante 8 años**

Variable		HOMA basal	HOMA año 8	P1*	P2 †	P3 ‡
DNAr	Sí	1,7 ±0,9	4,1 ±4,7	0,784	0,350	0,668
	No	2,9 ±5,6	3,9 ±7,2			
PCRus ≥0,1 mg/dL	Sí	2,9 ±5,7	4,3 ±7,4	0,283	0,788	0,616
	No	1,8 ±0,4	1,4 ±0,8			
TAR basado en IP	Sí	2,3 ±1,2	2,9 ±2,9	0,129	0,230	0,765
	No	3,2 ±6,0	4,4 ±7,9			
TAR basado en NNRTI	Sí	3,3 ±6,2	4,6 ±8,2	0,100	0,217	0,648
	No	2,3 ±1,2	2,9 ±2,8			
Triglicéridos ≥150mg/dL	Sí	3,6 ±7,0	4,6 ±9,0	0,179	0,332	0,881
	No	1,7 ±0,9	3,1 ±2,7			
Colesterol ≥200 mg/dL	Sí	3,6 ±7,8	4,8 ±10	0,232	0,336	0,937
	No	2,2 ±1,3	3,2 ±2,6			
Glucosa ≥100 mg/dL	Sí	2,8 ±1,6	6,3 ±11,5	0,186	0,157	0,148
	No	2,8 ±6,5	2,8 ±2,5			
Etilismo	Sí	2,2 ±1,3	2,6 ±2,0	0,115	0,341	0,562
	No	3,4 ±7,3	5,3 ±9,5			
CDC - C	Sí	2,1 ±1,5	4,5 ±3,8	0,982	0,293	0,635
	No	3,0 ±6,0	3,8 ±7,6			
Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	3,5 ±6,9	3,5 ±2,8	0,864	0,244	0,210
	No	1,9 ±1,0	4,6 ±10,4			
CD4 < 465/mm <sup>3</sup>	Sí	3,5 ±7,3	4,7 ±9,5	0,234	0,337	0,966
	No	2,1 ±1,2	3,2 ±2,5			
IMC ≥25 sobrepeso	Sí	5,0 ±9,2	4,6 ±2,8	0,109	0,591	0,377
	No	1,7 ±0,9	3,5 ±8,4			

\* P1: significación para la relación entre los cambios de HOMA y la variable

† P2: significación entre los cambios de la HOMA y el tiempo

‡ P3: significación para la interacción entre la variable en estudio y el tiempo

**Tabla 19. Análisis de varianzas en basal y final para una muestra de 56 pacientes seguidos durante 8 años**

Variable		Hb1Ac basal	Hb1Ac año 8	N	P1*	P2 †	P3 ‡																																																																																																																																
DNAr	Sí	3,9 ±0,6	5,4 ±0,6	6	0,238	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>																																																																																																																																
	No	4,5 ±0,4	5,3 ±0,3	50				PCRus ≥0,1 mg/dL	Sí	4,4 ±0,5	5,4 ±0,4	50	0,984	<b>0,000</b>	0,380	No	4,5 ±0,2	5,2 ±0,2	6	TAR basado en IP	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,4	26	0,138	<b>0,000</b>	0,510	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	29	TAR basado en NNRTI	Sí	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	29	0,138	<b>0,000</b>	0,510	No	4,3 ±0,5	5,3 ±0,4	26	Triglicéridos ≥150mg/dL	Sí	4,5 ±0,4	5,3 ±0,4	32	0,211	<b>0,000</b>	<b>0,028</b>	No	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	24	Colesterol ≥200 mg/dL	Sí	4,5 ±0,4	5,3 ±0,4	26	0,577	<b>0,000</b>	0,335	No	4,4 ±0,5	5,3 ±0,3	30	Glucosa ≥100 mg/dL	Sí	<b>4,7 ±0,4</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	19	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	0,113	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,4</b>	37	Etilismo	Sí	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	26	0,892	<b>0,000</b>	0,959	No	4,4 ±0,5	5,4 ±0,4	30	CDC - C	Sí	4,3 ±0,6	5,6 ±0,4	11	0,540	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	No	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	45	Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	4,4 ±0,4	5,4 ±0,4	33	0,755	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>	No	4,5 ±0,5	5,3 ±0,4	23	CD4 < 465/mm <sup>3</sup>	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	29	0,208	<b>0,000</b>	0,222	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	27	IMC ≥25 sobrepeso	Sí	<b>4,7 ±0,3</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	18	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	0,508
PCRus ≥0,1 mg/dL	Sí	4,4 ±0,5	5,4 ±0,4	50	0,984	<b>0,000</b>	0,380																																																																																																																																
	No	4,5 ±0,2	5,2 ±0,2	6				TAR basado en IP	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,4	26	0,138	<b>0,000</b>	0,510	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	29	TAR basado en NNRTI	Sí	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	29	0,138	<b>0,000</b>	0,510	No	4,3 ±0,5	5,3 ±0,4	26	Triglicéridos ≥150mg/dL	Sí	4,5 ±0,4	5,3 ±0,4	32	0,211	<b>0,000</b>	<b>0,028</b>	No	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	24	Colesterol ≥200 mg/dL	Sí	4,5 ±0,4	5,3 ±0,4	26	0,577	<b>0,000</b>	0,335	No	4,4 ±0,5	5,3 ±0,3	30	Glucosa ≥100 mg/dL	Sí	<b>4,7 ±0,4</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	19	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	0,113	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,4</b>	37	Etilismo	Sí	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	26	0,892	<b>0,000</b>	0,959	No	4,4 ±0,5	5,4 ±0,4	30	CDC - C	Sí	4,3 ±0,6	5,6 ±0,4	11	0,540	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	No	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	45	Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	4,4 ±0,4	5,4 ±0,4	33	0,755	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>	No	4,5 ±0,5	5,3 ±0,4	23	CD4 < 465/mm <sup>3</sup>	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	29	0,208	<b>0,000</b>	0,222	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	27	IMC ≥25 sobrepeso	Sí	<b>4,7 ±0,3</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	18	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	0,508	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,3</b>	37								
TAR basado en IP	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,4	26	0,138	<b>0,000</b>	0,510																																																																																																																																
	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	29				TAR basado en NNRTI	Sí	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	29	0,138	<b>0,000</b>	0,510	No	4,3 ±0,5	5,3 ±0,4	26	Triglicéridos ≥150mg/dL	Sí	4,5 ±0,4	5,3 ±0,4	32	0,211	<b>0,000</b>	<b>0,028</b>	No	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	24	Colesterol ≥200 mg/dL	Sí	4,5 ±0,4	5,3 ±0,4	26	0,577	<b>0,000</b>	0,335	No	4,4 ±0,5	5,3 ±0,3	30	Glucosa ≥100 mg/dL	Sí	<b>4,7 ±0,4</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	19	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	0,113	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,4</b>	37	Etilismo	Sí	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	26	0,892	<b>0,000</b>	0,959	No	4,4 ±0,5	5,4 ±0,4	30	CDC - C	Sí	4,3 ±0,6	5,6 ±0,4	11	0,540	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	No	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	45	Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	4,4 ±0,4	5,4 ±0,4	33	0,755	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>	No	4,5 ±0,5	5,3 ±0,4	23	CD4 < 465/mm <sup>3</sup>	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	29	0,208	<b>0,000</b>	0,222	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	27	IMC ≥25 sobrepeso	Sí	<b>4,7 ±0,3</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	18	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	0,508	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,3</b>	37																				
TAR basado en NNRTI	Sí	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	29	0,138	<b>0,000</b>	0,510																																																																																																																																
	No	4,3 ±0,5	5,3 ±0,4	26				Triglicéridos ≥150mg/dL	Sí	4,5 ±0,4	5,3 ±0,4	32	0,211	<b>0,000</b>	<b>0,028</b>	No	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	24	Colesterol ≥200 mg/dL	Sí	4,5 ±0,4	5,3 ±0,4	26	0,577	<b>0,000</b>	0,335	No	4,4 ±0,5	5,3 ±0,3	30	Glucosa ≥100 mg/dL	Sí	<b>4,7 ±0,4</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	19	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	0,113	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,4</b>	37	Etilismo	Sí	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	26	0,892	<b>0,000</b>	0,959	No	4,4 ±0,5	5,4 ±0,4	30	CDC - C	Sí	4,3 ±0,6	5,6 ±0,4	11	0,540	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	No	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	45	Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	4,4 ±0,4	5,4 ±0,4	33	0,755	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>	No	4,5 ±0,5	5,3 ±0,4	23	CD4 < 465/mm <sup>3</sup>	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	29	0,208	<b>0,000</b>	0,222	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	27	IMC ≥25 sobrepeso	Sí	<b>4,7 ±0,3</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	18	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	0,508	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,3</b>	37																																
Triglicéridos ≥150mg/dL	Sí	4,5 ±0,4	5,3 ±0,4	32	0,211	<b>0,000</b>	<b>0,028</b>																																																																																																																																
	No	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	24				Colesterol ≥200 mg/dL	Sí	4,5 ±0,4	5,3 ±0,4	26	0,577	<b>0,000</b>	0,335	No	4,4 ±0,5	5,3 ±0,3	30	Glucosa ≥100 mg/dL	Sí	<b>4,7 ±0,4</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	19	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	0,113	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,4</b>	37	Etilismo	Sí	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	26	0,892	<b>0,000</b>	0,959	No	4,4 ±0,5	5,4 ±0,4	30	CDC - C	Sí	4,3 ±0,6	5,6 ±0,4	11	0,540	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	No	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	45	Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	4,4 ±0,4	5,4 ±0,4	33	0,755	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>	No	4,5 ±0,5	5,3 ±0,4	23	CD4 < 465/mm <sup>3</sup>	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	29	0,208	<b>0,000</b>	0,222	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	27	IMC ≥25 sobrepeso	Sí	<b>4,7 ±0,3</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	18	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	0,508	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,3</b>	37																																												
Colesterol ≥200 mg/dL	Sí	4,5 ±0,4	5,3 ±0,4	26	0,577	<b>0,000</b>	0,335																																																																																																																																
	No	4,4 ±0,5	5,3 ±0,3	30				Glucosa ≥100 mg/dL	Sí	<b>4,7 ±0,4</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	19	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	0,113	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,4</b>	37	Etilismo	Sí	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	26	0,892	<b>0,000</b>	0,959	No	4,4 ±0,5	5,4 ±0,4	30	CDC - C	Sí	4,3 ±0,6	5,6 ±0,4	11	0,540	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	No	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	45	Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	4,4 ±0,4	5,4 ±0,4	33	0,755	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>	No	4,5 ±0,5	5,3 ±0,4	23	CD4 < 465/mm <sup>3</sup>	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	29	0,208	<b>0,000</b>	0,222	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	27	IMC ≥25 sobrepeso	Sí	<b>4,7 ±0,3</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	18	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	0,508	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,3</b>	37																																																								
Glucosa ≥100 mg/dL	Sí	<b>4,7 ±0,4</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	19	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	0,113																																																																																																																																
	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,4</b>	37				Etilismo	Sí	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	26	0,892	<b>0,000</b>	0,959	No	4,4 ±0,5	5,4 ±0,4	30	CDC - C	Sí	4,3 ±0,6	5,6 ±0,4	11	0,540	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	No	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	45	Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	4,4 ±0,4	5,4 ±0,4	33	0,755	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>	No	4,5 ±0,5	5,3 ±0,4	23	CD4 < 465/mm <sup>3</sup>	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	29	0,208	<b>0,000</b>	0,222	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	27	IMC ≥25 sobrepeso	Sí	<b>4,7 ±0,3</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	18	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	0,508	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,3</b>	37																																																																				
Etilismo	Sí	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	26	0,892	<b>0,000</b>	0,959																																																																																																																																
	No	4,4 ±0,5	5,4 ±0,4	30				CDC - C	Sí	4,3 ±0,6	5,6 ±0,4	11	0,540	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	No	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	45	Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	4,4 ±0,4	5,4 ±0,4	33	0,755	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>	No	4,5 ±0,5	5,3 ±0,4	23	CD4 < 465/mm <sup>3</sup>	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	29	0,208	<b>0,000</b>	0,222	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	27	IMC ≥25 sobrepeso	Sí	<b>4,7 ±0,3</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	18	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	0,508	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,3</b>	37																																																																																
CDC - C	Sí	4,3 ±0,6	5,6 ±0,4	11	0,540	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>																																																																																																																																
	No	4,4 ±0,4	5,3 ±0,3	45				Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	4,4 ±0,4	5,4 ±0,4	33	0,755	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>	No	4,5 ±0,5	5,3 ±0,4	23	CD4 < 465/mm <sup>3</sup>	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	29	0,208	<b>0,000</b>	0,222	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	27	IMC ≥25 sobrepeso	Sí	<b>4,7 ±0,3</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	18	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	0,508	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,3</b>	37																																																																																												
Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	4,4 ±0,4	5,4 ±0,4	33	0,755	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>																																																																																																																																
	No	4,5 ±0,5	5,3 ±0,4	23				CD4 < 465/mm <sup>3</sup>	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	29	0,208	<b>0,000</b>	0,222	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	27	IMC ≥25 sobrepeso	Sí	<b>4,7 ±0,3</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	18	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	0,508	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,3</b>	37																																																																																																								
CD4 < 465/mm <sup>3</sup>	Sí	4,3 ±0,5	5,3 ±0,3	29	0,208	<b>0,000</b>	0,222																																																																																																																																
	No	4,5 ±0,3	5,4 ±0,4	27				IMC ≥25 sobrepeso	Sí	<b>4,7 ±0,3</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	18	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	0,508	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,3</b>	37																																																																																																																				
IMC ≥25 sobrepeso	Sí	<b>4,7 ±0,3</b>	<b>5,5 ±0,4</b>	18	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	0,508																																																																																																																																
	No	<b>4,3 ±0,4</b>	<b>5,3 ±0,3</b>	37																																																																																																																																			

\* P1: significación para la relación entre los cambios de HbA1c y la variable

† P2: significación entre los cambios de la HbA1c y el tiempo

‡ P3: significación para la interacción entre la variable en estudio y el tiempo

Analizamos también las varianzas del colesterol y los triglicéridos determinados anualmente a lo largo de 8 años en el grupo de 57 pacientes.

En la **Tabla 20** se describe la evolución del colesterol, es reseñable destacar la disminución de las cifras de colesterol total en relación con el tratamiento con estatinas y en función del tiempo recibiendo (descenso de 31,4mg/dL vs 13,3mg/dL, P1 y P2= 0,001) .

La disminución del colesterol es mayor en el grupo con hipertrigliceridemia, efecto de la combinación del tiempo y la variable (32,4mg/dL vs 7,8mg/dL, P3= 0,006).

En la **Tabla 21** se describe la evolución de los triglicéridos donde observamos la misma influencia del tratamiento hipolipemiente y del tiempo recibiendo.

Cabe destacar en este caso que la presencia de resistencia a la insulina determina un descenso menor de la hipertrigliceridemia a lo largo de los años (descenso de 35,2mg/dL vs 67,5mg/dL, P3= 0,001).

**Tabla 20. Análisis de varianzas repetidas en el tiempo para una muestra de 57 pacientes seguidos durante 8 años**

Variable		Colesterol basal	Colesterol año8	P1*	P2 †	P3 ‡
DNAr	Sí	195,5 ±39,9	181,3 ±45,5	0,612	<b>0,000</b>	0,962
	No	199,5 ±40,6	177,1 ±43,6			
PCRus ≥0,1 mg/dL	Sí	201,3 ±40,1	177,9 ±45,1	0,235	<b>0,000</b>	0,674
	No	183,7 ±40,6	174,6 ±31,4			
TAR basado en IP	Sí	203,3 ±34,7	179,3 ±39,1	0,606	<b>0,000</b>	0,779
	No	195,0 ±45,2	175,8 ±47,9			
TAR basado en NNRTI	Sí	195,0 ±45,2	175,8 ±47,9	0,606	<b>0,000</b>	0,779
	No	203,3 ±34,7	179,3 ±39,1			
Tratamiento estatinas durante el seguimiento	Sí	<b>215,4 ±32,0</b>	<b>184,0 ±52,4</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	0,104
	No	<b>184,4 ±41,7</b>	<b>171,7 ±33,3</b>			
Triglicéridos ≥150mg/dL	Sí	<b>213,2 ±31,7</b>	<b>180,8 ±45,8</b>	<b>0,028</b>	<b>0,000</b>	<b>0,006</b>
	No	<b>181,0 ±43,3</b>	<b>173,2 ±40,7</b>			
Etilismo	Sí	194,0 ±33,3	180,0 ±49,1	0,894	<b>0,000</b>	0,368
	No	203,7 ±45,7	175,3 ±38,4			
CDC - C	Sí	192,1 ±51,3	171,8 ±67,3	0,971	<b>0,000</b>	0,999
	No	201,0 ±37,2	179,0 ±35,5			
Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	202,6 ±39,6	173,2 ±45,2	0,833	<b>0,000</b>	0,603
	No	194,4 ±41,5	183,5 ±41,1			
CD4 <465/mm <sup>3</sup>	Sí	196,0 ±39,5	175,4 ±47,6	0,789	<b>0,000</b>	0,333
	No	202,6 ±41,45	179,9 ±39,1			
IMC ≥25 (sobrepeso)	Sí	206,7 ±44,1	168,8 ±42,5	0,988	<b>0,000</b>	0,257
	No	196,4 ±39,3	183,7 ±43,7			
Glucosa ≥100 mg/dL	Sí	194,5 ±33,7	181,9 ±54,9	0,857	<b>0,000</b>	0,386
	No	201,4 ±43,4	175,3 ±37,1			
HOMA-R ≥3,8	Sí	203,2 ±38,1	160,6 ±47,7	0,687	<b>0,000</b>	0,198
	No	198,7 ±40,8	179,1 ±43,2			

\* P1: significación para la relación entre los cambios de colesterol y la variable

† P2: significación entre los cambios de la colesterol y el tiempo

‡ P3: significación para la interacción entre la variable en estudio y el tiempo

**Tabla 21. Análisis de varianzas repetidas en el tiempo para una muestra de 57 pacientes seguidos durante 8 años**

Variable		Triglicéridos basal	Triglicéridos año 8	P1*	P2 †	P3 ‡
DNAr	Sí	148,5 ±48,4	122,7 ±42	0,415	0,179	0,843
	No	197,3 ±135,7	128,1 ±74,1			
PCRus ≥0,1 mg/dL	Sí	196,2 ±134,6	131,5 ±73,7	0,302	<b>0,095</b>	0,952
	No	163,7 ±92	99,1 ±41,7			
TAR basado en IP	Sí	216,5 ±162,4	114,8 ±51	0,446	<b>0,000</b>	0,331
	No	168,7 ±84,5	139,9 ±85,4			
TAR basado en NNRTI	Sí	168,7 ±84,5	139,9 ±85,4	0,446	<b>0,000</b>	0,331
	No	216,5 ±162,4	114,8 ±51			
Tratamiento hipolipemiente <sup>o</sup>	Sí	285,3 ±137,9	183 ±58,2	0,908	0,571	0,825
	No	185,2 ±127,9	123,3 ±70,7			
Tratamiento hipolipemiente <sup>o</sup> durante el seguimiento	Sí	<b>237,8 ±161,4</b>	<b>152,2 ±85,1</b>	<b>0,011</b>	<b>0,000</b>	0,356
	No	<b>151,1 ±74,4</b>	<b>105,3 ±47</b>			
Colesterol >200 mg/dL	Sí	237 ±165	130,6 ±69,3	0,194	<b>0,000</b>	0,459
	No	154,6 ±74,9	124,9 ±73,7			
Etilismo	Sí	217,9 ±170,2	130,1 ±82,2	0,224	<b>0,000</b>	0,114
	No	169,0 ±73,8	125,2 ±60,9			
CDC - C	Sí	133,8 ±51,2	140,2 ±81,7	0,326	<b>0,010</b>	0,289
	No	207,8 ±140,1	124,2 ±68,7			
Nadir <200 /mm <sup>3</sup>	Sí	201 ±107,5	137,8 ±83,8	0,411	<b>0,000</b>	0,602
	No	180 ±157,3	113,5 ±46,8			
CD4 <465 /mm <sup>3</sup>	Sí	155,8 ±68,9	121,4 ±65,9	0,076	<b>0,000</b>	0,120
	No	232,6 ±166,8	134,4 ±77,2			
IMC ≥25 (sobrepeso)	Sí	190,7 ±98	130,8 ±85,0	0,361	<b>0,000</b>	0,502
	No	195 ±144,7	127,1 ±65,5			
GBA ≥100 mg/dL	Sí	177 ±75	141 ±88,6	0,835	<b>0,000</b>	0,380
	No	199,8 ±150,4	120,8 ±60,8			
HOMA-R ≥3,8	Sí	<b>229,6 ±63,9</b>	<b>194,4 ±136,2</b>	<b>0,028</b>	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>
	No	<b>188,6 ±134,4</b>	<b>121,1 ±60,2</b>			

\* P1: significación para la relación entre los cambios de triglicéridos y la variable

† P2: significación entre los cambios de la triglicéridos y el tiempo

‡ P3: significación para la interacción entre la variable en estudio y el tiempo

<sup>o</sup> Tratamiento hipolipemiente (estatinas + fibratos)





**ANEXO II:**

**Estudio transversal del momento final**



## ANEXO II

### 9. Estudio transversal del momento final

#### 9.1 Estudio de asociación de otras variables (relacionadas con la infección VIH, TAR y riesgo vascular) con el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina al final del estudio

##### Estudio de los factores asociados a glucosa basal $\geq 100$ mg/dL

Siguiendo con el análisis trasversal, en la **Tabla 17** se muestran los datos más relevantes de la asociación de las variables relacionadas con el TAR y el riesgo vascular, con la glucosa basal alterada al final del estudio.

Destacar que la dislipemia (81% vs 52%,  $p=0,018$ ), un IMC mayor (media 26,4 vs 24,1,  $p=0,019$ ) y el TAR basado en NNRTI (62% vs 30%,  $p=0,007$ ), son más prevalentes en el grupo de pacientes con la glucosa alterada.

No hubo asociación estadísticamente significativa con los antecedentes de enfermedad cardiovascular, ni con ninguna de las otras variables relacionadas con la infección por VIH (nadir, linfocitos CD4, estadio CDC, años con TAR). Tampoco se observó para la edad y el sexo.

**Tabla 17. Estudio de la asociación de las variables relacionadas con el riesgo vascular y de las variables relacionadas con el TAR con la presencia de glucosa basal anormal (GBA>100mg/dL) al final del estudio (N=92)**

	2015		P
	GBA sí N= 21	GBA no N= 71	
<b>Variables relacionadas con el riesgo vascular</b>			
Dislipemia	17/21 (81,0)	37/71 (52,1)	<b>0,018</b>
HbA1c (%) ^	5,6 ±0,4	5,2 ±0,3	<b>&lt;0,001</b>
HOMA			
Mediana (p25-75)	4,4 (2,9 - 7,0)	2,0 (1,2 - 2,7)	<b>&lt;0,001</b>
HOMA-R (≥3,8)	12/21 (57,1)	9/68 (13,2)	<b>&lt;0,001</b>
IMC*, Kg/m <sup>2</sup>			
media ±SD	26,4 ±4,1	24,1 ±3,7	<b>0,019</b>
IMC >25 Kg/m <sup>2</sup>	13/21 (62)	28/68 (41,2)	0,096
Índice cintura/cadera	1 ±0,06	0,9 ±0,07	0,353
Antecedentes de ECV	3 (14,3)	3 (4,2)	0,130
Hipertensión arterial	4 (19)	10 (14,1)	0,730
<b>Variables relacionadas con el TAR</b>			
Años con TAR	12,8 ±3,3	12,9 ±5,0	0,916
TAR basado en IP	6/21 (28,6)	31/71 (43,7)	0,215
TAR basado en INI	2/21 (9,5)	19/71 (26,8)	0,140
TAR basado en INI (sin EVG/cobi)	2/21 (9,5)	16/71 (22,5)	0,228
TAR basado en NNRTI	13/21 (61,9)	21/71 (29,6)	<b>0,007</b>
Exposición a IP histórico	10/21 (47,6)	42/71 (59,2)	0,349
Exposición a INI histórico	5/21 (23,8)	32/71 (45,1)	0,081
<b>Otras variables</b>			
Edad (años)	51,4 ±9,8	50,5 ±8,9	0,683
Sexo (varón)	20 (95,2)	62 (87,3)	0,445
Coinfección por VHC	3 (14,3)	7 (9,9)	0,690
Nadir <200/mm <sup>3</sup>	14 (66,7)	39 (54,9)	0,227

Valores expresados como n/N (%), medianas (p25-75), media ±SD

^ Basal (N=22) y (N=44) y final (N=21) y (N=69)

\* Índice de masa corporal. Basal (N=22) y (N=48)

º Basal (N=19) y (N=40)

### **Estudio de los factores asociados con la resistencia a la insulina, medida por HOMA-R $\geq 3,8$**

En la **Tabla 18** se muestran los datos más relevantes de la asociación de las variables relacionadas con el TAR y el riesgo vascular con el HOMA-R  $\geq 3,8$  al final del estudio.

Destacar que un IMC mayor (media 26,8 vs 24,1,  $p=0,031$ ), antecedentes de enfermedad cardiovascular (19% vs 3%,  $p=0,026$ ) y coinfección por VHC (23,8% vs 5,9%,  $p=0,031$ ), son más prevalentes en el grupo de pacientes con HOMA-R  $\geq 3,8$ .

Se observa niveles más bajo de colesterol (media 158,5 vs 186,3 mg/dL,  $p=0,006$ ) y de nadir de CD4 (media de 128 vs 186/mm<sup>3</sup>,  $p=0,038$ ) en el grupo de pacientes con el HOMA-R alterado.

No hubo asociación estadísticamente significativa entre el HOMA-R  $\geq 3,8$  y el resto de las variables relacionadas con la infección por VIH (CD4, estadio CDC, años con TAR) ni con el consumo de tabaco y de alcohol. Tampoco se observó para la edad y el sexo.

**Tabla 18. Estudio de la asociación de las variables relacionadas con la infección por VIH y el riesgo vascular con la presencia de resistencia insulínica (HOMA-R  $\geq 3,8$ ) al final (N=89)**

	2015		
	HOMA-R $\geq 3,8$	HOMA-R $< 3,8$	P
	N= 21	N= 68	
<b>Variables relacionadas con el riesgo vascular</b>			
Dislipemia	14 (66,7)	39 (57,4)	0,447
HbA1c (%)	5,5 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,3	<b>0,011</b>
Glucosa (mg/dL)			
media $\pm$ SD	102,7 $\pm$ 16,4	87,8 $\pm$ 13,1	<b>&lt;0,001</b>
>100 mg/dL	12 (57,1)	9 (13,2)	<b>&lt;0,001</b>
IMC*, Kg/m <sup>2</sup>			
media $\pm$ SD	26,8 $\pm$ 4,8	24,1 $\pm$ 3,4	<b>0,031</b>
IMC >25 Kg/m <sup>2</sup>	13/20 (65)	28/66 (42,4)	0,077
Índice cintura/cadera	0,97 $\pm$ 0,07	0,94 $\pm$ 0,06	0,099
Antecedentes de ECV	4 (19)	2 (3)	<b>0,026</b>
Hipertensión arterial	6 (28,6)	8 (11,8)	0,087
<b>Variables relacionadas con el TAR</b>			
TAR basado en IP	7 (33,3)	30 (44,1)	0,381
TAR basado en INI	9 (42,9)	26 (38,2)	0,705
TAR basado en INI (sin EVG/cobi)	6 (28,6)	12 (17,6)	0,352
TAR basado en NNRTI	7 (33,3)	24 (35,3)	0,869
Exposición a IP histórico	11 (52,4)	41 (60,3)	0,520
Exposición a INI histórico	10 (47,6)	27 (39,7)	0,520
Años con TAR	13,7 $\pm$ 4,9	12,5 $\pm$ 4,5	0,344
<b>Otras variables</b>			
Edad (años)	49,9 $\pm$ 9,9	51 $\pm$ 8,9	0,643
Sexo (varón)	20 (95,2)	59 (86,8)	0,441
Coinfección por VHC	5/21 (23,8)	4/68 (5,9)	<b>0,031</b>
Nadir <200/mm <sup>3</sup>	128,1 $\pm$ 119,8	186,2 $\pm$ 104,6	<b>0,038</b>

\* Índice de masa corporal

Valores expresados como n/N (%), medianas (p25-75), media  $\pm$ SD

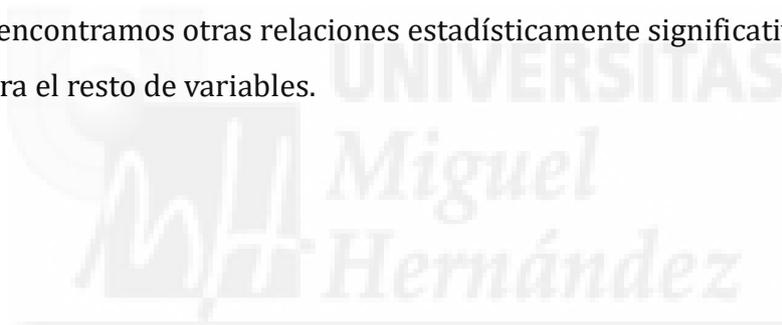
## **Estudio de los factores asociados con la prediabetes (Hb1Ac $\geq$ 5,7%) al final del estudio**

En la **Tabla 19** se muestran los datos más relevantes de la asociación de las variables relacionadas con el riesgo vascular y el TAR con la prediabetes.

En los pacientes con prediabetes son más frecuentes la dislipemia (84,6% vs 54,5%,  $p=0,042$ ), el sobrepeso (84,6% vs 40,5%,  $p=0,003$ ) y la edad avanzada (57,9 vs 49,5 años,  $p=0,002$ ).

En los pacientes con prediabetes es menos frecuente un TAR basado en inhibidores de la proteasa (15,4% vs 44,2%,  $p=0,050$ ).

No encontramos otras relaciones estadísticamente significativas con este análisis para el resto de variables.



**Tabla 19. Estudio de la asociación de las variables relacionadas con el riesgo vascular y el TAR en presencia de HbA1c  $\geq 5,7$  % al final del estudio (N=90)**

	2015		P
	HbA1c $\geq 5,7$ % N= 13	HbA1c $< 5,7$ % N= 77	
<b>Variables relacionadas con el riesgo vascular</b>			
Dislipemia	11 (84,6)	42 (54,5)	<b>0,042</b>
Glucosa >100 mg/dL	7 (53,8)	14 (18,2)	<b>0,010</b>
HOMA			
Mediana (P25-75)	3,4 (2,4 - 4,8)	2,2 (1,5 - 3,8)	0,063
HOMA-R $\geq 3,8$	4/13 (30,8)	17/75 (22,7)	0,501
IMC*, Kg/m <sup>2</sup>			
media $\pm$ SD	26,6 $\pm$ 3,1	24,3 $\pm$ 4,0	<b>0,052</b>
IMC >25 Kg/m <sup>2</sup>	11/13 (84,6)	30/74 (40,5)	<b>0,003</b>
Índice cintura/cadera	0,96 $\pm$ 0,06	0,95 $\pm$ 0,07	0,620
Antecedentes de ECV	2 (15,4)	4 (5,2)	0,207
Hipertensión arterial	3 (23,1)	11 (14,3)	0,419
<b>Variables relacionadas con el TAR</b>			
TAR basado en IP	2 (15,4)	34 (44,2)	<b>0,050</b>
TAR basado en INI	5 (38,5)	30 (39)	0,973
TAR basado en INI (sin EVG/cobi)	3 (23,1)	15 (19,5)	0,719
TAR basado en NNRTI	8 (61,5)	25 (32,5)	0,062
Exposición a IP historico	5 (38,5)	46 (59,7)	0,152
Exposición a INI historico	5 (38,5)	32 (41,6)	0,834
Años con TAR	12,1 $\pm$ 4,2	12,9 $\pm$ 4,7	0,557
<b>Otras variables</b>			
Edad (años)	57,9 $\pm$ 10,5	49,5 $\pm$ 8,2	<b>0,002</b>
Sexo (varón)	11 (84,6)	69 (89,6)	0,633
Coinfección por VHC	1 (7,7)	8 (10,4)	0,999
Nadir <200/mm <sup>3</sup>	8 (61,5)	44 (57,1)	0,805

\* Índice de masa corporal

Valores expresados como n/N (%), medianas (p25-75), media  $\pm$ SD

## **9.2 Estudio de la asociación de otras variables (relacionadas con la infección VIH, TAR y riesgo vascular) con el metabolismo lipídico al final del estudio**

### **Estudio de los factores asociados con la hipercolesterolemia (colesterol total basal $\geq 200$ mg/dL)**

La **Tabla 20** se muestran los datos más relevantes de la asociación de las variables relacionadas con el riesgo vascular, el TAR y el tratamiento hipolipemiente con la hipercolesterolemia.

En los pacientes con hipercolesterolemia es menos frecuente la resistencia insulínica (8,7% vs 28,8%,  $p=0,051$ ).

Los pacientes con hipercolesterolemia acumulan más años de exposición al TAR (14,6 vs 12,2 años,  $p=0,030$ ) y es menos frecuente que reciban un TAR basado en INI (8,3% vs 27,9%,  $p=0,049$ ).

Para el resto de variables no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 20. Estudio de la asociación de las variables relacionadas con el riesgo vascular, el TAR y el tratamiento hipolipemiante con la presencia de hipercolesterolemia al final del estudio (N=92)**

	2015		P
	Colesterol $\geq 200$ mg/dL	Colesterol $< 200$ mg/dL	
	N= 24	N= 68	
<b>VARIABLES RELACIONADAS CON EL RIESGO VASCULAR</b>			
HOMA	2,3 (2,0 - 3,2)	2,4 (1,3 - 4,0)	0,910
HOMA-R ( $\geq 3,8$ )	2/23 (8,7)	19/66 (28,8)	<b>0,051</b>
HbA1c (%)	5,4 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,3	0,182
IMC*			
media $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 3,3	24,4 $\pm$ 4,0	0,286
$> 25$ Kg/m <sup>2</sup>	13/23 (56,5)	28/66 (42,4)	0,243
Hipertensión arterial	4/24 (16,7)	10/68 (14,7)	0,754
Enfermedad cardiovascular	1/24 (4,2)	5/68 (7,4)	0,999
<b>VARIABLES RELACIONADAS CON EL TAR</b>			
TAR basado en IP	11/24 (45,8)	26/68 (38,2)	0,514
TAR basado en INI	2/24 (8,3)	19/68 (27,9)	<b>0,049</b>
TAR basado en INI (sin EVG/cobi)	1/24 (4,2)	17/68 (25)	<b>0,034</b>
TAR basado en NNRTI	11/24 (45,8)	23/68 (33,8)	0,295
Exposición a IP histórico	14/24 (58,3)	38/68 (55,9)	0,835
Exposición a INI histórico	9/24 (37,5)	28/68 (41,2)	0,752
Años con TAR	14,6 $\pm$ 4,4	12,2 $\pm$ 4,6	<b>0,030</b>
<b>VARIABLES RELACIONADAS CON LOS HIPOLIPEMIANTES</b>			
Estatinas	9/24 (37,5)	20/68 (29,4)	0,463
Fibratos	1/24 (4,2)	6/68 (8,8)	0,672
Tratamiento hipolipemiante	9/24 (37,5)	22/68 (32,4)	0,646
<b>Otras variables</b>			
Sexo (varón)	20 (83,3)	62 (91,2)	0,281
Edad (años)	52,8 $\pm$ 7,8	49,9 $\pm$ 9,4	0,193
Etilismo	9 (37,5)	23 (33,8)	0,745
Coinfección por VHC	1 (4,2)	9 (13,2)	0,445
Nadir $< 200$ /mm <sup>3</sup>	10 (41,7)	43 (63,2)	<b>0,055</b>

\* Índice de masa corporal

Valores expresados como n/N (%), medianas (p25-75), media  $\pm$ SD

### **Estudio de los factores asociados con la hipertrigliceridemia ( $\geq 150$ mg/dL)**

En la **Tabla 23** se muestran los datos más relevantes de la asociación de las variables relacionadas con el riesgo vascular, el TAR y el tratamiento hipolipemiente con la hipertrigliceridemia.

Los hombres (100 vs 84,4%,  $p=0,057$ ), la edad más avanzada (media 54 vs 49,4 años,  $p=0,024$ ), el etilismo (50% vs 28,8,  $p=0,054$ ) y el tratamiento con estatinas (50% vs 24,2%,  $p=0,017$ ) o fibratos (19,2% vs 3%,  $p=0,018$ ), son más prevalentes en el grupo de pacientes con hipertrigliceridemia.

No se han encontrado diferencias reseñables para el resto de variables.



**Tabla 21. Estudio de la asociación de las variables relacionadas con el riesgo vascular, con el TAR y el tratamiento hipolipemiante con la presencia de hipertrigliceridemia al final del estudio (N=92)**

	2015		P
	Triglicéridos ≥150 mg/dL N= 26	Triglicéridos <150 mg/dL N= 66	
<b>Variables relacionadas con el riesgo vascular</b>			
HOMA	2,6 (1,9-5,1)	2,3 (1,3-3,4)	0,082
HOMA-R (≥3,8)	9 (34,6)	12/63 (19)	0,116
HbA1c (%)	5,4 ±0,4	5,3 ±0,3	0,087
IMC* Kg/m <sup>2</sup>	25 ±3,4	24,5 ±4,1	0,592
IMC >25 Kg/m <sup>2</sup>	15 (57,7)	26/63 (41,3)	0,158
Índice cintura/cadera	0,96 ±0,05	0,94 ±0,07	0,093
Enfermedad cardiovascular	2 (7,8)	4 (6,6)	0,999
Framingham a 10 años	9 ±5,3	8,7 ±6,5	0,884
<b>Variables relacionadas con el TAR</b>			
TAR basado en IP	12 (46,2)	25 (37,9)	0,466
TAR basado en INI	6 (23,1)	15 (22,7)	0,971
TAR basado en INI (sin EVG/cobi)	5 (19,2)	13 (19,7)	0,960
TAR basado en NNRTI	8 (30,8)	26 (39,4)	0,440
Exposición a IP histórico	18 (69,2)	34 (51,5)	0,123
Exposición a INI histórico	10 (38,5)	27 (40,9)	0,829
Años con TAR	12,6 ±4,2	13,0 ±4,8	0,709
<b>Variables relacionadas con hipolipemiantes</b>			
Estatinas	13 (50)	16 (24,2)	<b>0,017</b>
Fibratos	5 (19,2)	2 (3)	<b>0,018</b>
Tratamiento hipolipemiante	14 (53,8)	17 (25,8)	<b>0,010</b>
<b>Otras variables</b>			
Sexo, hombre	26 (100)	56 (84,4)	<b>0,057</b>
Edad (años)	54 ±9,3	49,4 ±8,7	<b>0,024</b>
Etilismo	13 (50)	19 (28,8)	<b>0,054</b>
Coinfección por VHC	4 (15,4)	6 (9,1)	0,460
Nadir <200/mm <sup>3</sup>	17 (65,4)	36 (54,5)	0,382

\* Índice de masa corporal

Valores expresados en n/N (%), media ±SD, mediana (P25-75)



**ANEXO III:  
Artículos publicados**



**ANEXO III****Artículos publicados con las cohortes presentadas en este trabajo:****- Low-Level HIV Viremia Is Associated With Microbial Translocation and Inflammation**

Sergio Reus, Joaquín Portilla, José Sánchez-Payá, Livia Giner, Rubén Francés, José Such, Vicente Boix, Esperanza Merino and Adelina Gimeno. J Acquir Immune Defic Syndr, Volume 62, Number 2, February 1, 2013:129-134

**- Impact of vitamin D insufficiency on insulin homeostasis and beta cell function in nondiabetic male HIV-infected patients**

Oscar Moreno-Pérez, Joaquín Portilla, Corina Escoín, Rocío Alfayate, Sergio Reus, Esperanza Merino, Vicente Boix, Antonio Bernabeu, Livia Giner, Montserrat Mauri, José Sánchez-Paya and Antonio Picó. HIV Medicine 2013;14: 540–548

**- Vitamin D insufficiency and subclinical atherosclerosis in non-diabetic males living with HIV.** Joaquín Portilla, Óscar Moreno, Carmen Serna-Candel, Corina Escoín, Rocío Alfayate, Sergio Reus, Esperanza Merino, Vicente Boix, Livia Giner, José Sánchez-Payá and Antonio Picó. Journal of the International AIDS Society 2014;17:18945

**- Asociación entre marcadores inflamatorios y traslocación bacteriana en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral.**

Sergio Reus, Joaquín Portilla, José Sánchez-Payá, Vicente Boix, Livia Giner, Rubén Francés, José Such, Esperanza Merino and Adelina Gimeno. Med Clin (Barc) 2014;142(2):47-52





**ANEXO IV:**  
**Comunicaciones a congresos**



## ANEXO IV

## Comunicaciones a congresos

## COMUNICACIÓN PÓSTER Nº P011

## VIII Congreso Nacional de GeSIDA celebrado en San Sebastián del 29 de noviembre al 2 de diciembre de 2016.

**Título:** Impacto del DNA bacteriano circulante en la homeostasis de la glucosa, en pacientes no diabéticos con infección por el VIH: estudio de cohortes.

Temas: Alteraciones Metabólicas y riesgo cardiovascular

**Autor(es):** Livia Giner (1), Oscar Moreno (1), Sergio Reus (1), Rubén Frances (2), Esperanza Merino (1), Vicente Boix (1), Diego Torrus (1), Paula Giménez (2), Marcos Diez (1), María Pampliega (1), Irene Portilla (1), Iván Agea (1), Joaquin Portilla (1)

**Centros:** (1)Hospital General Universitario, Alicante, (2)CIBERehd. Instituto de Salud Carlos III. Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL – FISABIO) SPAIN

**Palabras clave:** DNA bacteriano, diabetes, VIH

**Introducción:** La microbiota intestinal se comporta como un órgano endocrino de gran plasticidad. Uno de los mecanismos propuestos de interacción microbiota-huésped, es el paso de fragmentos de DNA bacteriano - traslocación bacteriana (BactDNA), que podría influir en la respuesta inmune e inflamatoria y en el desarrollo de DMT2. El objetivo principal del estudio fue evaluar los factores asociados a un deterioro de la homeostasis de la glucosa en población VIH. **Material y métodos:** Estudio de cohortes. Criterios de inclusión:  $\geq 18$  años, naïve para tratamiento antiretroviral (TAR) o con TAR efectivo; sin diabetes, VHC negativos. Variable de resultado principal, cambio de HbA1c (%). Variables explicativas (al inicio del seguimiento): estudio BactDNA de biobanco (cualitativamente detectado en muestras de sangre por PCR (broad-range PCR) y gen 16SrRNA – (procariota); índice HOMA-R y una prueba dinámica HOMA-CIGMA [continuous infusion of glucosa with model assessment]; NASH (HTCG – RMN espectroscópica); ratio grasa visceral / subcutánea (ratio GV/Gsc); marcadores inflamatorios (PCRus, FNT-alpha, IL-6). Estadística: prueba de T-student o U-Mann-Whitney / correlación Pearson (r) o Spearman (Rho), según distribución; significación estadística  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Cincuenta y cuatro hombres, con una edad media basal de  $43.2 \pm 8.3$  años, IMC  $24.9 \pm 3$  Kg/m<sup>2</sup>, HbA1c  $4.4 \pm 0.4$  %, duración media de la infección por VIH de  $8,1 \pm 5.3$  años; tras  $8.5 \pm 0.5$  años de seguimiento la Hba1c se incrementó en  $0.94 \pm 0.4$  %. La presencia de BactDNA basal (presente en 5 pacientes), se asoció con una mayor cambio en HbA1c ( $1.5 \pm 0.47$  vs  $0.87 \pm 0.3$  %)  $p < 0.001$ . El cambio en Hba1c no se influyó por los índices de insulinresistencia, composición corporal, lipodistrofia, NASH, marcadores inflamatorios, ni cambios antropométricos. **Conclusión:** En pacientes no diabéticos con infección por VIH, la presencia de traslocación bacteriana (BactDNA) es el único factor asociado al deterioro de la homeostasis de la glucosa a largo plazo.