

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Gabriela Caeran

**ASSOCIAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E OSTEOPOROSE
EM PESSOAS VIVENDO COM HIV ASSISTIDAS POR UM SERVIÇO
PÚBLICO DE ATENÇÃO SECUNDÁRIA NO INTERIOR DO RS, BRASIL**

Santa Maria, RS

2019

Gabriela Caeran

**ASSOCIAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E OSTEOPOROSE EM
PESSOAS VIVENDO COM HIV ASSISTIDAS POR UM SERVIÇO PÚBLICO DE
ATENÇÃO SECUNDÁRIA NO INTERIOR DO RS, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Melissa Orlandin Premaor

Santa Maria, RS

2019

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Caeran, Gabriela

Associação entre resistência insulínica e osteoporose em pessoas vivendo com HIV assistidas por um serviço público de atenção secundária no interior do RS, Brasil / Gabriela Caeran.- 2019.

59 p.; 30 cm

Orientadora: Melissa Orlandin Premaor

Coorientador: José Antônio Mainardi de Carvalho

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2019

1. HIV 2. Resistência Insulínica 3. Osteoporose I. Orlandin Premaor, Melissa II. Mainardi de Carvalho, José Antônio III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

©2019

Todos os direitos autorais reservados a Gabriela Caeran. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

Endereço: Rua José Bonifácio, n. 2551. apto 204, Bairro Centro, Santa Maria, RS, CEP: 97015-450

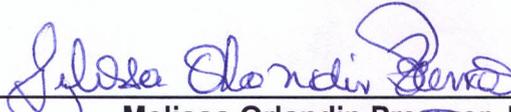
Fone: (55) 3317-6842; E-mail: gabicaeran@gmail.com

Gabriela Caeran

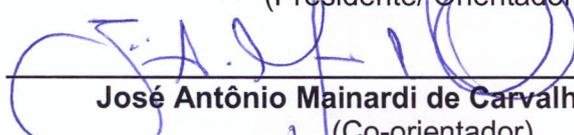
**ASSOCIAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E OSTEOPOROSE EM
PESSOAS VIVENDO COM HIV ASSISTIDAS POR UM SERVIÇO PÚBLICO DE
ATENÇÃO SECUNDÁRIA NO INTERIOR DO RS, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

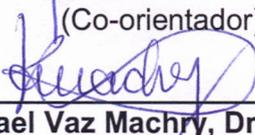
Aprovado em 29 de outubro de 2019:



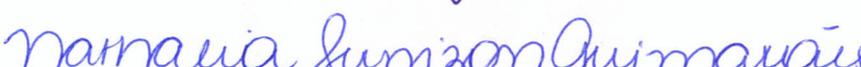
Melissa Orlandin Premaor, Dra. (UFSM)
(Presidente/Orientadora)



José Antônio Mainardi de Carvalho, Dr. (UFSM)
(Co-orientador)



Rafael Vaz Machry, Dr. (UFSM)



Nathalia Sernizon Guimarães, Dra. (UFOP)

Santa Maria, RS
2019

RESUMO

ASSOCIAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E OSTEOPOROSE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV ASSISTIDAS POR UM SERVIÇO PÚBLICO DE ATENÇÃO SECUNDÁRIA NO INTERIOR DO RS, BRASIL

AUTORA: Gabriela Caeran
ORIENTADORA: Melissa Orlandin Premaor

O advento da terapia antirretroviral (TARV) elevou consideravelmente a expectativa de vida de pessoas vivendo com HIV (PVH). Entretanto, esse aumento na sobrevida expõe às PVH a morbidades relacionadas a idade, incluindo doenças crônicas metabólicas e ósseas, que ocorrem de maneira elevada e precoce nessa população. O tempo de infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana), o tipo e a duração da TARV repercutem na redução da densidade mineral óssea (DMO) e no aparecimento de resistência à insulina. Com isso, tem-se como estabelecido que *diabetes mellitus* (DM) está associada a um risco aumentado de fraturas osteoporóticas. Objetivamos estudar a prevalência de osteoporose e resistência à insulina, bem como, a associação entre esses fatores em PVH e em uso de TARV no município de Santa Maria, Rio Grande do Sul. Foi realizado um estudo transversal, que incluiu PVH com mais de 50 anos. Indivíduos cadastrados para o recebimento de drogas antirretrovirais na farmácia do Hospital Universitário de Santa Maria/RS, durante o período de 2016 a 2018, foram convidados a participar. Aqueles que aceitaram responderam a um questionário padronizado, realizaram o exame de densitometria óssea, raio-X de coluna, passaram por coleta de sangue periférico e medidas de peso e altura. Foram analisados fatores como DMO, contagem de células CD4, colesterol total e frações, glicemia e insulinemia. O diagnóstico de osteoporose foi realizado de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (Critério de 1994), e a resistência à insulina foi avaliada através do cálculo do HOMA-IR (valores > 2,7 foram considerados positivos). Cento e um indivíduos aceitaram participar do estudo e 84 realizaram a dosagem de insulina e a medida de DMO. A prevalência de osteoporose foi de 19% nessa amostra. As fraturas vertebrais foram duas vezes mais frequentes nos indivíduos com osteoporose. Os participantes com osteoporose apresentaram valores menores de IMC e triglicérides do que os sem. A frequência de resistência à insulina foi de 68,2%, sendo que esse diagnóstico foi associado ao uso de glicocorticoide, tabagismo e IMC, e não foi associado a carga viral e a contagem de CD4. Os valores de HOMA-IR foram maiores no grupo sem osteoporose; no entanto, essa associação desapareceu após a correção para o IMC no modelo de regressão linear. Concluímos que as PVH em nosso estudo que tem resistência insulínica, tem maior DMO. Assim, mais estudos são necessários para avaliar o efeito da resistência à insulina no risco de fratura em PVH.

Palavras-Chave: HIV. Resistência insulínica. Osteoporose.

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND OSTEOPOROSIS IN PEOPLE LIVING WITH HIV ASSISTED BY A PUBLIC SECONDARY CARE SERVICE IN THE INTERIOR OF RS, BRAZIL

AUTHOR: Gabriela Caeran

ADVISOR: Melissa Orlandin Premaor

The advent of antiretroviral therapy (HAART) considerably increased the life expectancy of people living with HIV (PVH). However, this increase in survival expose PVH to age-related morbidities, including chronic metabolic and bone diseases, which occur in a high and early way in this population. The time of infection of human immunodeficiency virus (HIV) and the type and duration of the ART affect the reduction of bone mineral density (BMD) and the onset of insulin resistance and it has been established that *diabetes mellitus* (DM) is associated with an increased risk of osteoporotic fractures. We aimed to study the prevalence of osteoporosis and insulin resistance, as well as the association between these factors in PVH and using TARV in the municipality of Santa Maria, Rio Grande do Sul. A cross-sectional study was conducted. It included people living with HIV over 50 years of age. Individuals registered for the receipt of antiretroviral drugs in the pharmacy of the university Hospital of Santa Maria/RS during the period 2016 to 2018 were invited to participate. Those who accepted to participate have responded a standardized questionnaire, performed a bone density scan and a spinal X-ray examination, underwent peripheral blood collection, and had their weight and height measured. Factors such as BMD, CD4 cell count, total cholesterol and fractions, glycemia and insulinemia were analyzed. Osteoporosis was defined according to the recommendations of the World Health Organization (1994 criteria) and insulin resistance was assessed by calculating HOMA-IR (values > 2.7 were considered positive). One hundred and one individuals agreed to participate in the study and 84 underwent both insulin and BMD measurements. The prevalence of osteoporosis was 19% in this sample. Vertebral fractures were twice as frequent in individuals with osteoporosis. Participants with osteoporosis had lower BMI and triglyceride values than those without it. The frequency of insulin resistance was 68.2%, and this diagnosis was associated with glucocorticoid use, smoking and BMI. It was not associated with viral load and CD4 count. HOMA-IR values were higher in the group without osteoporosis; however, this association disappeared after correction for BMI in the linear regression model. We conclude that PVH in our study that has insulin resistance has higher BMD. Therefore, further studies are needed to assess the effect of insulin resistance on fracture risk in PVH.

Keywords: HIV. Insulin resistance. Osteoporosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Faixas das dosagens viáveis para cálculo dos índices HOMA2-%S e HOMA2-%B no programa HOMA Calculator.	21
Tabela 1 - Características clínicas da amostra estudada de acordo com a presença ou ausência de osteoporose do artigo....	46
Tabela 2 - Parâmetros bioquímicos e de resistência à insulina nos pacientes com IMC menor que 25 de acordo com a presença ou ausência de osteoporose do artigo.....	47
Tabela 3 - Análise univariada de regressão linear avaliando a associação entre as fraturas vertebrais e a resistência à insulina do artigo.....	48
Tabela 4 - Modelo de regressão linear avaliando a associação entre o escore t na região do fêmur e a resistência à insulina do artigo.	49
Tabela 5 - Fatores associados a resistência à insulina nos sujeitos estudados do artigo	50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Notificações anuais de pessoas vivendo com HIV pelo SINAN, por sexo e razão de sexo, por ano. Brasil, 2007-2018.....	12
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxa de detecção anual de de SIDA (/100 mil hab.), por região de residência. Brasil, 2006-2017.....	13
Figura 1 - Frequência de resistência à insulina na população estudada do artigo.....	49
Figura 2 - Taxa de detecção de SIDA (/100 mil hab) por faixa etária e sexo. Brasil, 2006 e 2017.....	13
Figura 3 - Coeficiente de mortalidade anual padronizado de SIDA (/100 mil hab.) segundo região de residência. Brasil, 2007 a 2017.....	14
Figura 4 - Expectativa de vida aos 20 anos de idade em PVH iniciando tratamento antirretroviral, pelo período de calendário anterior e posterior.	16
Figura 5 - Expectativa de vida aos 20 anos de idade em homens e mulheres vivendo com HIV iniciando terapia antirretroviral.....	17
Figura 6 - Fisiopatologia da diabetes mellitus no HIV.....	24
Figura 7 - Tecido específico para resistência à insulina. Em PVH não tratados, há resistência grave à insulina com aumento de LPS e citocinas que envolvem fígado, hipotálamo, músculo, vasos e tecido adiposo. Após o início da TARV, a resistência à insulina é leve/moderada, com LPS e citocinas reduzidas, o que provavelmente poupa o tecido adiposo.....	25
Figura 8 - Mecanismo molecular da resistência à insulina induzida por LPS. O aumento nos níveis circulantes de LPS em PVH induzirá um aumento nas citocinas inflamatórias circulantes, essas irão ativar os receptores TLR4, IL-6 e TNF-alfa, o que induzirá estresse de ER, disfunção mitocondrial, ativação de inflamosomas e um aumento intracelular. Então, haverá ativação das vias PKR, JNK e IKK β / NF- κ B no fígado, músculo, tecido adiposo, macrófagos e também em outros tecidos. A ativação dessas serinas quinases (PKR, JNK e IKK β) induzirá a fosforilação da serina do IRS1/2 e, conseqüentemente, uma regulação negativa na sinalização da insulina.	26
Figura 9 - A tríade infecção / inflamação pelo HIV, terapia antirretroviral e microbiota intestinal contribuem para induzir ativação imune e resistência à insulina. As conseqüências clínicas da ativação imune crônica e da resistência à insulina podem contribuir para aumentar o tecido adiposo visceral, dislipidemia, DCV e doença hepática gordurosa não alcoólica, bem como distúrbios neurocognitivos, distúrbios metabólicos, anormalidades ósseas. Embora a evolução dessas complicações dependa de fatores genéticos e ambientais, cada condição tem o potencial de agravar outra, aumentando o risco de DCV em PVH	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TARV	Terapia antirretroviral
DCV	Doenças cardiovasculares
IL-6	Interleucina-6
PCR-us	Proteína C-reativa altamente sensível
DMO	Densidade mineral óssea
DM	Diabetes mellitus
GJ	Glicose de jejum
BcC	Células- β pancreáticas
RI	Resistência Insulínica
HOMA	Homeostasis Model Assessment
TyG	Índice triglicérides/glicose
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
LPS	Lipopolissacarídeo bacteriano
HDL-C	Lipoproteínas de alta densidade
TLRs	Toll-like
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
PKR	Proteína quinase
JNK	C-Jun N-terminal quinases
TOTG	Teste oral de tolerância a glicose
DXA	Avaliação radiológica de dupla energia
PVH	Pessoas vivendo com HIV
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
MDT	Manual de Dissertações e Teses

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO	10
1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	11
1.1	AUMENTO DA SOBREVIVÊNCIA E DOENÇAS CRÔNICAS NÃO INFECCIOSAS	11
1.2	DIABETES E RESISTÊNCIA À INSULINA E HIV	18
1.3	OSTEOPOROSE E HIV	29
1.4	DIABETES E OSTEOPOROSE.....	32
2	JUSTIFICATIVA	34
3	OBJETIVOS	35
3.1	OBJETIVO GERAL:.....	35
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	35
4	METODOLOGIA	36
4.1	DELINEAMENTO E CENÁRIO DA PESQUISA	36
4.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA	36
4.3	COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS.....	36
4.4	ANÁLISE DOS DADOS.....	38
4.5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	39
5	MANUSCRITO - ASSOCIAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E OSTEOPOROSE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV ASSISTIDAS POR UM SERVIÇO PÚBLICO DE ATENÇÃO SECUNDÁRIA NO INTERIOR DO RS, BRASIL	41
	INTRODUÇÃO	42
	METODOLOGIA	43
	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
	RESULTADOS	45
	DISCUSSÃO	51
	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS	53
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
	REFERÊNCIAS	56

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação será apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Mestrado profissional em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), seguindo as normas do Manual de Dissertações e Teses (MDT) da UFSM. A dissertação será disposta na forma de introdução e revisão de literatura, objetivo geral e específicos, metodologia, manuscrito e considerações finais. Conforme as orientações da MDT, os resultados e discussão serão apresentados no manuscrito.

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

As pessoas vivendo com HIV (PVH) vem apresentando uma sobrevida maior a longo prazo, mesmo em países em desenvolvimento. Esse grupo de pacientes começou a mostrar maior incidência de doenças, antes não relacionadas à SIDA (síndrome da imunodeficiência humana). Um dos novos desafios são os distúrbios metabólicos crônicos, como *diabetes mellitus* (DM), hipertensão, síndrome metabólica e desregulação do metabolismo ósseo, e é esta temática abordaremos nessa dissertação.

Neste item da dissertação serão apresentados o aumento da sobrevida e doenças crônicas não infecciosas; diabetes e resistência à insulina e HIV; osteoporose e HIV e diabetes e osteoporose.

1.1 AUMENTO DA SOBREVIDA E DOENÇAS CRÔNICAS NÃO INFECCIOSAS

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), no ano de 2018, 37 milhões de pessoas viviam com Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no mundo.

De 2007 até junho de 2018, foram notificados no Sinan 247.795 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 117.415 (47,4%) na região Sudeste, 50.890 (20,5%) na região Sul, 42.215 (17,0%) na região Nordeste, 19.781 (8,0%) na região Norte e 17.494 (7,1%) na região Centro-Oeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

No quadro 1, são apresentados os casos de infecção pelo HIV notificados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) no período de 2007 a junho de 2018, segundo sexo. Durante esse período, foi notificado um total de 169.932 (68,6%) casos em homens e 77.812 (31,4%) casos em mulheres. A razão de sexos para o ano de 2017, desconsiderando casos de HIV em gestantes, foi de 2,6 (M:F), ou seja, 26 homens para cada dez mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Quadro 2 - Notificações anuais de pessoas vivendo com HIV pelo SINAN, por sexo e razão de sexo, por ano. Brasil, 2007-2018.

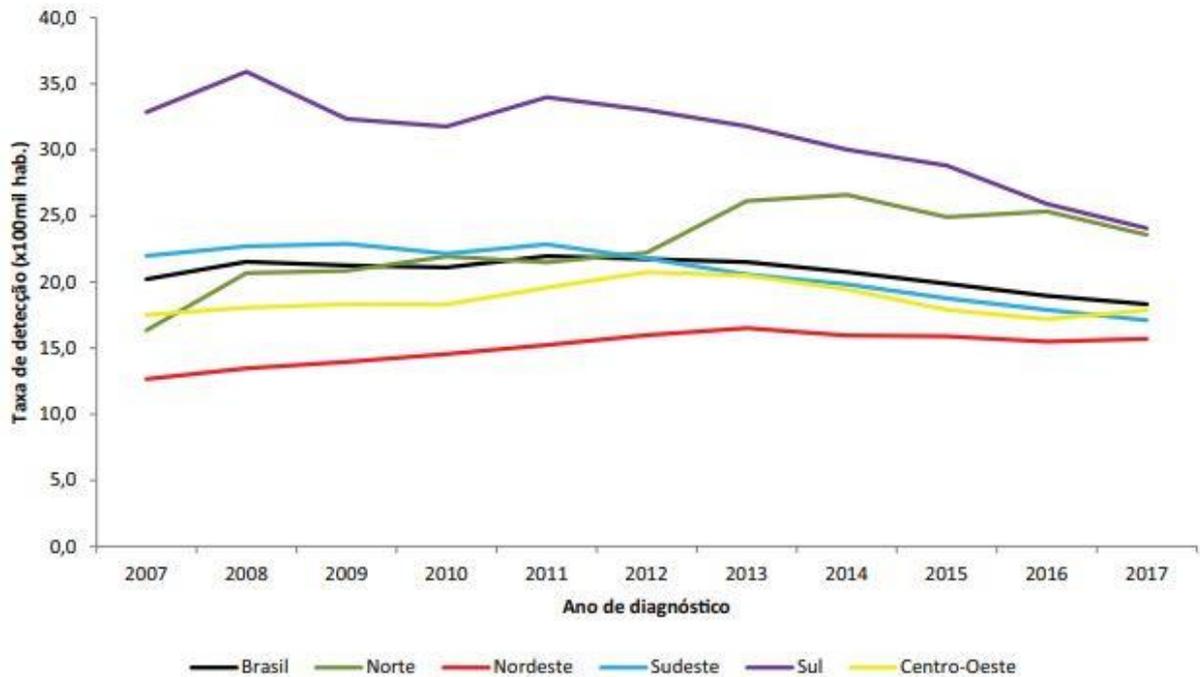
Ano de diagnóstico	Número de casos			Razão M:F
	Masculino	Feminino	Total ⁽²⁾	
2007	4294	2995	7290	1,4
2008	4727	3253	7982	1,5
2009	5302	3357	8660	1,6
2010	6487	3774	10262	1,7
2011	8090	4080	12174	2,0
2012	9156	4815	13974	1,9
2013	13080	6627	19712	2,0
2014	20709	9541	30259	2,2
2015	26439	11304	37749	2,3
2016	28484	11576	40065	2,5
2017	30659	11753	42420	2,6
2018	12505	4737	17248	-
Total	169932	77812	247795	-

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico HIV / AIDS (2018, p. 29).

No Brasil, de 1980 a junho de 2018, foram identificados 926.742 casos de SIDA. O país tem registrado, anualmente, uma média de 40 mil novos casos nos últimos cinco anos. O número anual de casos de SIDA vem diminuindo desde 2013, quando atingiu 43.269 casos; em 2017 foram registrados 37.791 casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

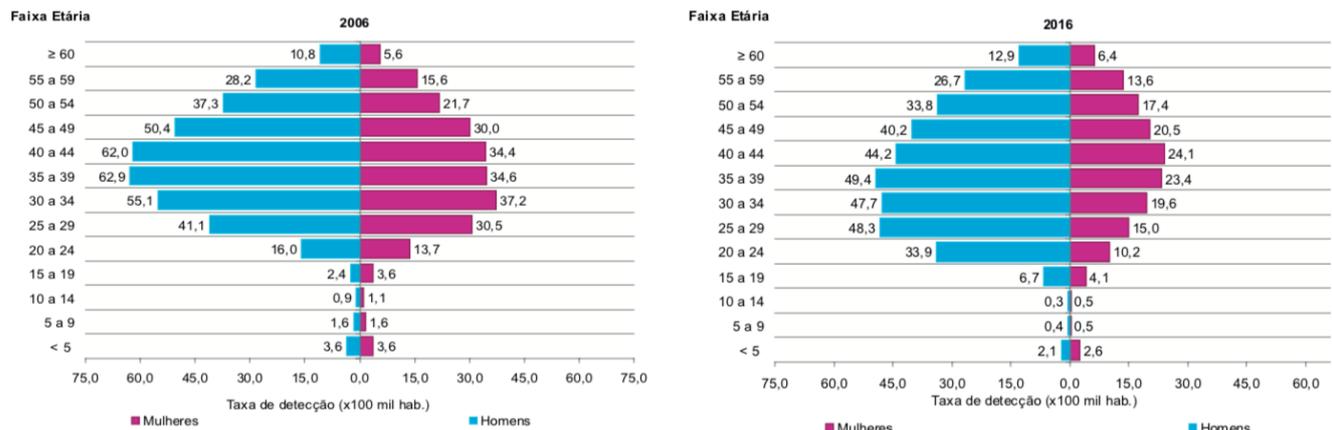
A taxa de detecção de SIDA vem caindo no Brasil nos últimos anos (Figura 1). De 2013 para 2014, a taxa caiu 3,5%; de 2014 para 2015, a redução foi de 4,3%; de 2015 para 2016, de 4,6%; e de 2016 para 2017 a queda foi de 3,4%. Em um período de dez anos, a taxa de detecção apresentou queda de 9,4%: em 2007, foi de 20,2 casos por 100 mil habitantes e, em 2017, de 18,3 casos a cada 100 mil habitantes. A figura 2 apresenta a taxa segundo a faixa etária e sexo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Figura 1 - Taxa de detecção anual de SIDA (/100 mil hab.), por região de residência. Brasil, 2006-2017.



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico HIV / AIDS (2018, p. 10).

Figura 2 - Taxa de detecção de SIDA (/100 mil hab.) por faixa etária e sexo. Brasil, 2006 e 2017.

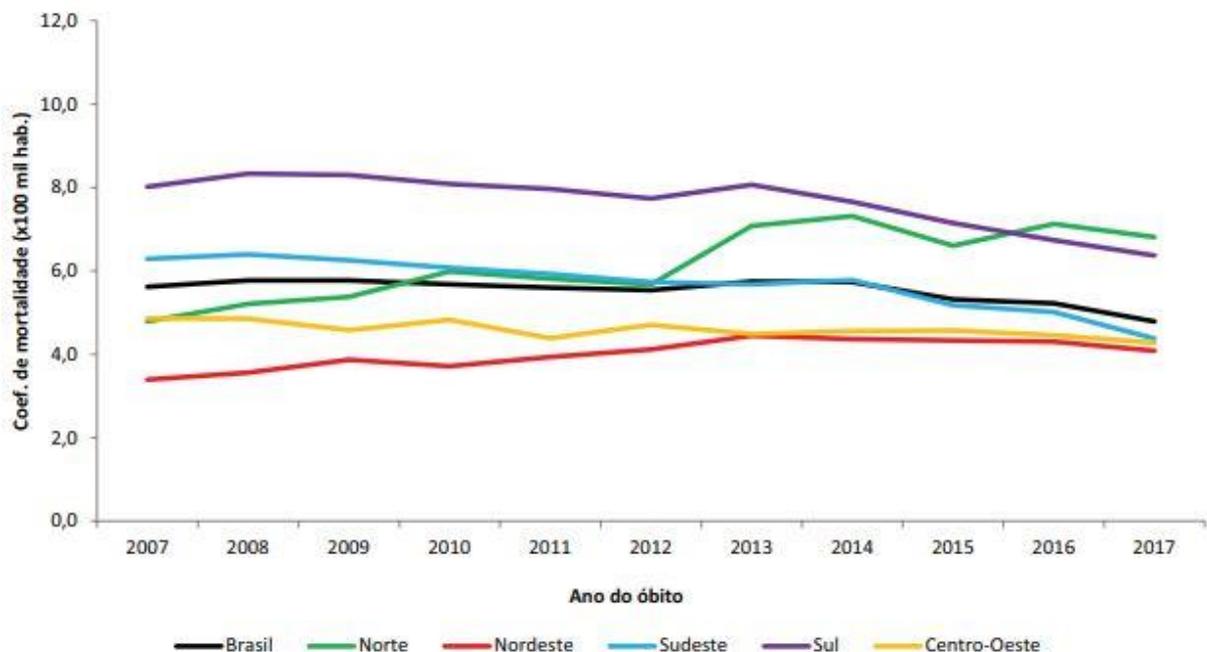


Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico HIV / AIDS (2018, p. 14).

O aumento no acesso à terapia antirretroviral (TARV) tem elevado dramaticamente a expectativa de vida PVH. Com isso, reduz-se a replicação viral, casos de SIDA, infecções oportunistas e mortes (HILEMAN, 2017).

No período de 2014 a 2015, com o início da política de tratamento para todos, observou-se uma redução de 7,2% na taxa de mortalidade padronizada, que passou de 5,7 para 5,3/100.000 habitantes. Já no período de 2007 a 2017, verificou-se uma queda de 14,8% no coeficiente de mortalidade padronizado para o Brasil, que passou de 5,6 para 4,8 óbitos por 100 mil habitantes (Figura 3). A redução é resultado da garantia do tratamento para todos aliada a melhoria do diagnóstico, além da ampliação do acesso à testagem e redução do tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Figura 3 - Coeficiente de mortalidade anual padronizado de SIDA (/100 mil hab.) segundo região de residência. Brasil, 2007 a 2017.



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico HIV / AIDS (2018, p. 20).

Os primeiros casos de SIDA foram descritos no início dos anos 80, apresentando, embora variando em alguns casos, uma evolução típica. A infecção primária era caracterizada por uma resposta imune celular e humoral contra o vírus, seguida por um período prolongado de latência clínica em que o paciente permanecia praticamente assintomático e, posteriormente, pelo surgimento dos sinais e sintomas clínicos da doença. O tempo médio do surgimento clínico da doença e óbito do paciente girava em torno de dois anos (PANTALEO et al., 1993). No entanto, com o surgimento da TARV, no meio da década de 90, houve um declínio na mortalidade e

na morbidade desses pacientes, principalmente pela coinfeção de patógenos oportunistas frequentes nessa população até então, como o Citomegalovírus, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium* (PALELL et al., 1998).

Uma revisão de 14 estudos de coorte, realizados na Europa e América do Norte, encontrou que a expectativa de vida aos 20 anos de idade era de 43,1 anos no período de 2003 – 2005, cerca de dois terços da expectativa de vida da população em geral (WANDELER, 2016). No ano de 2015, foi estimado que mais da metade das PVH possuíam mais de 50 anos de idade (WALLET, 2015). Em várias cidades dos Estados Unidos, nos últimos anos, foi registrado que a porcentagem PVH, que possuíam 50 anos de idade ou mais, era em torno de 50% (HAWKINS, 2017).

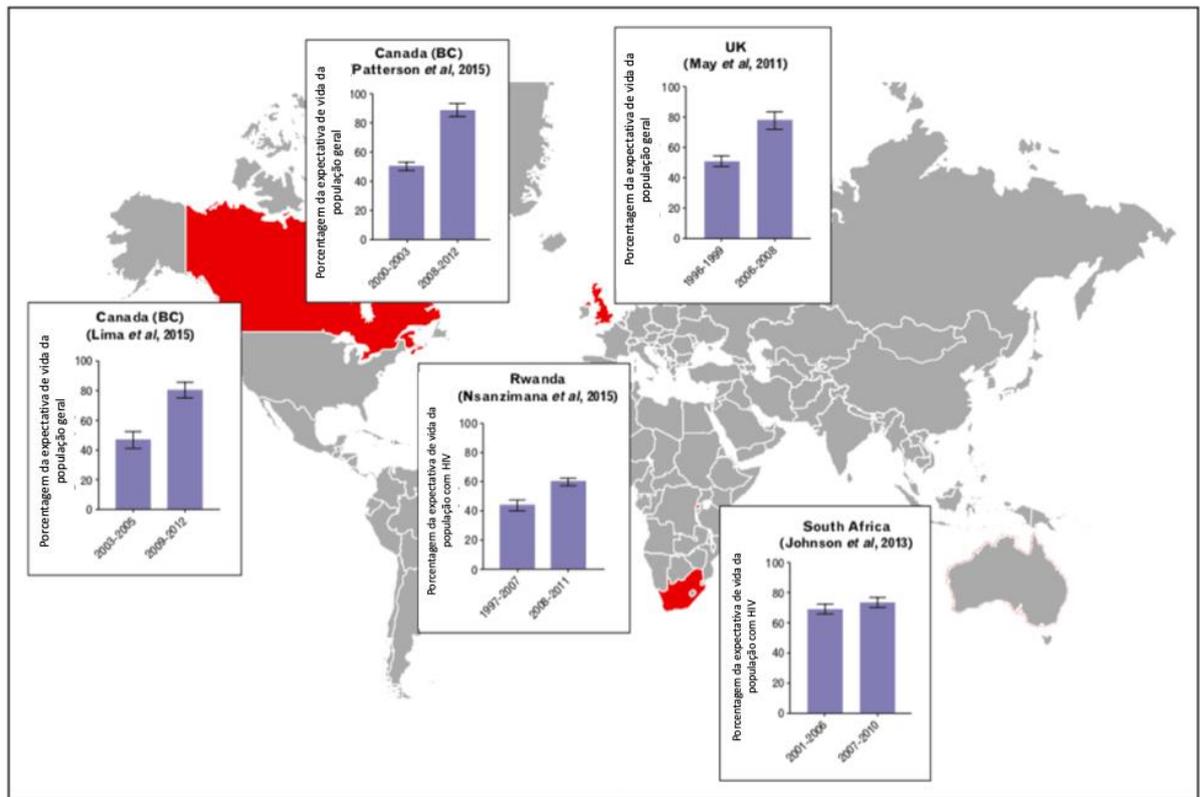
A história natural da infecção pelo HIV foi profundamente alterada pela introdução da terapia antirretroviral altamente ativa. O tratamento atual reduziu drasticamente a morbidade e mortalidade relacionadas à SIDA, uma vez que, na maioria dos pacientes, ele garante níveis indetectáveis de RNA do HIV no plasma e leva à restauração imunológica, no entanto, a TARV não pode erradicar o vírus do HIV.

Avanços realizados na TARV nos últimos anos e o aumento na sobrevivência destes pacientes fez com que doenças, que antes não eram preocupantes nessa população, estejam se tornando mais prevalentes (MATOVU et al, 2016). Melhores resultados virológicos, imunológicos e a redução da toxicidade das novas combinações de TARV levaram a esperança de que a expectativa de vida das PVH, em uso do tratamento, logo se aproximara da população em geral (WANDELER et al., 2016).

Com a redução na prevalência de doenças oportunistas, devido a expansão do acesso ao tratamento, uma redução dramática na mortalidade de PVH tem sido observada nas 2 últimas décadas, e um aumento na prevalência de patologias crônicas tem ocorrido nestes indivíduos (MATOVU, 2016).

As figuras 4 e 5 mostram a expectativa de vida aos 20 anos de idade de PVH, iniciando o uso de TARV, e da população em geral, em alguns países do mundo, em dois períodos de tempo distintos e a expectativa de vida de acordo com o gênero (WANDELER et al., 2016).

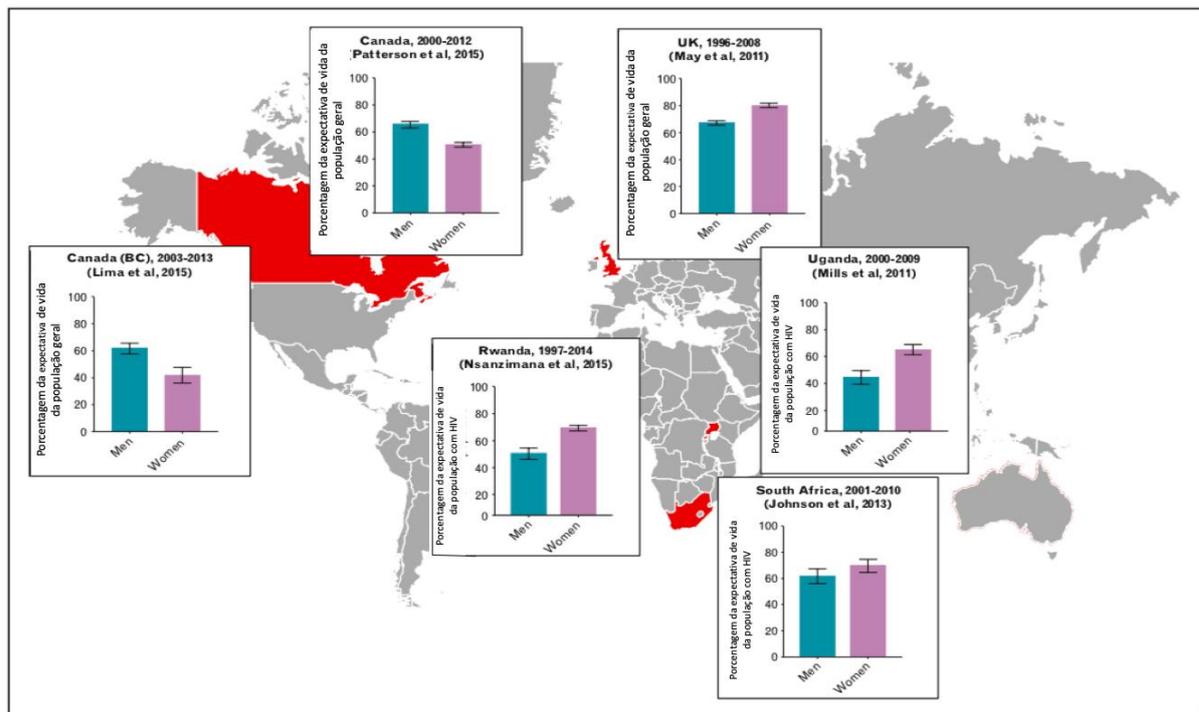
Figura 4 - Expectativa de vida aos 20 anos de idade PVH iniciando tratamento antirretroviral, pelo período de calendário anterior e posterior.



Fonte: WANDELER G., et al. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. **Current Opinion**, 2016, p. 497.

A infecção pelo HIV e os casos SIDA são atualmente consideradas doenças crônicas. Devido ao aumento na expectativa de vida e a redução no número de casos de infecções por doenças oportunistas, um acréscimo na prevalência de outras doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, hepáticas, doenças renais, distúrbios cognitivos, neoplasias, sarcopenia e osteoporose, estão sendo observadas (NETO et.al., 2016).

Figura 5 - Expectativa de vida aos 20 anos de idade em homens e mulheres vivendo com HIV iniciando terapia antirretroviral.



Fonte: WANDELER G., et al. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. **Current Opinion**, 2016, p. 499

O aumento da expectativa de vida e os eventos adversos associados as drogas expõem PVH a morbidades relacionadas a idade, incluindo doenças metabólicas, cardiovasculares (DCV), renais e ósseas, neoplasias, distúrbios neurocognitivos. Muitas dessas condições parecem ocorrer mais cedo em PVH, se comparadas à população geral. Há um grande corpo de evidências que identificam a inflamação crônica e a ativação imune como fatores-chave para explicar os eventos não relacionados à SIDA associados a idade prematura em pacientes que recebem terapia antirretroviral. De fato, foi demonstrado que os níveis plasmáticos de vários biomarcadores inflamatórios e coagulopáticos, como a interleucina-6 (IL-6), o D-Dimero e a proteína C-reativa altamente sensível (PCR-us) são mais altos no cenário de HIV (PALELLA et al., 2006).

Concomitante ao aumento da expectativa de vida com o uso da TARV, as PVH começaram a apresentar maior incidência de doenças, antes não relacionadas à SIDA. Muitas dessas comorbidades, comuns em pessoas de idade mais avançada, surgem de maneira precoce em indivíduos infectados pelo vírus. Dentre os órgãos afetados, um dos principais é o osso. Reduções na densidade mineral óssea (DMO)

e na massa óssea são reportadas em PVH, independente de sexo e idade (BROWN & QUAQISH, 2006). A resistência à insulina também está aumentando nessa população por várias razões, que incluem a própria infecção viral e o uso de terapia antirretroviral altamente ativa. Acredita-se que a resistência insulínica complicará ainda mais a morbidade e a mortalidade de PVH (DADA et al., 2017).

1.2 DIABETES E RESISTÊNCIA À INSULINA E HIV

Diabetes mellitus (DM) é uma condição crônica caracterizada por hiperglicemia resultante da secreção deficiente de insulina e/ou diminuição de sensibilidade. Cerca de 450 milhões de pessoas na amplitude global foram afetadas sendo que, aproximadamente, 80% vivem em países de baixa e média renda. Ademais, esta prevalência apresenta um aumento projetado para até 629 milhões de pessoas até o ano de 2045. Fatores de risco clássicos, como a falta de atividade física e dieta saudável, parecem não explicar as tendências atuais, sugerindo que novos fatores de risco, como infecção e ou inflamação crônica também estejam associados ao aumento dessa frequência (NOUBISSI et al., 2018).

A manutenção da glicemia normal depende, principalmente, da capacidade funcional das células- β pancreáticas (BcC) em secretar insulina, e da sensibilidade tecidual à ação da insulina. A disfunção das células-E e a resistência insulínica (RI) são anormalidades metabólicas inter-relacionadas na etiologia do DM do tipo 2 (DM2) (VASQUES et al., 2007).

A resistência à insulina (RI) é um distúrbio metabólico caracterizado por uma diminuição na sensibilidade dos receptores de insulina dentro das células-alvo, resultando na falha da insulina em alcançar o efeito desejado. A condição pode ocorrer durante a puberdade e a gravidez, no contexto de doenças como obesidade, DM2, dislipidemia e disfunção ovariana, ou secundária ao uso contínuo de medicamentos, como esteroides. A resistência à insulina está associada à alta morbidade e mortalidade cardiovascular (HELLGREN et al., 2015).

Na obesidade, o DM 2 e outras formas de resistência à insulina, uma inflamação subclínica pode ter um papel central na indução da resistência à insulina. Este estado de inflamação subclínica pode ser uma consequência de alterações na microbiota intestinal, que podem interferir com a permeabilidade intestinal, aumentando a

absorção do lipopolissacarídeo (LPS) e, levando ao aumento da ativação de vias inflamatórias (PEDRO et al., 2018).

Métodos para determinação da resistência à insulina e da capacidade funcional das células beta tem-se multiplicado e podem ser agrupados em dois modelos: um, baseado na medida dinâmica das respostas insulínica e/ou glicêmica após estímulo, tais como *clamp* euglicêmico e, outro, assentado em medidas estáticas, ou instantâneas, de um ou mais constituintes plasmáticos, mais frequentemente insulina, glicose, pró-insulina e peptídeo C, representado pelos índices modelo de avaliação da homeostase (HOMA) e índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina (QUICKI) (OLIVEIRA, 2005).

O procedimento de *clamp* hiperinsulinêmico-euglicêmico (originalmente descrito em 1979), (DEFRONZO et al., 1979) é considerado o “padrão ouro” para determinar a sensibilidade à insulina em todo o corpo. Proporcionam uma mensuração direta desse parâmetro, uma vez que analisam os efeitos de uma quantidade pré-determinada de insulina exógena administrada no indivíduo, além de mensurar a quantidade de insulina metabolizada pelos tecidos periféricos durante a estimulação com insulina. O procedimento de *clamp* hiperinsulinêmico-euglicêmico foi usado em alguns estudos de HIV, incluindo ensaios de intervenção clínica, mas é impraticável para estudos maiores devido ao custo e à necessidade de procedimentos invasivos e demorados.

Estimativas indiretas de resistência insulínica têm sido usadas muito mais amplamente em estudos clínicos de pessoas com e sem HIV. Estes incluem o teste de tolerância oral à glicose (TOTG) e estimativas de modelagem matemática de glicemia de jejum simultânea e concentrações de insulina: o modelo de avaliação da homeostase (HOMA) e o índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina (QUICKI). Estes últimos métodos demonstraram correlacionar-se bem com o *clamp* euglicêmico, inclusive em estudos usando medidas de HOMA e *clamp* em PVH, em que os resultados eram comparáveis. Eles estimam de maneira confiável e relativamente fácil a sensibilidade à insulina em indivíduos e populações não diabéticas, mas os pontos de corte que definem a resistência insulínica clinicamente relevante (e a associam a resultados clínicos gerais) são menos claros (TOLD HULGAN, 2018). O índice de Matsuda usa as concentrações médias de glicose e insulina no plasma durante um TOTG de 2h para obter uma estimativa mais dinâmica

da resistência insulínica, mas tem sido usada com pouca frequência em estudos de PVH (TOLD HULGAN, 2018).

No ano de 1985, Matthews e Cols publicaram o modelo mais abrangente chamado *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) – Modelo de Avaliação da Homeostase. Esse modelo matemático prediz o nível de RI e a capacidade funcional das células- β pancreáticas (BcC) de acordo com a glicemia e a insulinemia basal. Dessa forma, pelo gráfico do HOMA, os valores de glicemia e insulinemia basal podem ser traçados para predizer o nível de resistência insulina (RI) e capacidade funcional das células-E pancreáticas (BcC).

O modelo citado anteriormente foi ajustado, dando origem a duas equações simplificadas: HOMA1-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*) = $(IJ \times GJ) / 22,5$ e HOMA1-%B (*Homeostasis Model Assessment E-Cell Function*) = $(20 \times IJ) / (GJ - 3,5)$, as quais podem ser usadas para estimar a RI e a BcC, respectivamente. Em tais equações, IJ corresponde a insulinemia de jejum em mU/L, e GJ, a glicemia de jejum em mmol/L.

Em substituição às dosagens de insulina total de jejum, determinada por radioimunoensaio, também são utilizados ensaios específicos para insulina ou o peptídeo C. Entretanto, como a determinação do nível de peptídeo C é uma medida robusta da secreção insulínica, não sendo considerado um indicador da ação insulínica, sua determinação deve ser utilizada apenas para o cálculo do HOMA-B%. Na prática, tem sido utilizada apenas a insulinemia para cálculo de ambos os índices, uma vez que a vantagem teórica citada anteriormente não compensa os gastos e o trabalho adicional para análise das amostras (VASQUES et al., 2008, p. 34).

Mais recentemente, foi publicada uma atualização do modelo original, o HOMA2, com bases fisiológicas mais precisas na predição da resposta homeostática. Entre tais modificações estão a distinção entre RI hepática e periférica, a incorporação da estimativa de secreção de pró-insulina ao modelo, viabilizando a utilização de ensaios específicos, ou não, para insulina e, por último, a modificação na curva de secreção insulínica e a inclusão ao modelo da perda renal de glicose, possibilitando a avaliação da RI e da BcC em concentrações glicêmicas >10 mmol/L.

Além de tais modificações, também foi desenvolvido o programa de computador HOMA *Calculator*, com o objetivo de viabilizar e tornar mais rápidos os cálculos da RI e da BcC (%B) (LEVY et al., 1998). Esse programa aceita apenas

valores correspondentes a um estado de homeostase, ou seja, valores glicêmicos muito baixos não seriam adequados, pois estariam relacionados a um estado de hipoglicemia (Tabela 1).

Tabela 1 - Faixas das dosagens viáveis para cálculo dos índices HOMA2-%S e HOMA2-%B no programa HOMA *Calculator*.

Parâmetro bioquímico	Dosagem
Glicemia de jejum	3,5 – 25 mmol/L ou 63-450 mg/dL
Insulinemia de jejum	20 – 400 pmol/L
Insulina plasmática específica	20 – 300 pmol/L
Peptídeo C plasmático	0,2 – 3,5 nmol/L

Fonte: Vasques et al. **Arquivo Bras. Endocrinol. Metabol.**, 2008, 52/1.

A mensuração da insulinemia deve ser feita em condições precisas e reprodutíveis para a determinação da RI e da BcC pelo HOMA. Outro aspecto importante a ser considerado é o número de amostras de sangue coletadas. Ao avaliar a reprodutibilidade do índice HOMA em 18 homens diabéticos ou com tolerância normal à glicose (TNG), foi verificado um coeficiente de variação de 32% (MATTHEWS et al., 1985).

Em estudo recente, realizado com 30 indivíduos, identificou-se que a utilização de uma amostra única de sangue apresenta um coeficiente de variação intra-individual de 10,3% para HOMA-IR e de 7,7% para HOMA-%B, comparados com coeficiente de variação de 5,8% e 4,4%, respectivamente, quando é utilizada a média de três amostras (WALLACE et al., 2004). Essas variações indicam que a coleta de uma única amostra sanguínea não seria confiável para estimativa clínica da RI e da BcC pelo HOMA. Como a liberação de insulina oscila, já que é liberada em ritmo pulsátil, devem ser coletadas pelo menos três amostras de sangue em jejum, uma a cada cinco minutos por 15 minutos. Esse é o tempo necessário para que um ciclo de secreção desse hormônio seja completado (WALLACE et al., 2004).

No entanto, no mesmo estudo, citado anteriormente, houve uma correlação muito forte e significativa ($r = 0,99$; $p < 0,0001$) entre a insulinemia obtida de uma única amostra com a insulinemia média de três amostras de sangue, tomadas em intervalos de cinco minutos, inferindo que, em estudos populacionais, a utilização de apenas

uma amostra sanguínea seria suficiente para cálculo dos índices HOMA (WALLACE et al., 2004).

Em concordância, outros trabalhos encontraram resultados semelhantes em indivíduos diabéticos e não-diabéticos, de acordo com Bonora et al. (2001) e Katsuki (2001). Avaliando 115 italianos (66 homens e 49 mulheres), de 19 a 67 anos, com variados graus de tolerância à glicose, identificou-se uma correlação forte e significativa entre o HOMA1-IR e o clamp euglicêmico ($r = -0,85$; $p < 0,0001$), além da concordância entre as duas técnicas ter sido boa ($kappa = 0,63$). Vale ressaltar que, nesse estudo, o tamanho da amostra foi maior que o apresentado anteriormente e que, ao fazer distinções entre sexo, idade, condição de hipertenso ou normotenso, presença ou ausência de obesidade e DM2 ou tolerância normal à glicose, os resultados de correlação foram consistentes para todas essas categorias (BONORA et al., 2001, p. 59).

Embora o índice HOMA venha sendo amplamente utilizado, há pouco consenso quanto aos pontos de corte para a classificação da resistência insulínica, o que dificulta sua utilização na pesquisa e, principalmente, na prática clínica. Além do mais, ainda não existe padronização entre os laboratórios, quanto aos tipos de ensaios utilizados, para a determinação da insulina plasmática. Esse fato também é um obstáculo para sua aplicação de forma individual em diagnósticos com virtude da grande variabilidade encontrada nos resultados entre diferentes laboratórios. Em sua publicação original, o modelo HOMA foi ajustado de forma que um indivíduo saudável, com idade inferior a 35 anos, apresentasse um valor de HOMA1-IR igual a 1 e uma HOMA1-%B igual a 100% (MATTHEWS et al., 1985).

O TyG (índice triglicerídeos/glicose) é outro método de triagem para resistência à insulina e muito simples de usar, pois requer apenas duas determinações laboratoriais: triglicerídeos séricos e glicose sérica. De acordo com um estudo de Salazar et al. (2017), o limite de resistência à insulina é colocado no valor do índice TyG de 4,49, com uma sensibilidade de 82,6% e especificidade de 82,1% (AUC = 0,889, IC 95%: 0,854-0,924). Indivíduos com um índice de 4,49 ou maior são susceptíveis de sofrer de resistência à insulina. A equação de TyG é: $\log [\text{triglicerídeo em jejum (mg/dl)} \times \text{glicose em jejum (mg/dl)}] / 2$. O TyG é considerado uma ferramenta de triagem para estudos em larga escala. O motivo é a precisão e facilidade de cálculo com dados obtidos nos prontuários médicos.

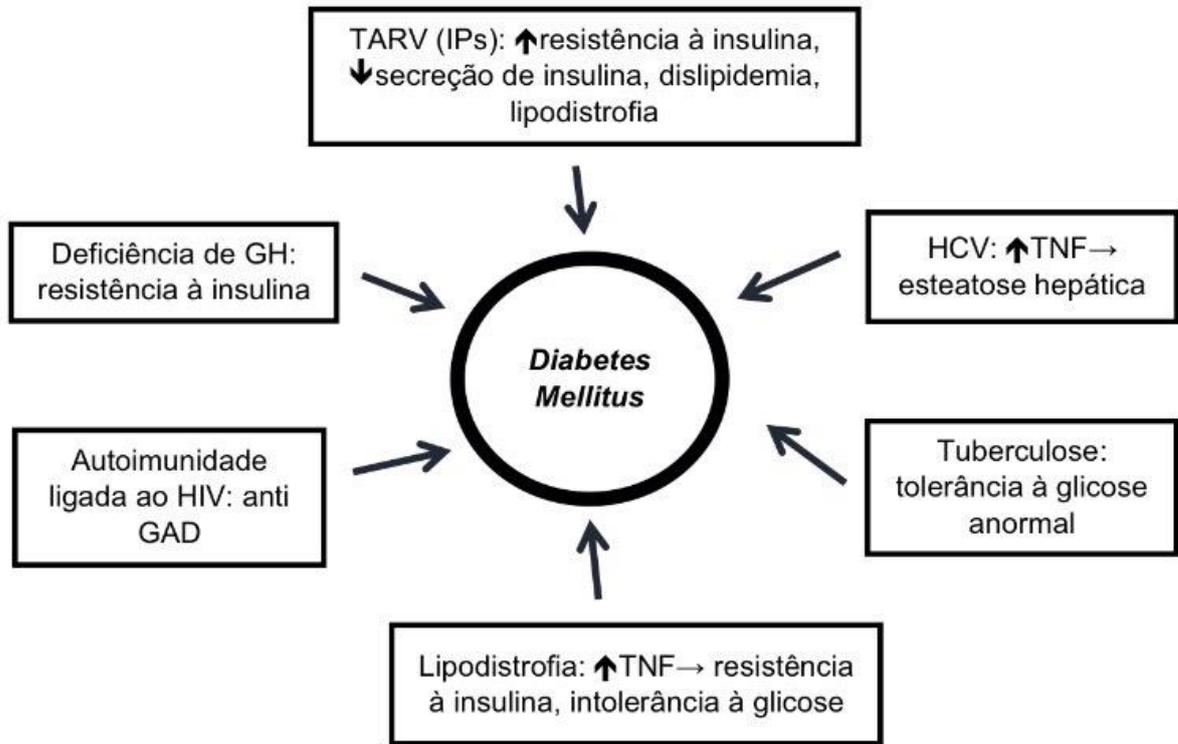
É geralmente aceito que existe uma correlação entre a ativação inata do sistema imunológico e a resistência à insulina, o que contribui para a desregulação do metabolismo da glicose e dislipidemia. A ativação imune resulta em inflamação crônica, que varia em gravidade, e foi observada em pacientes com HIV não tratados e em pacientes submetidos a terapia antirretroviral.

Os principais dados epidemiológicos precoces sobre a associação entre DM e HIV foram derivados de dois grandes conjuntos de dados: o Estudo de Coleta de Dados sobre eventos adversos, que acompanhou 33.389 PVH, em uma média de 3,8 anos, com uma prevalência de DM no início do estudo de 2,9% e incidência de 5,72 casos / 1000 pacientes-ano no acompanhamento; e a coorte suíça de HIV, que acompanhou 8444 pacientes com uma prevalência de DM, inicialmente em 4%, e uma incidência estimada de 3,12 casos / 1000 pacientes-ano, dando uma prevalência de 7% em 3 anos. Esses estudos de coorte incluíram pacientes tratados com TARV antigas, mas evidências recentes questionam se há um aumento da incidência de DM em PVH em novos antirretrovirais (NOUBISSI et al., 2008).

Os mecanismos, atualmente propostos, incluem agentes antirretrovirais, infecção por HCV, infecções oportunistas, lipodistrofia, disfunção mitocondrial, ácidos graxos livres circulantes elevados, aumento de gordura muscular e orgânica, liberação pró-inflamatória elevada e predisposição genética, conforme resumido na figura 6. A contribuição relativa de cada mecanismo não é conhecida.

Em pacientes submetidos à terapia antirretroviral, há uma diminuição nas citocinas pró-inflamatórias, que não retornam completamente ao normal, indicando que algum nível de inflamação persiste. Uma variedade de fatores, tais como: produção de vírus, infecção por citomegalovírus, perda de células T reguladoras e/ou danos na estrutura linfóide podem contribuir para essa inflamação persistente. Ainda existe resistência à insulina, mas parece ser leve ou moderada. Como previamente demonstrado em modelos animais de obesidade, a menor resistência insulínica à glicose no tecido adiposo permite captação normal ou aumentada de glicose e conversão lipídica nesse tecido, favorecendo o ganho de peso e contribuindo para explicar o aumento do tecido adiposo visceral nesses pacientes (PEDRO et al., 2018).

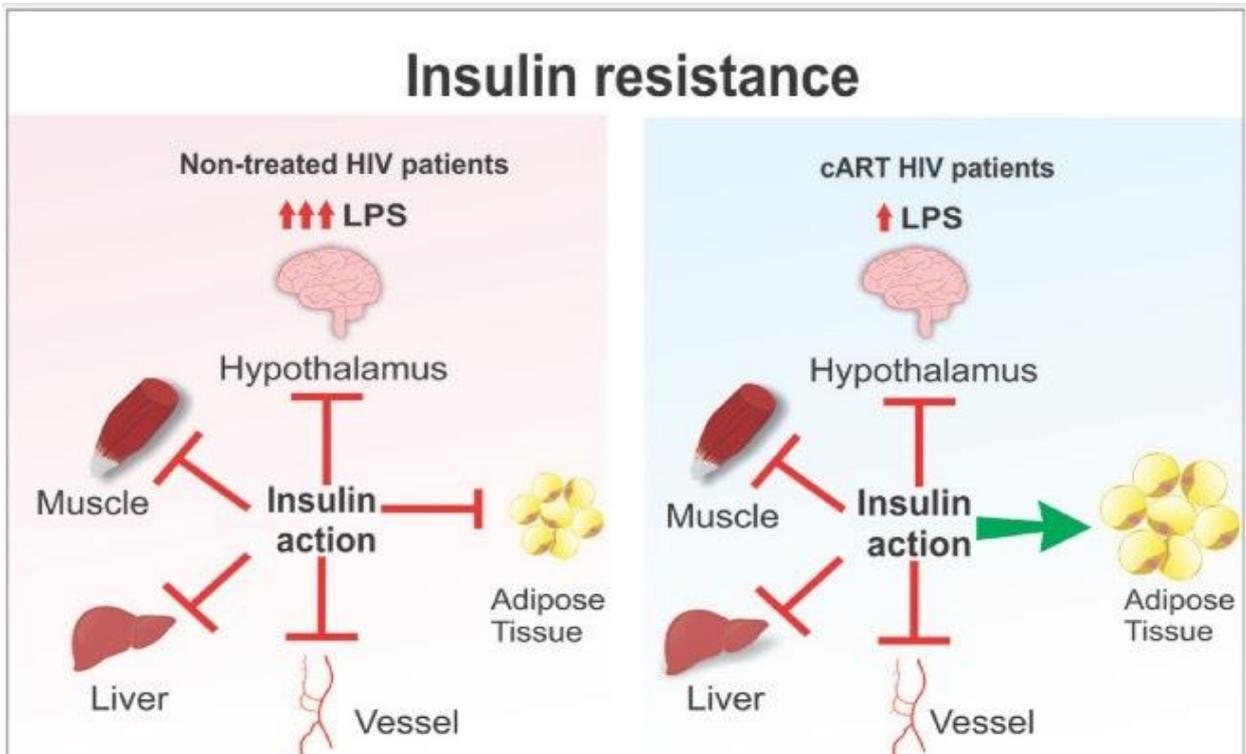
Figura 6 - Fisiopatologia do *diabetes mellitus* no HIV.



Fonte: Adaptado de: NOUBISSI et al. **Current Diabetes Reports**. 2018, p. 3.

Pacientes HIV não tratados apresentam um estado inflamatório acentuado, que é caracterizado por altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL-6 e IL-1 β). Este estado inflamatório está associado a um estado pró-coagulante. Sob essas condições, a resistência à insulina é provavelmente grave e pode ocorrer no fígado, hipotálamo, músculo, vasos e tecido adiposo (PEDRO et al., 2018), como mostrado na figura 7.

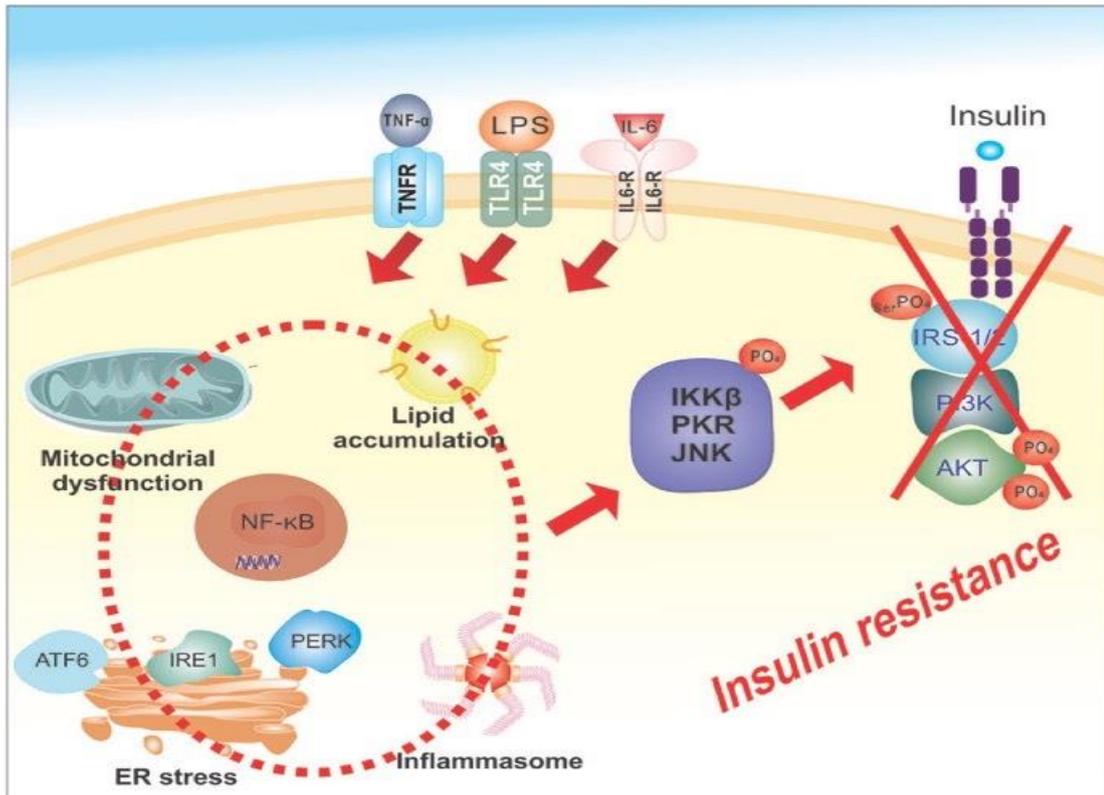
Figura 7 - Tecido específico para resistência à insulina. Em PVH não tratados, há resistência grave à insulina com aumento de LPS e citocinas que envolvem fígado, hipotálamo, músculo, vasos e tecido adiposo. Após o início da TARV, a resistência à insulina é leve/moderada, com LPS e citocinas reduzidas, o que provavelmente poupa o tecido adiposo.



Fonte: Insulin Resistance in HIV-patients: causes and consequences. *Frontiers in Endocrinology*, 2008.

Nos pacientes tratados com HIV, a ativação do sistema imune inato e a resistência à insulina são semelhantes aos descritos na obesidade e DM2. O sistema imunológico inato e a sinalização da insulina são integrados e receptores *Toll-like* (TLRs), óxido nítrico sintase induzível (iNOS), proteína quinase R (PKR), c-Jun N-terminal quinases (JNK) e NF- κ B estão conectados para o receptor de insulina e sua via de sinalização a jusante IRS / PI3K / Akt. Após a ativação do sistema imune inato, as proteínas envolvidas nas vias de sinalização da insulina tornam-se pós-transcricionalmente modificadas, resultando em redução da ação da insulina (Figura 8).

Figura 8 - Mecanismo molecular da resistência à insulina induzida por LPS. O aumento nos níveis circulantes de LPS em PVH induzirá um aumento nas citocinas inflamatórias circulantes, e essas irão ativar os receptores TLR4, IL-6 e TNF-alfa, o que induzirá estresse do retículo endoplasmático (ER), disfunção mitocondrial, ativação de inflamossomas e um aumento intracelular. Então, haverá ativação das vias PKR, JNK e IKK β / NF- κ B no fígado, músculo, tecido adiposo, macrófagos e também em outros tecidos. A ativação dessas serinas quinases (PKR, JNK e IKK β) induzirá a fosforilação da serina do IRS1/2 e, conseqüentemente, uma regulação negativa na sinalização da insulina.



Fonte: Insulin Resistance in HIV-patients: causes and consequences. *Frontiers in Endocrinology*, 2008.

É importante mencionar que o lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) das bactérias intestinais gram negativas é continuamente produzido no intestino (secundário à morte de bactérias Gram negativas) e translocado para a circulação. Essa translocação depende de muitos fatores, incluindo o sistema imunológico, a integridade da barreira dos epitélios, a dieta e muitos outros fatores ambientais. O aumento do LPS circulante, através de seu próprio receptor -TLR4-, induz a liberação de citocinas inflamatórias que podem contribuir para a resistência à insulina (PEDRO et al., 2018).

Fatores específicos para o HIV, como o uso de medicamentos antirretrovirais toxicidade metabólica significativa, pode ter contribuído previamente para um maior

risco de resistência e DM, mas são, em grande parte, de importância histórica na atual era de tratamento do HIV. Essas drogas mais antigas incluem o indinavir, que inibe o transportador de glicose Glut-4 e análogos da timidina, que provavelmente reduzem a sensibilidade à insulina através da toxicidade mitocondrial e perda de tecido adiposo subcutâneo associado, e alterações nas adipocinas e citocinas pró-inflamatórias. Embora a perda de tecido adiposo subcutâneo raramente seja clinicamente significativa com os regimes antirretrovirais contemporâneos, o excesso de tecido adiposo visceral continua a contribuir para anormalidades metabólicas, como a resistência à insulina, uma vez que, o aumento, após o início da terapia antirretroviral é independentemente do tipo de regime (MARSHALL et al., 2018).

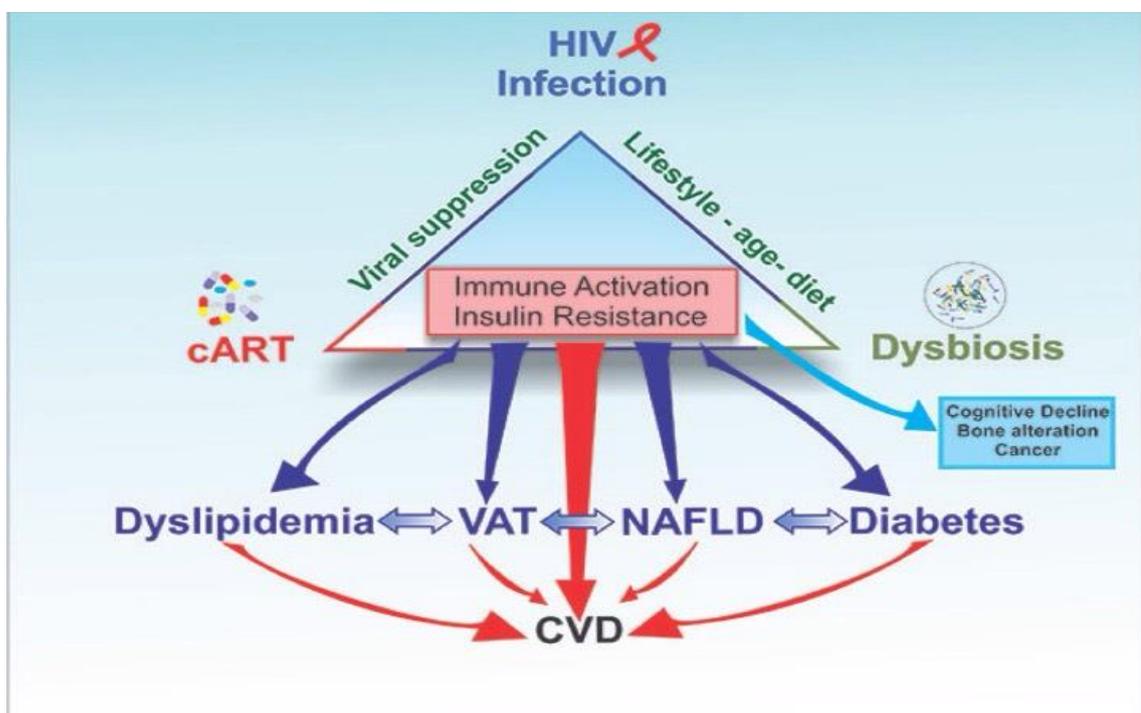
Nesse contexto, há evidências crescentes de que a resistência à insulina pode aparecer no curso da infecção pelo HIV, especialmente após o início da terapia antirretroviral (TARV). Vários estudos relataram alta prevalência de resistência à insulina e outras anormalidades metabólicas em PVH, incluindo hipertrigliceridemia e baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Essas anormalidades metabólicas parecem ser mais preponderantes entre os pacientes em terapia antirretroviral, especialmente, aqueles em regime contendo inibidores de protease (JUSTMAN et al., 2003).

A prevalência de resistência à insulina em PVH varia entre 13 e 47,7% (GUILLEN et al., 2015). Inibidores de protease (IP) ou inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) demonstraram induzir resistência à insulina, dislipidemia e lipodistrofia e, conseqüentemente, aumentar o risco cardiovascular. Essas drogas aumentam a localização nuclear da SREBP-1 (proteína reguladora do elemento esterol 1), que é um fator de transcrição que regula a expressão de genes associados à síntese lipídica. No fígado, essas drogas antivirais podem aumentar os níveis de colesterol e lipídios intracelulares livres, o que pode afetar o envelhecimento e a resposta do sistema imunológico. No músculo e tecido adiposo, essas drogas podem induzir o estresse do retículo endoplasmático e reduzir a translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) (PEDRO et al., 2018).

A reativação imunológica crônica e a resistência insulínica podem contribuir para obesidade, dislipidemia, DCV e doença hepática gordurosa não alcoólica, bem como distúrbios neurocognitivos, distúrbios metabólicos, anormalidades ósseas e cânceres não associados ao HIV. Enquanto a evolução dessas complicações depende

de fatores genéticos e ambientais, cada condição tem o potencial de agravar outra (Figura 9).

Figura 9 - A tríade infecção / inflamação pelo HIV, terapia antirretroviral e microbiota intestinal contribuem para induzir ativação imune e resistência à insulina. As consequências clínicas da ativação imune crônica e da resistência à insulina podem contribuir para aumentar o tecido adiposo visceral, dislipidemia, DCV e doença hepática gordurosa não alcoólica, bem como distúrbios neurocognitivos, distúrbios metabólicos, anormalidades ósseas. Embora a evolução dessas complicações dependa de fatores genéticos e ambientais, cada condição tem o potencial de agravar outra, aumentando o risco de DCV em PVH.



Fonte: Insulin Resistance in HIV-patients: causes and consequences. *Frontiers in Endocrinology*, 2008.

A prevalência de RI (HOMA-IR > 2,35) é menor que 32% na população geral entre 1999 e 2002 (IOANNOU et al., 2007). Nas PVH, estimativas recentes de prevalência de resistência insulínica variam de, aproximadamente, 20% (definidas como HOMA-IR $\geq 3,8$) em pessoas com TARV contemporânea (ARAÚJO et al., 2014) para até 50% em uma coorte austríaca, em que a RI foi mais liberalmente definida como HOMA-IR > 2,0 (ou > 2,6 em mulheres > 35 anos de idade) (SCHULTE-HERMANN et al., 2016). Dois estudos muito recentes fornecem informações adicionais sobre a incidência de pré-DM entre PVH, definidas como glicemia anormal de jejum ou tolerância à glicose prejudicada pelo TOTG. Uma delas é uma metanálise

de 44 estudos com mais de 1.500 pessoas-anos de acompanhamento. A taxa de incidência combinada e a incidência cumulativa de pré-DM foram de 125/1000 pessoas-ano e 15%, respectivamente (NANSSEU et al., 2018). Um pequeno estudo longitudinal acompanhou 104 não diabéticos com HIV em uma média de 12 anos. A incidência e a incidência cumulativa da pré-DM, neste estudo, foram menores (24/1000 pessoas-anos) e maiores (32%), respectivamente, destacando possíveis diferenças nas eras, populações, composição corporal, exposição à TARV ou outros fatores contribuintes (McMAHON et al., 2018).

1.3 OSTEOPOROSE E HIV

Reduções na DMO e na microestrutura óssea são características conhecidas da osteoporose. Essas alterações comprometem a força óssea, levando a um aumento no risco de fraturas, principalmente na coluna, quadril e antebraço (JOHNELL et al., 2006). O diagnóstico da osteoporose é estabelecido através da avaliação da DMO, pelo método de avaliação radiológica de dupla energia (DXA) ou pela ocorrência de fraturas vertebrais ou de quadril, em pessoas adultas, excluindo a ocorrência de algum trauma maior (VALENTINI et al., 2018).

A osteoporose, pelo DXA, é definida quando a DMO do quadril ou da coluna encontra-se $\leq 2,5$ desvios padrões abaixo da média de DMO da população jovem, saudável e de mesmo sexo (Escore-T). Já a osteopenia é definida com o Escore-T entre -1,0 e -2,5 (OMS, 1994). As fraturas vertebrais também demonstram consistência para o diagnóstico da osteoporose, mesmo na ausência de um exame de densitometria óssea (OMS, 1994).

As razões que levam a perda de massa óssea em PVH ainda não estão totalmente esclarecidas. Segundo alguns autores, essa redução pode ser causada pela própria proteína viral do HIV, pela terapia antirretroviral, citocinas inflamatórias nas células ósseas, turnover ósseo e pelo metabolismo da vitamina D, tendo efeito direto no metabolismo ósseo, especialmente nos osteoclastos e osteoblastos, ou agindo indiretamente gerando um processo inflamatório sistêmico, que levaria a apoptose dos osteoblastos e reduziria a funcionalidade dessas células, promovendo, assim, a reabsorção óssea (AZIZ et al., 2014; GÜERRI-FERNÁNDEZ et al., 2014).

A infecção pelo HIV é acompanhada de uma série de alterações, incluindo uma redução massiva das células T oriundas do tecido linfóide do trato gastrointestinal, alterações na microbiota, aumentos na translocação bacteriana, ativação imune, além de elevação dos níveis inflamatórios sistêmicos (BRENCHLEY et al., 2006). O aumento das citocinas e das quimiocinas inflamatórias têm efeito direto sobre o metabolismo ósseo, através da ativação dos osteoclastos e supressão da atividade osteoblástica (WARRINER et al., 2014).

A remodelação óssea, caracterizada pela ação dos osteoblastos e osteoclastos, vem sendo aferida por marcadores bioquímicos que indicam tanto a atividade de formação como a de absorção óssea. Fatores especificamente associados ao HIV são a presença de inflamação crônica, síndrome de reconstituição, uso de TARV, coinfeção com hepatite B ou C, linfócitos CD4 baixo ou doença definidora de SIDA. A coinfeção com o vírus da hepatite C está associada a um aumento de duas vezes no risco de fraturas quando comparada à monoinfecção com o HIV. Da mesma forma, o tratamento da coinfeção pelo vírus da hepatite B parece aumentar o risco de fraturas nesses indivíduos (YONG et al., 2011). As contagens de CD4 abaixo de 200 células por mm³ foram associadas a uma maior incidência de fraturas em PVH em estudos de coorte (YONG et al., 2011).

As razões que levam a reduções na DMO parecem ser multifatoriais. Assim como, na população em geral, fatores relacionados ao estilo de vida como o tabagismo, ingestão de álcool, sedentarismo, uso de opiáceos ou má nutrição, a presença de comorbidades (hipogonadismo, deficiência de vitamina D, disfunção tireoidiana) e certas terapias medicamentosas (uso prolongado de corticoides ou agentes antiepiléticos) demonstram importante papel entre as principais causas da alteração óssea (WARRINER et al., 2014; COMPSTON, 2014).

Apesar de que os mecanismos que levam à redução na DMO em PVH ainda serem incertos, acredita-se que seja multifatorial e inclui tanto fatores de riscos tradicionais como específicos da infecção pelo vírus (MATOVU et al., 2016). A incidência de fraturas vertebrais também encontram-se elevada nessa população. Em seus estudos, Gazzola et al. (2015) encontraram pelo menos uma fratura vertebral em um a cada dez PVH (12,4%) em uma amostra de 194 pacientes. Esses valores aumentam para 24,4% quando são considerados somente os pacientes acima de 50 anos.

Os fatores de risco para osteoporose comuns na população em geral são, da mesma forma, associados à redução da DMO em PVH. Porém, idade avançada, baixo IMC e menopausa são mais constantemente associados à baixa densidade mineral óssea nesses pacientes (WARRINER et al., 2014). Disfunções endócrinas, como a deficiência androgênica, são correlacionadas a aumentos na perda de massa óssea e na incidência de fraturas em homens (WALKER-BONE, 2012).

O hipogonadismo mostra-se prevalente em pacientes soropositivos, sendo um importante fator de risco para a redução da densidade óssea em homens com HIV (BONJOCH et al., 2010). O gênero masculino, bem como a coinfeção por hepatite C, estão entre os fatores de risco mais relevantes em diversos estudos (BONJOCH et al., 2010; WARRINER et al., 2014). A terapia com glicocorticoides, comorbidades (DM e doença renal) e fatores comportamentais - tais como o abuso de álcool, tabagismo, uso de drogas ilícitas, um estilo de vida sedentário e uma dieta inadequada - também contribuem para redução da massa óssea PVH (WARRINER et al., 2014; COMPSTON, 2014).

Além disso, a infecção do vírus HIV *per se* e o uso da TARV são apontadas como causadores da desmineralização óssea (WALKER-BONE, 2012). Ainda, dentre os fármacos utilizados no tratamento do HIV, variações no grau de comprometimento ósseo são relatados quando comparados diferentes tipos de terapias antirretrovirais (McCOMSEY et al., 2011). Dessa forma, tanto o tempo de infecção pelo HIV, como o tipo e a duração da terapia repercutem na redução da DMO dos pacientes (Ibid.).

O impacto da redução da DMO na prática clínica se dá através do aumento na incidência de osteopenia, osteoporose e risco de fraturas, recentemente observadas como estando elevadas em PVH em relação à população geral (WARRINER et al., 2014). Embora os trabalhos que demonstrem a incidência e a prevalência de fraturas em PVH apresentem delineamentos heterogêneos em relação ao tamanho da amostra, o gênero da população estudada, o tipo de fratura e a forma como ela foi avaliada, a grande maioria dos estudos demonstram aumentos significativos no risco de fraturas (COMPSTON, 2014).

Diretrizes internacionais recomendam a avaliação da DMO através do DXA e a estimativa de risco para fraturas por fragilidade óssea através do Instrumento de Avaliação do risco de fratura da OMS (FRAX®) em PVH, com fatores de risco para osteoporose, principalmente, em mulheres pós-menopausa e homens acima dos 50

anos (ABERG et al., 2014). Já a avaliação de fraturas vertebrais através de raio-X é indicada somente em alguns pacientes. No entanto, essas fraturas são muito comuns em pessoas com osteoporose na população em geral e, recentemente, estudos demonstram sua alta prevalência também em PVH (GAZZOLA et al., 2015).

Uma revisão sistemática e metanálise descreveu um aumento nas fraturas vertebrais em PVH (ILHA et al., 2018). De maneira geral, a maioria das fraturas vertebrais primárias são assintomáticas e podem permanecer sem diagnóstico por anos. Elas são, independente da DMO, idade e demais fatores de risco, sinais de alterações na força e na qualidade óssea, sendo, dessa forma, uma forte preditora de novas fraturas vertebrais. A presença de uma única fratura vertebral aumenta o risco subsequente de fraturas em 5 vezes na própria coluna e em 2 a 3 vezes no quadril e em outros ossos (COSMAN et al., 2014). A redução da DMO em PVH vem sendo demonstrada em diversos estudos (WARRINER et al., 2014; COMPSON, 2014), sendo o HIV considerado em algumas diretrizes como uma das patologias que contribuem para o desenvolvimento ou causam a osteoporose (COSMAN et al., 2014).

1.4 DIABETES E OSTEOPOROSE

DM é uma doença comum em todo o mundo (OGURTSOVA et al., 2017). A osteoporose é um distúrbio esquelético comum, caracterizado pela redução da resistência óssea, predispondo a um aumento do risco de fratura, que resulta em dor, disfunção, redução da qualidade de vida, institucionalização e morte (SIRIS et al., 2014).

Estudos anteriores revelaram a associação entre DM e osteoporose. Atualmente está bem estabelecido que DM tipo 1 e DM tipo 2 estão associados a um risco aumentado de fraturas osteoporóticas (JIANG et al., 2018).

Os mecanismos subjacentes ao aumento da fragilidade óssea no DM são complexos. Baixa renovação óssea, acúmulo de produtos finais de glicação avançada, anormalidades da micro e macro-arquitetura e danos ao tecido levam a propriedades biomecânicas anormais, o que pode contribuir para a fragilidade óssea prejudicada (NAPOLI et al., 2017). Outros fatores associados à fragilidade óssea em pacientes com DM incluem resposta inflamatória, estresse oxidativo, alterações na adipocina, desregulação do WNT e aumento da gordura medular (Ibid.).

Fatores ósseos extrínsecos, como aumento da frequência de quedas, fator que está intimamente relacionado a complicações diabéticas e hipoglicemia induzida por tratamento, também contribuem para o aumento do risco de fratura (SCHWARTZ et al., 2001). Entretanto, após ser ajustado para a frequência de queda, o DM continua sendo um fator de risco, independente de aumento do risco de fratura. Portanto, a baixa resistência óssea, provavelmente, está contribuindo para o aumento da fragilidade óssea no DM. Tanto a densidade, quanto a qualidade óssea, são fatores importantes na determinação da força óssea (JIANG et al., 2018).

O impacto das complicações diabéticas no risco de fratura é debatido. Em uma grande coorte de indivíduos com mais de 55 anos do Estudo de Rotterdam, tanto pacientes com DM2, quanto indivíduos com tolerância à glicose diminuída, apresentaram maior DMO do que controles. Porém, ao contrário dos casos de DM2, indivíduos com tolerância à glicose diminuída apresentaram menor risco de fratura. Além disso, a glicemia de jejum prejudicada não está significativamente associada ao aumento do risco de fratura, sugerindo que as complicações crônicas do DM ou mau controle provavelmente desempenham um papel. Em alguns estudos, o risco de fratura foi de fato maior na presença de complicações crônicas do DM (POIANA et al., 2017).

Estudos recentes sugerem que, na DM2, a massa e a estrutura óssea trabecular estão intactas e talvez até aumentadas, enquanto o compartimento cortical é preferencialmente comprometido. Isso é digno de nota porque o córtex representa 80% do esqueleto; osso cortical está presente primariamente em locais não vertebrais e, em DM2, a maioria das fraturas ocorre em locais ricos em osso cortical (LESLIE et al., 2012).

2 JUSTIFICATIVA

As PVH estão apresentando uma sobrevida maior a longo prazo, mesmo em países em desenvolvimento, como o Brasil, pois este adotou o acesso universal à TARV. Um dos novos desafios são as doenças crônicas não transmissíveis, como DM, hipertensão, síndrome metabólica e desregulação do metabolismo ósseo (CHABA et al., 2017).

As causas de osteoporose secundária em PVH não foram completamente elucidadas. A osteoporose secundária é uma condição de redução da massa óssea que é causada ou exacerbada por uma variedade de distúrbios específicos e bem definidos, dentre eles, causas metabólicas, como DM (CASSADO et al., 2013).

A ativação imunológica crônica e a resistência à insulina podem contribuir, entre outras consequências, para anormalidades ósseas. Dentre elas, redução da densidade mineral óssea e risco de fraturas, recentemente observadas, como estando elevadas em PVH em relação a população geral (PEDRO et al., 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a prevalência de osteoporose e resistência à insulina, bem como, a associação entre esses fatores em PVH em uso de TARV, no município de Santa Maria, Rio Grande do Sul.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência de resistência à insulina em PVH;
- Avaliar a frequência de osteoporose em PVH;
- Avaliar a frequência de fraturas morfométricas de coluna vertebral em PVH;
- Avaliar a associação entre a densidade mineral óssea e resistência à insulina em PVH;
- Avaliar a associação entre resistência insulínica e fraturas vertebrais em PVH.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO E CENÁRIO DA PESQUISA

O delineamento da pesquisa é do tipo transversal, realizada em PVH e que recebem tratamento antirretroviral na farmácia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), durante o período de 2016 a 2018.

O trabalho foi conduzido no HUSM, que é referência no atendimento em saúde para toda a macrorregião centro-oeste do estado do Rio Grande do Sul. Integrante da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), atuando como hospital de ensino, com sua atenção voltada para o desenvolvimento do ensino, da pesquisa e da extensão (HUSM, 2009).

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra foi calculada para encontrar risco de osteoporose de 0,6 nos expostos e 0,3 nos não expostos (<http://www.sample-size.net/sample-size-proportions/>) A prevalência esperada de resistência à insulina foi de 50%. Consideramos um valor de $p=0,05$ e um poder de 80%. O n calculado foi 84 pacientes. O tempo de coleta foi de aproximadamente, vinte e quatro meses.

4.3 COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS

Os dados foram inicialmente coletados por meio de um questionário estruturado, elaborado pelos pesquisadores. Eles continham: identificação (nome, idade, data de nascimento, estado civil, número de filhos, profissão), dados clínicos (data do diagnóstico, carga viral e linfócito T-CD4 atual, histórico de fraturas, comorbidades, histórico de doenças pregressas, medicação em uso), história social (atividade física (tipo e frequência), tabagismo, ingestão alcoólica (frequência e quantidade)). Foram convidados a participar os pacientes que consultaram no ambulatório de Infectologia no HUSM e pacientes que estavam cadastrados na farmácia do HUSM. Após aceitarem, foram atendidos na unidade de pesquisa clínica do hospital.

Após a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aplicado o questionário padronizado e coletado 10 ml de sangue periférico dos pacientes. Foi realizada a medida de peso e altura dos pacientes, conforme as recomendações da Organização Mundial de Saúde.

As amostras de sangue foram separadas e armazenadas (congeladas na forma de soro e plasma) para análise dos marcadores bioquímicos e insulina. Todas as dosagens bioquímicas foram realizadas no sistema automatizado Mindray BS 380®, Shenzhen, China. Os parâmetros colesterol total, HDL, triglicerídeos e glicose foram mensurados utilizando reagentes Bioclin® (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) através de métodos enzimáticos. A creatinina foi mensurada utilizando reagentes Bioclin® através de métodos colorimétricos. A insulina foi mensurada pela metodologia de eletroquimioluminescência no equipamento Cobas 6000 (Roche, Basel, Suíça).

Os pacientes foram encaminhados a realizar a medida da densidade mineral óssea no Instituto de Radiologia São Lucas no equipamento Lunnar iDXA da GE Healthcare (Chicago, Illinois, EUA). As aquisições da densidade mineral óssea seguiram as recomendações da *The International Society for Clinical Densitometry* (ISCD, 2015).

Foram realizados raio-X de coluna vertebral incidência perfil no serviço de radiologia do HUSM. A análise da prevalência de fraturas vertebrais foi feita utilizando o método de avaliação pelo escore de deformação vertebral de Genant (GRIFFITH & GENANT, 2019). A avaliação foi feita das vértebras T4 – L4 e o escore tem os seguintes índices: zero: coluna normal; escore 1: deformidade leve (redução anterior, medial ou posterior na altura do corpo vertebral de <25%); escore 2: deformidade moderada (redução na altura do corpo vertebral entre 26-40%); escore 3: deformidade severa (redução >40% no corpo vertebral). Foram consideradas como fratura vertebral os escores acima de 1.

O cálculo do IMC foi realizado segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS). Isto é, resultado da razão simples de peso em quilogramas (kg) dividido pelo quadrado da altura em metros (OMS, 2006).

O diagnóstico da osteoporose é estabelecido através da avaliação da densidade mineral óssea (DMO), pelo método de avaliação radiológica de dupla energia (DXA). O padrão de referência internacional da OMS, para o diagnóstico de osteoporose, é um escore T de -2,5 ou menos no colo do fêmur, fêmur total ou coluna

vertebral. O padrão de referência a partir do qual o T-score é calculado é o feminino, branco, com idade entre 20 e 29 anos, de acordo com banco de dados NHANES III. A osteoporose pode ser diagnosticada em mulheres na pós-menopausa e em homens de 50 anos ou mais, se o T-score da coluna lombar, do quadril total ou do colo do fêmur for -2,5 ou menos (ISCD, 2015).

O cálculo da resistência à insulina foi feito através do programa de computador *HOMA Calculator*, em que correspondem $HOMA1-IR = (I \times G)/22,5$ e $HOMA1-\%Beta = (20 \times I)/(G - 3,5)$. Em tais equações, I corresponde à insulinemia em mmo/L, e G, à glicemia em mmol/L. Foi considerada resistência à insulina quando o $HOMA-IR > 2,7$ (GELONEZE, 2009).

Outro marcador de resistência à insulina foi calculado, o índice TyG, que corresponde ao logaritmo da razão simples da glicemia (mg/dL) multiplicada pelos triglicerídeos (mg/dL). Esse é outro método de triagem para resistência à insulina e muito simples de usar, pois requer apenas duas determinações laboratoriais: triglicerídeos séricos e glicose sérica. Este índice mostrou boa correlação com o *clamp* glicêmico em estudos na população brasileira (VASQUES, 2011).

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

Foi elaborada uma planilha contendo as variáveis coletadas no Microsoft Excel 2010 que, posteriormente, foi transformada em planilha tipo SPSS. Os dados foram expressos como taxa de prevalência (percentual), média (desvio padrão) e mediana (mínimo, máximo). Os resultados foram testados para distribuição normal.

Os testes *t de Student*, *Mann-Whitney* e Exato de Fisher foram utilizados para avaliar as variáveis associadas com osteoporose. Foi realizada uma análise de sensibilidade incluindo apenas os sujeitos que apresentavam IMC abaixo de 25 kg/m². A associação entre a osteoporose e a resistência à insulina foi avaliada em um modelo de regressão linear múltiplo, que incluiu as variáveis não colineares com valor de $p < 0,05$. As associações foram consideradas significativas sempre que o valor de p bicaudal foi inferior a 0,05. As análises estatísticas foram realizadas no programa IBM SPSS Statistics 18.0 (IBM, São Paulo).

4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa foi encaminhado inicialmente ao GEP do HUSM para apreciação e análise e, posteriormente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CEP/UFMS) com número de CAAE 50505015.7.0000.5346. O estudo seguiu as recomendações estabelecidas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012). Para a inclusão dos participantes, foi apresentado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, sendo que uma ficou com o participante e a outra arquivada pelos pesquisadores, os quais ficarão com a guarda no período de cinco anos, na sala 1337, Departamento de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde e, após esse prazo, serão destruídas.

Foram detalhadas informações e esclarecidas eventuais dúvidas sobre os objetivos, o método, a finalidade, os riscos e os benefícios da pesquisa. Os nomes dos sujeitos informantes foram mantidos no anonimato e em caráter confidencial. Para essa finalidade, foram adotados números. A participação nesta pesquisa representou risco mínimo de ordem física ou psicológica para a pessoa, pois a mesma poderia sentir algum desconforto emocional ao responder algumas questões referentes a este estudo.

O tempo de duração do questionário foi de, aproximadamente, 20 minutos, realizado em uma sala individual ou em local que preservou a privacidade do paciente. A coleta de sangue previa risco mínimo ao paciente, já que a punção venosa muito raramente traz complicações, sendo a mais frequente pequenas equimoses ou hematomas. Tanto raio-X de coluna vertebral, quanto a densitometria óssea, tem uma dose de radiação muito pequena, e efeitos adversos não são descritos na literatura. O voluntário do estudo teve o benefício direto do resultado desses exames e se osteoporose ou fraturas ósseas fossem diagnosticadas estes indivíduos iriam ser encaminhados para o ambulatório de doenças ósseas do HUSM. Como pesquisadoras, assumimos o compromisso de cumprir integralmente os termos das Resoluções CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012).

Com isso, as pesquisadoras previram procedimentos que assegurassem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas. Também, garantiu-se o direito de recusa ou de interrupção a qualquer momento por parte dos

sujeitos da pesquisa. Além desses aspectos, em todo o processo de pesquisa, foram observados os princípios bioéticos fundamentais do respeito à pessoa, aplicados aos sujeitos significativos desta pesquisa, a saber: o da autonomia, da beneficência, da não-maleficência e o da justiça.

5 MANUSCRITO - ASSOCIAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E OSTEOPOROSE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV ASSISTIDAS POR UM SERVIÇO PÚBLICO DE ATENÇÃO SECUNDÁRIA NO INTERIOR DO RS, BRASIL

ASSOCIAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E OSTEOPOROSE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV ASSISTIDAS POR UM SERVIÇO PÚBLICO DE ATENÇÃO SECUNDÁRIA NO INTERIOR DO RS, BRASIL

Caeran, Gabriela; Almeida, Luciana L. de; Ilha, Thales A. S. H; Stein, Carolina; Xavier, Mauricio; Zanella Junior, Celso; Haygert, Carlos J. P.; Moresco, Rafael N., Mainard, José; Premaor, Melissa O.

Introdução: A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a inflamação crônica causada pela doença repercutem na redução da densidade mineral óssea (DMO) e no aparecimento de resistência à insulina. Tem-se como estabelecido que o *diabetes mellitus* (DM) está associada a um risco aumentado de fraturas osteoporóticas.

Objetivo: Avaliar a associação entre resistência à insulina, osteoporose e fraturas morfométricas de coluna vertebral em pessoas vivendo com HIV (PVH) em uso de terapia antirretroviral (TARV), recebendo tratamento para a Síndrome da Imunodeficiência Humana em um hospital Universitário no interior do Rio Grande do Sul.

Metodologia: Foi realizado um estudo transversal, que incluiu PVH com mais de 50 anos. Estes, responderam a um questionário padronizado, realizaram o exame de densitometria óssea, raio-X de coluna, passaram por coleta de sangue periférico e medidas de peso e altura. Foram analisados DMO, contagem de células CD4, colesterol total e frações, glicemia e insulinemia e calculados índices de resistência insulínica.

Resultados: A prevalência de osteoporose foi de 19% nesta amostra. As fraturas vertebrais ocorreram aproximadamente 2 vezes mais nos indivíduos com osteoporose. Os participantes com osteoporose apresentaram valores menores de índice de massa corporal (IMC) e triglicerídeos do que os sem osteoporose. A frequência de resistência à insulina foi de 68,2%. Os valores de HOMA-IR foram

maiores no grupo sem osteoporose; no entanto, essa associação desapareceu após a correção para o IMC no modelo de regressão linear.

Conclusão: PVH em nosso estudo que tem resistência insulínica, tem maior DMO. Assim, mais estudos são necessários para avaliar o efeito da resistência à insulina no risco de fratura morfológica de coluna vertebral em PVH.

INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), 37 milhões de pessoas vivem com Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no mundo, no ano de 2018 (OMS, 2018). O Brasil tem registrado, anualmente, uma média de 40 mil novos casos de SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) nos últimos cinco anos. No período de 2014 para 2015, com o início da política de tratamento para todos, observou-se uma redução de 7,2% na taxa de mortalidade (MS, BRASIL, 2018).

Avanços realizados na TARV nos últimos anos e o aumento na sobrevivência desses pacientes fez com que doenças, que antes não eram preocupantes nessa população, estejam se tornando mais prevalentes (MATOVU et al., 2016). O aumento da expectativa de vida e os eventos adversos associados às drogas pessoas vivendo com HIV (PVH) a morbidades relacionadas que podem estar relacionadas à idade, incluindo as doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas a *diabetes mellitus* (DM) e doenças ósseas (PALLELLA et al., 2006).

A ativação imunológica crônica e resistência à insulina podem contribuir dentre outras consequências, para distúrbios do metabolismo ósseo. Dentre elas está a redução da densidade mineral óssea e risco de fraturas, recentemente observadas como estando elevadas em PVH em relação à população geral (PEDRO et al., 2018).

Por conseguinte, o presente trabalho objetivou avaliar a associação entre resistência à insulina e densidade mineral óssea em PVH, em uso de TARV, recebendo tratamento para a Síndrome da Imunodeficiência Humana em um hospital Universitário no interior do RS.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo do tipo transversal em PVH e recebendo tratamento antirretroviral na farmácia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), durante o período de 2016 a 2018.

A população do estudo foi composta por homens e mulheres, com idade igual ou superior a 50 anos, que aceitaram participar da pesquisa de forma voluntária. A faixa etária foi definida, conforme estudo de Echeverria et al. (2018), que fez uma análise de 860 pacientes portadores da infecção pelo HIV e de 1.720 exames de densitometria óssea, adotando essa faixa etária com mais sensível para alterações ósseas. Todos os pacientes registrados na lista da farmácia para recebimento dos medicamentos antirretrovirais foram convidados a participar do estudo por contato telefônico. Além disso, os pacientes foram convidados a participar através de cartazes na farmácia e convite verbal no ambulatório de infectologia do HUSM. O tempo de recrutamento foi de, aproximadamente, vinte e quatro meses. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (CAAE 50505015.7.0000.5346) e seguiu tanto as normas da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, quanto as normas da Convenção de Helsinque. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foi aplicado um questionário padronizado contendo as seguintes variáveis: identificação (nome, idade, data de nascimento, estado civil, número de filhos, profissão), dados clínicos (data do diagnóstico, carga viral e linfócito T-CD4 atual, histórico de fraturas, comorbidades, histórico de doenças pregressas, medicação em uso) e, história social (atividade física - tipo e frequência, tabagismo, ingestão alcoólica – frequência e quantidade).

Foram coletadas amostras de 10 ml de sangue periférico para análise dos marcadores bioquímicos e de resistência à insulina. Estas foram separadas e armazenadas (congeladas na forma de soro e plasma). Todas as dosagens bioquímicas foram realizadas no sistema automatizado Mindray BS 380®, Shenzhen, China. Os parâmetros colesterol total, HDL, triglicerídeos e glicose foram mensurados utilizando reagentes Bioclin® (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) através de métodos enzimáticos. A creatinina foi mensurada utilizando reagentes Bioclin® (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) através de métodos colorimétricos.

A insulina foi mensurada pela metodologia de eletroquimioluminescência no equipamento Cobas 6000 (Roche, Basel, Suíça).

Conforme as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), foi realizada a medida de peso e altura dos pacientes. Realizou-se a avaliação da medida da densidade mineral óssea (DMO) através da aferição da absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA), efetivada pelo equipamento Lunnar iDXA da GE Healthcare (Chicago, Illinois, EUA), seguindo as recomendações da *The International Society for Clinical Densitometry* (ISCD, 2015). A avaliação de fratura vertebral foi avaliada através da realização de Raio X de coluna vertebral incidência perfil realizados no serviço de radiologia do HUSM.

O cálculo do IMC foi realizado segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), resultado da razão simples de peso em quilogramas (kg) dividido pelo quadrado da altura em metros (WHO, 2006).

O diagnóstico da osteoporose foi estabelecido pelo padrão de referência internacional da OMS de 1994. O diagnóstico de osteoporose foi considerado presente quando o escore T foi menor ou igual a -2,5, ou menos no colo do fêmur, em qualquer um dos pontos aferidos (fêmur total, colo de fêmur ou coluna vertebral).

As fraturas vertebrais foram avaliadas através do escore de deformação vertebral de Genant (GRIFFITH & GENANT, 2019). A avaliação foi feita das vértebras T4 – L4, e o escore tem os seguintes índices: zero: coluna normal; escore 1: deformidade leve (redução anterior, medial ou posterior na altura do corpo vertebral de > 20 a <25%); escore 2: deformidade moderada (redução na altura do corpo vertebral entre 26-40%); escore 3: deformidade severa (redução >40% no corpo vertebral). Foram consideradas como fratura vertebral escores acima de 1.

O cálculo da resistência à insulina foi feito através do programa de computador HOMA *Calculator*, em que correspondem $HOMA1-IR = (I \times G) / 22,5$ e $HOMA1-\%Beta = (20 \times I) / (G - 3,5)$. Em tais equações, I corresponde à insulinemia em mmo/L, e G, à glicemia em mmol/L, sendo considerada resistência à insulina quando o $HOMA-IR > 2,7$, conforme o estudo de Gelonese, 2009. O índice TyG [$\log(\text{triglicerídeos} \times \text{glicose}) / 2$], outro marcador de resistência insulina, também foi calculado (VASQUES, 2011).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como taxa de prevalência (percentual), média (desvio padrão) e mediana (mínimo, máximo). Os resultados foram testados para distribuição normal. Os testes *t de Student*, *Mann-Whitney* e *Exato de Fisher* foram utilizados para avaliar as variáveis associadas com osteoporose. Realizou-se uma análise de sensibilidade estatística incluindo apenas os sujeitos que apresentavam IMC abaixo de 25 kg/m². Avaliou-se a associação entre a osteoporose e a resistência à insulina em um modelo de regressão linear múltiplo que incluiu as variáveis não colineares com valor de $p < 0,05$. As associações foram consideradas significativas sempre que o valor de p bicaudal foi inferior a 0,05. As análises estatísticas foram realizadas no programa IBM SPSS Statistics 18.0 (IBM, São Paulo).

RESULTADOS

Foram convidados 480 pacientes para participar do estudo, destes 101 completaram o questionário e 84 realizaram ambas as dosagens de insulina e medida de densidade mineral óssea, além de radiografia de coluna. As características dos sujeitos incluídos no estudo estão descritas na tabela 1. A prevalência de osteoporose nessa amostra foi de 19%. Não houve diferença entre idade, sexo, tempo de diagnóstico, coinfeção com hepatite B ou C, diagnóstico de DM, fratura prévia, uso de glicocorticoide, atividade física, uso de álcool ou drogas, contagem de células CD4, carga viral, creatinina, glicose, insulina, colesterol total, colesterol HDL e colesterol LDL entre os grupos com e sem osteoporose. Os indivíduos com osteoporose apresentaram menores valores de IMC e triglicérides que os indivíduos sem osteoporose. As fraturas vertebrais ocorreram em aproximadamente o dobro nos indivíduos com osteoporose.

Tanto o índice HOMA- IR, quanto a TyG, foram maiores no grupo sem osteoporose quando comparados ao grupo com osteoporose (Tabela 1). O índice HOMA- Beta foi semelhante entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas da amostra estudada de acordo com a presença ou ausência de osteoporose.

	Sem osteoporose n=68	Com osteoporose n=16	p-valor
<i>Parâmetros Clínicos</i>			
Idade [anos (SD)]	57,3 (6,6)	58,8 (5,0)	0,336 ^a
Sexo feminino (%)	39,7	56,3	0,269 ^b
Tempo de diagnostico [anos (SD)]	11,0 (7,3)	9,4 (5,9)	0,354 ^a
Hepatite B (%)	2,9	0	1,0 ^b
Hepatite C (%)	8,8	18,8	0,363 ^b
Comorbidade (%)	30,9	13,3	0,216 ^b
<i>Diabetes Mellitus</i> (%)	11,8	0	0,343 ^b
História familiar de fratura (%)	3,2	0	1,0 ^b
Fratura prévia (%)	30,9	31,3	1,0 ^b
Uso de corticoide (%)	28,4	20,0	0,748 ^b
Atividade física (%)	33,3	25,0	0,765 ^b
Tabagismo (%)	26,5	37,5	0,375 ^b
Uso de álcool (%)	39,7%	25,0%	0,390 ^b
Uso de drogas (%)	20,9%	12,5%	0,725 ^b
IMC [kg/m ² (SD)]	26,4(4,5)	22,9(3,9)	0,005 ^a
Fratura morfométrica de coluna vertebral (%)	36,5%	73,3%	0,018 ^b
<i>Parâmetros Bioquímicos</i>			
CD4 [cell/mm ³ (SD)]	604 (260)	542 (205)	0,317 ^a
Carga viral [copies/mL (SD), median (min, max)]	264 (1443) 0 (0 – 10225)	217 (830) 0 (0 – 3329)	0,808 ^c
Creatinina [mg/dL (SD)]	1,01(0,3)	1.06(0,2)	0,534 ^a
Glicose [mg/dL (SD)]	161,8 (72,7)	135,1(64)	0,172 ^a
Insulina [UI/mL (SD)]	20,8 (19,7)	13,7(14,7)	0.179 ^a
Colesterol total [mg/dL (SD)]	223,6(60,9)	224,3(69,9)	0,971 ^a

(continuação)

HDL [mg/dL (SD)]	63,2(23,1)	73,9(30,9)	0,223 ^a
LDL [mg/dL (SD)]	106,6(50,8)	114,5(53,3)	0,610 ^a
Triglicerídeos [mg/dL (SD)]	269,2(185,4)	179,9(59,6)	0,002 ^a
<i>Resistência à insulina</i>			
HOMA-IR	8,68 (9,6)	4,8(6,6)	0,013 ^a
HOMA-beta	121,2(166,9)	-5,9(330,3)	0,087 ^a
TyG	5,2 (0,4)	5,0 (0,3)	0,029 ^a

IMC = índice de massa corporal / CD4 = linfócitos T-CD4 / HDL= lipoproteínas de alta densidade / LDL= lipoproteínas de baixa densidade / HOMA = avaliação do modelo de homeostase / TyG = Índice triglicerídeos/glicose

^a teste *t* de Student

^b teste exato de Fisher

^c teste de *Mann-Whitney*

Após a realização de uma análise de sensibilidade, em que incluímos apenas os sujeitos com IMC menor que 25, apenas o IMC e as fraturas vertebrais permaneceram associados a osteoporose. Houve uma tendência estatística para um maior índice de resistência à insulina HOMA-IR no grupo sem osteoporose. Esta análise está descrita na tabela 2.

Tabela 2 - Parâmetros bioquímicos e de resistência à insulina nos pacientes com IMC menor que 25 de acordo com a presença ou ausência de osteoporose.

	Sem osteoporose n=30	Com osteoporose n=12	p-valor
IMC [kg/m ² (SD)]	22,5(1,9)	21,2(1,9)	0,049 ^a
Fratura morfométrica de coluna vertebral (%)	33,3%	81,8%	0,012 ^b
<i>Parâmetros Bioquímicos</i>			
Glicose [mg/dL (SD)]	151,0 (76,0)	133,4(66,0)	0,458 ^a

(continuação)

Insulina [UI/mL (SD)]	16,8 (18,6)	11,9(13,8)	0,130 ^a
Colesterol total [mg/dL (SD)]	216,3(65,9)	221,9(66,0)	0,807 ^a
HDL [mg/dL (SD)]	65,3(22,3)	76,7(32,4)	0,293 ^a
LDL [mg/dL (SD)]	109,8(56,7)	111,2(50,8)	0,938 ^a
Triglicerídeos [mg/dL (SD)]	204,6(96,7)	170,0(61,6)	0,328 ^a
<i>Resistência à insulina</i>			
HOMA-IR	6,72 (10,0)	3,8(5,1)	0,068 ^a
HOMA-beta	117,1(201,4)	-41,8(357,0)	0,104 ^a
TyG	5,0 (0,4)	4,9 (0,4)	0,328 ^a

IMC = índice de massa corporal / CD4 = linfócitos T-CD4 / HDL= lipoproteínas de alta densidade / LDL= lipoproteínas de baixa densidade / HOMA = avaliação do modelo de homeostase / TyG = Índice triglicerídeos/glicose

^a teste *t* de Student

^b teste exato de Fisher

^c teste de *Mann-Whitney*

Os valores do HOMA-IR não diferiram nos indivíduos com ou sem fraturas morfométricas [9,3 (11,9) vs. 6,6 (6,5), $p=0,827$]. Além disso, não houve associação entre as fraturas vertebrais e resistência à insulina na análise de regressão univariada. Esses dados estão mostrados na tabela 3.

Tabela 3 - Análise univariada de regressão linear avaliando a associação entre as fraturas vertebrais e a resistência à insulina.

	B	SEB	Beta	p-value
IMC	-0,007	0,013	-0,060	0,604
HOMA-IR	0,008	0,006	0,147	0,198
HOMA-beta	0,000	0,000	-0,086	0,453
TyG	-0,004	0,139	-0,004	0,974

IMC = índice de massa corporal / HOMA = avaliação do modelo de homeostase / TyG = Índice triglicerídeos/glicose

A associação entre o HOMA-IR e o TyG e a osteoporose desapareceram no modelo de regressão linear múltipla (Tabela 4). O IMC permaneceu independentemente associado a osteoporose nesse modelo (Tabela 4).

Tabela 4 - Modelo de regressão linear múltipla avaliando a associação entre o escore t na região do fêmur e a resistência à insulina.

	B	SEB	Beta	p-value
IMC	0,157	0,026	0,608	<0,0001
HOMA-IR	0,001	0,013	0,012	0,906
TyG	0,193	0,306	0,630	0,531

IMC = índice de massa corporal / HOMA = avaliação do modelo de homeostase / TyG = Índice triglicérides/glicose

A frequência de resistência à insulina na população estudada foi de 68,20% (Figura 1), considerando HOMA-IR>2,7. Foram associados à resistência insulínica o uso de glicocorticoide, tabagismo e IMC. Não houve associação entre a carga viral e a contagem de CD4 e a resistência à insulina nos indivíduos estudados. Estas informações estão mostradas na tabela 5.

Figura 1 - Frequência de resistência à insulina na população estudada.

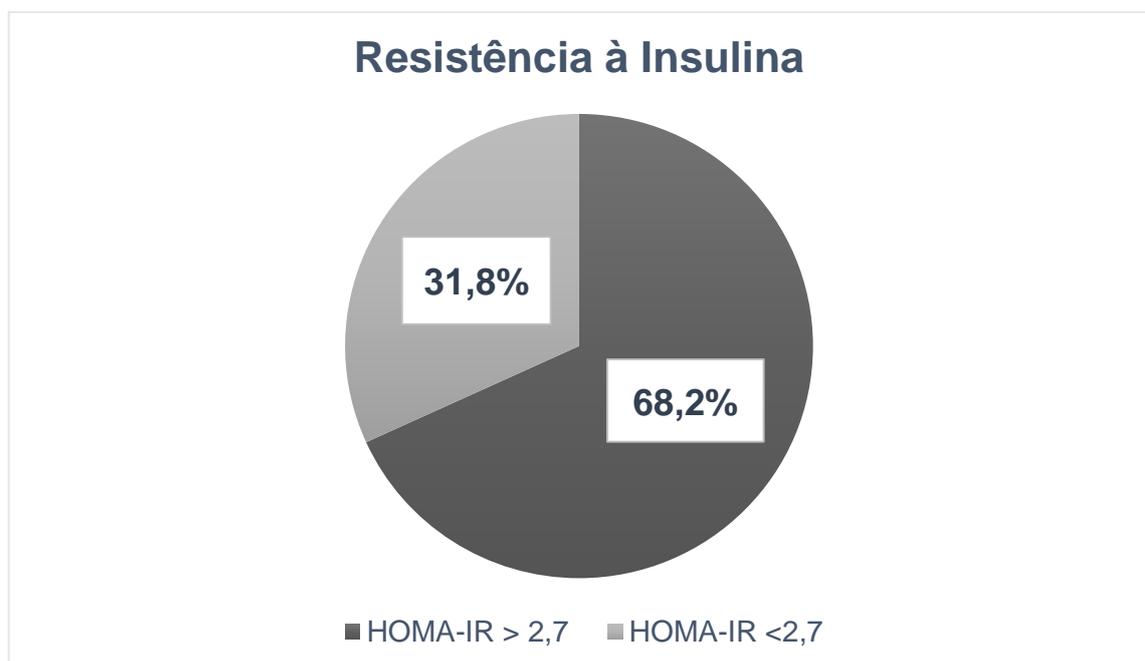


Tabela 5 - Fatores associados a resistência à insulina nos sujeitos estudados.

	HOMA_IR < 2,7 n=23	HOMA_IR >= 2,7 n=54	p-valor
<i>Parâmetros Clínicos</i>			
Idade [anos (SD)]	57,8 (5,5)	57,5 (6,9)	0,857 ^a
Sexo feminino (%)	51,9	41,7	0,485 ^b
Tempo de diagnóstico [anos (SD)]	10,0 (5,4)	11,4 (7,2)	0,219 ^a
Hepatite B (%)	0	1,7	1,0 ^b
Hepatite C (%)	17,9	8,3	0,278 ^b
Comorbidade (%)	18,5	31,7	0,300 ^b
<i>Diabetes Mellitus (%)</i>	3,6	11,7	0,427 ^b
Fratura prévia (%)	21,4	36,7	0,220 ^b
Uso de corticoide (%)	7,4	37,3	0,004 ^b
Atividade física (%)	33,3	32,2	0,477 ^b
Tabagismo (%)	42,9	33,3	0,047 ^b
Uso de álcool (%)	42,9	25,0	0,390 ^b
Uso de drogas (%)	25,0	18,6	0,574 ^b
IMC [kg/m ² (SD)]	23,1(3,0)	26,4(4,6)	0,001 ^a
Fratura morfométrica de coluna vertebral (%)	48,0	38,9	0,472 ^b
<i>Parâmetros Bioquímicos</i>			
CD4 [cell/mm ³ (SD)]	547 (206)	612 (304)	0,248 ^a
Carga viral [copies/mL (SD)]	130 (639)	296 (1528)	0,460 ^c

IMC = índice de massa corporal / CD4 = linfócitos T-CD4 / HDL= lipoproteínas de alta densidade / LDL= lipoproteínas de baixa densidade

^a teste *t* de Student

^b teste exato de Fisher

^c teste de *Mann-Whitney*

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a associação entre resistência insulínica e densidade mineral óssea em uma amostra de PVH em uso de terapia antirretroviral. Os indivíduos com osteoporose apresentaram valores menores de resistência à insulina calculada através do HOMA-IR, quando comparados aos sem osteoporose. Entretanto, a associação entre a densidade mineral óssea e a resistência à insulina desapareceu após o ajuste para o IMC.

Estudos na população geral encontraram resultados semelhantes ao nosso. Kun-Hong Li et al. (2018), em um estudo transversal com uma população tailandesa, encontrou que a prevalência de osteoporose diminuiu significativamente com a glicemia e a HbA1c. Além disso, a DMO da coluna lombar e do colo do fêmur foi maior no grupo com DM2, do que nos controles. O DM foi associado com menor chance de osteoporose em obesos (OR = 0,77) e não-obesos (OR = 0,63) (p para interação = 0,555).

Estudos anteriores revelaram a associação entre DM e osteoporose; Atualmente, está bem estabelecido que DM tipo 1 (DM1) e DM2 estão associados a um risco aumentado de fraturas osteoporóticas (JIANG et al, 2018). Apesar dos indivíduos diabéticos do tipo 2 apresentarem DMO maior que os não diabéticos. Estes indivíduos tem risco aumentado de fraturas, quando comparados a população geral.

No entanto, não está claro por que o risco de fratura aumentado independe da densidade mineral óssea. O estudo de Ho-Pham et al.(2018), com uma prevalência de 2% de DM mostrou que, em comparação com os controles, os pacientes com DM2 apresentaram maior intensidade de massa trabecular, porém menor densidade óssea cortical, resultando em menor força óssea.

Young et al. (2011) analisaram dados do estudo de coorte prospectivo ambulatorial de PVH (HOPS) comparados com a população geral dos EUA, e encontraram um aumento, tanto nas taxas de fratura, quanto na proporção relativa de fraturas por fragilidade entre os participantes do HOPS, com idades entre 25 e 54 anos, quando comparados a população geral. Nesse estudo, além da idade avançada, abuso de substâncias, contagem de células CD4 menor que 200 células / mm³ e hepatite C e a presença de DM (RR, 1,62; IC95%, 1,00–2,64), foram associados a fraturas.

Existem poucos estudos avaliando a frequência de resistência à insulina ou osteoporose em PVH no Brasil. Castilho et al. (2019), em uma coorte observacional no Brasil, examinou a multicomorbidade (acúmulo de 2 ou mais doenças crônicas não-transmissíveis), as mais comuns foram a dislipidemia e DM, e a osteoporose foi frequente em mulheres (16 versus 35% de homens e mulheres com multimorbidade, respectivamente).

Raposo et al. (2017), em um estudo transversal, para determinar desordens metabólicas e fatores de risco cardiovasculares, em Minas Gerais, com 87 PVH sem uso de TARV, encontraram uma prevalência de DM de 2,3%. Mariz et al. (2011)., em um estudo transversal em serviços de referência de Pernambuco, para estimar o IMC e fatores associados, encontrou uma prevalência de obesidade de 32,1%, em uma população predominantemente masculina, com idade entre 18 e 39 anos, sendo que a DM foi associada ao maior IMC.

Em estudo transversal, em um hospital em Camarões na África, Noumegni et al. (2017), avaliaram a resistência insulínica através do HOMA-IR, em indivíduos com idade entre 30 e 74 anos, em que 28% dos pacientes tinham sobrepeso e 19,5% obesidade. A prevalência de resistência à insulina foi de 47,3%, sem qualquer diferença entre os pacientes com e sem terapia antiretroviral (48,5% vs. 38,5%; $p = 0,480$), apesar da baixa prevalência de DM, que foi de 2%. A obesidade foi o único fator independentemente associado à resistência à insulina (razão de chances ajustada: 2,28; intervalo de confiança de 95%: 1,10-4,72). Esse estudo vem de encontro ao nosso, pela alta prevalência da resistência insulínica, em uma população com IMC elevado.

Nosso estudo apresenta como limitações o fato de que a insulina sérica não foi coletada em jejum em todos os pacientes, o que não teve diferença estatística. O IMC foi um fator determinante para os resultados, pois a maioria dos pacientes tinha IMC > 25. O delineamento transversal tem limitações inerentes ao desenho que impedem interpretação causal, o que pode ter acontecido em nosso caso. Conforme um estudo citado anteriormente, Mariz et al. (2011), há uma prevalência de IMC elevado na população, maior a partir dos 40 anos, compreendendo mais de um terço da população, sugerindo que nossa amostra pode refletir a realidade. Segundo dados do ministério da saúde Brasil, no ano de 2016 a obesidade já atingiu um em cada cinco

brasileiros. Outra limitação foi de que poucos aceitaram participar do estudo, o que pode ter selecionado indivíduos mais doentes ou mais saudáveis.

Como pontos fundamentais do trabalho, podemos destacar que com a sobrevivência cada vez maior das PVH, graças a terapia antirretroviral potente, essa população tem uma sobrevivência maior com a doença viral, que fez com que pudéssemos estudar outras doenças, como as crônicas não-transmissíveis. Além disso, outro ponto é que esse é um dos primeiros estudos a avaliar a associação da resistência à insulina com osteoporose nessa população.

CONCLUSÃO

As PVH em nosso estudo que possuem resistência insulínica, tem maior DMO. Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar o efeito da resistência à insulina no risco de fratura em PVH.

REFERÊNCIAS

CASTILHO, J. L. et al. Trends and predictors of non-communicable disease multimorbidity among adults living with HIV and receiving antiretroviral therapy in Brazil. **Journal of the International AIDS Society**, 2019.

GELONEZE, B., et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.** 2009 Mar;53(2):281-7. PubMed PMID: 19466221.

HO-PHAM, L. T. et al. Type 2 diabetes is associated with higher trabecular bone density but lower cortical bone density: the Vietnam Osteoporosis Study. **Osteoporosis International** (2018) 29:2059–2067.

JIANG, N.; XIA, W. **Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus**. International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2018.

KUN-HONG, L. et al. A positive correlation between blood glucose level and bone mineral density in Taiwan. **Archives of Osteoporosis**, 2018, 13:78.

MARIZ, C. A, et al; Índice de massa corporal em indivíduos com infecção pelo HIV e fatores associados com magreza e sobrepeso/obesidade. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 27(10):1997-2008, 2011.

NOUMEGNI, S. R. N. et al. Insulin resistance and associated factors among HIV-infected patients in sub-Saharan Africa: a cross sectional study from Cameroon. **Lipids in Health and Disease**, (2017) 16:148.

PALELLA, F. J. et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 2006, 43:27-34.

PEDRO, M. N. et al. Insulin Resistance in HIV-patients: causes and consequences. **Frontiers in Endocrinology**. 2018. v.9. Article 514.

RAPOSO, M. A. et al. Metabolic disorders and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS without the use of antiretroviral therapy. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 50(5):598-606, September-October, 2017.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV / AIDS, Ministério da Saúde, 2018.

YOUNG, B. et al. Brooks and the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Increased Rates of Bone Fracture Among HIV-Infected Persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) Compared With the US General Population, 2000–2006. **Clinical Infectious Diseases**, 2011;52(8):1061–1068.

VASQUES, A. C. et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. **Diabetes Res Clin Pract.** 2011, Sep;93(3):e98-e100. doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.030.

WANDELER, G., et al. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. **Current Opinion**, 2016

WHO. **Global Database on Body Mass Index**. Available from: <<http://apps.who.int/bmi/index>>. Accessed: 10 July. 2019.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido aos avanços realizados no manejo do vírus do HIV nos últimos anos, melhorando a sobrevivência das PVH, doenças que antes não eram preocupantes nessa população estão se tornando mais prevalentes, como as doenças crônicas não-transmissíveis, como o DM e doenças do metabolismo ósseo. Nesse contexto, este foi um dos primeiros estudos a avaliar a associação da resistência à insulina com osteoporose nesta população.

Em nosso estudo, os indivíduos com osteoporose apresentaram valores menores de resistência à insulina, calculada através do HOMA-IR, quando comparados aos sem osteoporose. Entretanto, a associação entre a densidade mineral óssea e a resistência à insulina desapareceu após o ajuste para o IMC. No nosso estudo, não houve associação entre as fraturas vertebrais e resistência à insulina. Mais estudos então, são necessários para avaliar o efeito da resistência à insulina no risco de fraturas vertebrais em PVH.

Como perspectivas futuras, fica a importância do acompanhamento desses pacientes e a atenção a essas doenças crônicas não-transmissíveis, cada vez mais observadas nestes pacientes, cabendo medidas de prevenção e rastreamento, para melhor qualidade de vida das PVH.

REFERÊNCIAS

- ARAUJO, S., et al. Prevalence of insulin resistance and risk of diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving current antiretroviral drugs. **Eur J Endocrinol**. 2014; 171(5):545–54. Available from: <<https://doi.org/10.1530/eje-14-0337>>. Accessed: 10 Aug. 2019.
- BRASIL. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Conselho Nacional de Saúde**. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 10 de ago. 2019.
- CASADO, J. L. et al. Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. **International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation**. 2013.
- DeFRONZO, R. A. et al. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am J Phys**. 1979;237(3):E214–23. Available from: <<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>>. Accessed: 20 nov. 2018.
- GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metabol**. 2009 Mar;53(2):281-7. PubMed PMID: 19466221.
- GUILLEN, M. A., et al. Insulin resistance by homeostasis model assessment in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: cross-sectional study. **Diabetol Metab Syndr**. 2015;7:49.
- HAWKINS, K. L., et al. **Geriatric syndromes**: new frontiers in HIV and sarcopenia. AIDS, 2017.
- HELLGREN, M. I. et al. Insulin resistance predicts early cardiovascular morbidity in men without diabetes mellitus, with effect modification by physical activity. **Eur J Prev Cardiol**. 2015;22(7):940–9.
- HULGAN, T. **Factors Associated With Insulin Resistance in Adults With HIV Receiving Contemporary Antiretroviral Therapy**: a Brief Update. Current HIV/AIDS Reports, 2018.
- IOANNOU, G. N. et al. Prevalence and trends of insulin resistance, impaired fasting glucose, and diabetes. **J Diabetes Complicat**. 2007;21(6):363–70. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2006.07.005>>. Accessed: 10 Aug. 2019.
- ISCD (The International Society For Clinical Densitometry). **Official Positions 2015**. Disponível em: <<https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

JIANG, N.; Xia, W. **Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus**. International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation, 2018.

JOHNELL, O; KANIS, J. A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. **Osteoporos Int**, 17:1726–1733, 2006.

JUSTMAN, J. E. et al. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. **J Acquir Immune Defic Syndr**. 1999. 2003, 32 (3):298–302.

KATSUKI, A. et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**. 2001, 24:362-5.

LEVY, J. C. et al. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. **Diabetes Care**. 1998, 21:2191-2.

MARSHALL, J. et al. **Abdominal Fat Depots, Insulin Resistance, and Incident Diabetes Mellitus in Women With and Without HIV Infection**. AIDS, Publish Ahead of Print, 2018.

MATOVU F. K., et al. Bone health and HIV in resource-limited settings: a scoping review. **Current Opinion**, 2016.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**. 1985, 28:412-9.

MCCMAHON, C. N. et al. High rates of incident diabetes and prediabetes are evident in men with treated HIV followed for 11 years. **AIDS**. 2018;32(4):451–9.

NANSSEU, J. R. et al. Incidence and risk factors for prediabetes and diabetes mellitus among HIV infected adults on antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. **Epidemiology**. 2018. doi: 10.1097/EDE.

NAPOLI, N. et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. **Nat Rev Endocrinol**. 13:208–219, 2017.

NETO, L. F. D. S. P., et al. Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 2016.

NOUBISSI, E. C. et al. Diabetes and HIV. **Current Diabetes Reports**, 18:125, 2018.

OTTEN, J. et al. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. **Diabetologia**. 2014;57(9):1781–8. Available from: <<https://doi.org/10.1007/s00125-014-3285-x>>. Accessed: 20 dec. 2018.

OLIVEIRA, E. P. et al. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. **J Bras Patol Med Lab**, v. 41, n. 4, p. 237-43, 2005.

OGURTSOVA, K. et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. **Diabetes Res Clin Pract**, 128:40–50, 2017.

PALELLA, F. J. et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 2006, 43:27-34.

PEDRO, M. N. et al. Insulin Resistance in HIV-patients: causes and consequences. **Frontiers in Endocrinology**. 2018. v.9. Article 514.

POIANA, C.; CAPATINA, C. Fracture Risk Assessment in Patients With Diabetes Mellitus. **Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health**, 2017.

SALAZAR, J. et al. **Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index**: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *Version 3. F1000Res*. 2017; 6: 1337.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV / AIDS, Ministério da Saúde, 2018.

SIRIS, E. S. et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. **Osteoporos. Int.** 25:1439–1443, 2014.

SCHWARTZ, A. V. et al. Older women with diabetes have an increase risk of fracture: a prospective study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 86:32–38, 2001.

SCHULTE-HERMANN, K. et al. Pichler K, et al. Impaired lipid profile and insulin resistance in a cohort of Austrian HIV patients. **J Infect Chemother**. 2016;22(4): 248–53. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.01.007>>. Accessed: 10 Aug. 2019.

THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY – ISCD. 2015. Available from: <<https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/>>. Accessed: 20 dec. 2018.

VASQUES, A. C. et al. Análise Crítica do Uso dos Índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na Avaliação da Resistência à Insulina e Capacidade Funcional das Células- β Pancreáticas. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, 2008;52/1:32-39.

_____. et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. **Diabetes Res. Clin. Pract.** 2011, Sep; 93(3):e98-e100. doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.030.

VALENTINI, A. et al. FRAX tool in type 2 diabetic subjects: the use of HbA1c in estimating fracture risk. **Acta Diabetologica**. Available from: <<https://doi.org/10.1007/s00592-018-1187-y>>. Accessed: 20 dec. 2018.

WALLET, M. A., et al. Increased inflammation but similar physical composition and function in older-aged, HIV-1 infected subjects. **BMC Immunology**, 2015.

WANDELER, G., et al. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. **Current Opinion**, 2016.

WALLACE, T. M. et al. An increase in insulin sensitivity and basal beta-cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in a placebo-controlled randomized study. **Diabetic Med.** 2004;21:568-76.

WILLIAM, D. et al. Type 2 Diabetes and Bone. **Journal of Bone and Mineral Research**, 2012.

WHO. **Global Database on Body Mass Index**. Available from: <<http://apps.who.int/bmi/index>>. Accessed: 10 july. 2019.