

## Alterações metabólicas e estimativa de risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/AIDS doze meses após o início da TARV

### *Metabolic changes and estimating cardiovascular risk of people living with HIV/AIDS twelve months after the start of HAART*

Nathalia Sernizon Guimarães<sup>1</sup>, Júlia Fonseca de Moraes Caporali<sup>1</sup>, Priscila Valeria do Carmo Carvalho Reis<sup>2</sup>, Pedro Rezende Tanajura<sup>3</sup>, André Ribeiro Guimarães<sup>3</sup>, Unaí Tupinambás<sup>4</sup>

#### RESUMO

A incidência de doenças cardiovasculares (DCV) chega a ser duas vezes maior em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) devido aos danos pró-inflamatório causado pelo vírus e efeitos tóxicos de antirretrovirais incluindo as dislipidemias. O objetivo deste trabalho foi acompanhar o risco de DCV e marcadores metabólicos em PVHA. Trata-se de estudo longitudinal realizado antes e após 12 meses de início de antirretrovirais. Coletou-se variáveis socioeconômicas, clínicas, antropométricas e laboratoriais, e calculou-se escores de Framingham e PROCAM. Utilizaram-se os testes de Wilcoxon, T-Student e Qui-Quadrado na comparação das variáveis. A amostra basal deste estudo foi composta por 91 PVHA. Desses, 85% eram homens com mediana de idade igual a 31 anos e 94,5% declararam não ter história pregressa de dislipidemias. Foi observado aumento nos níveis de colesterol total ( $p<0,05$ ). Portanto, para a definição de risco real de DCV nesta população temos que considerar a inclusão de outras variáveis como alguns biomarcadores e, ainda, a mensuração ultrassonográfica da camada íntima carotídeas. Sendo assim, o cuidado compartilhado com outras áreas da saúde como nutricionistas e educadores físicos visando estimular a mudança de estilo de vida, pode qualificar o acompanhamento de PVHA reduzindo a incidência de eventos não infecciosos.

**Palavras-chave:** Alterações Metabólicas, Doenças Cardiovasculares, HIV, AIDS

<sup>1</sup> Doutoranda em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Belo Horizonte MG - Brasil.

<sup>2</sup> Mestranda em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Belo Horizonte MG - Brasil.

<sup>3</sup> Afiliação. Cidade, MG - Brasil.

<sup>4</sup> Doutor em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Belo Horizonte MG - Brasil.

#### Instituição:

Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG - Brasil.

#### \* Autor Correspondente:

Nathalia Sernizon Guimarães  
E-mail: nasernizon@hotmail.com

Recebido em: 13/10/2016.

Aprovado em: 11/09/2017.

## ABSTRACT

The incidence of cardiovascular disease (CVD) is up to twice as high in people living with HIV / AIDS (PLWHA) because of the pro-inflammatory damage caused by the virus and antiretroviral toxicities including dyslipidemias. The objective of this study was to monitor the risk of CVD and metabolic markers in PLWHA. This is a longitudinal study before and after 12 months of antiretroviral beginning. They were collected socioeconomic, clinical, anthropometric and laboratory variables, and calculated scores of Framingham and PROCAM. They used the Wilcoxon paired tests, T-Student and Chi-square partition in the comparison of variables. The baseline sample was composed of 91 PLWHA. Of these, 85% were male with median age 31 years and 94.5% did not have a history of dyslipidemia. There was an increase in total cholesterol levels ( $p < 0.05$ ). Therefore, to define real risk of CVD in this population we have to consider the inclusion of other variables as some biomarkers, and also ultrasound measurement of carotid intima layer. Thus, the shared care with other health areas as physical nutritionists and educators to stimulate the change of lifestyle, can qualify PLWHA monitoring reducing the incidence of non-infectious events.

**Keywords:** Metabolic Diseases, Cardiovascular Abnormality, HIV, SIDA

## INTRODUÇÃO

Segundo as estimativas atuais publicadas pela Organização Mundial de Saúde, durante o ano de 2015, 2,1 milhões de indivíduos se infectaram pelo HIV em todo o mundo. Os adultos compõem o grupo etário majoritário dessas recentes infecções, representado por 1,9 milhões de indivíduos.<sup>1,2</sup>

No Brasil, estima-se que aproximadamente 718 mil indivíduos vivam com o HIV e, desses, 44,9% residem na região Sudeste do país.<sup>3</sup> Para o combate dessa epidemia nacional, o foco das políticas de saúde brasileiras é a implementação de intervenções de prevenção combinadas. Novas recomendações publicadas através do “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos” preveem o início imediato da terapia antirretroviral (TARV), independentemente da contagem de linfócitos CD4+.<sup>4</sup>

Devido ao sucesso da política de universalização de acesso à TARV, observou-se o aumento da sobrevivência das pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) e redução da mortalidade.<sup>5</sup> Ainda assim, a mortalidade de PVHA é de 3 a 15 vezes maior em relação à população geral<sup>5</sup> e, embora possa ser parcialmente atribuído às complicações infecciosas, mais da metade destas mortes são decorrentes de causas não infecciosas que incluem doenças renais, ósseas, complicações neurológicas, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares (DCV).<sup>6</sup>

Os eventos cardiovasculares são observados 1,5-2 vezes mais em PVHA quando comparados à população geral,<sup>7</sup> devido principalmente à interação entre os danos pró-inflamatórios causados pelo próprio vírus e os efeitos tóxicos da TARV, que incluem dislipidemia, acúmulo de gordura ectópica e resistência insulínica.<sup>8</sup> O estudo de Rodger *et al.*<sup>9</sup>

demonstrou taxa de mortalidade de 5,02 por 1000 pessoas-ano [intervalo de confiança de 95% (CI) 3,85-6,43], descrevendo como causas principais de morte a DCV (19,31%), seguida de malignidades não associadas à AIDS (12,19%), mortes não naturais (18%), não associadas à AIDS (10%) e hepatopatias (8%).<sup>9</sup>

Diante deste contexto, este estudo possui como objetivo avaliar e acompanhar a estimativa de risco de doenças cardiovasculares e marcadores metabólicos de PVHA antes e após 12 meses de início do uso da TARV.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo longitudinal realizado com PVHA, em dois períodos de tempo, antes e após 12 meses de início da TARV, em pacientes selecionados por amostragem de conveniência, acompanhadas entre os anos de 2014 e 2016.

O estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, registrado sob o número CAAE 12649713.4.0000.5149 e conduzido de acordo com as normas do código de ética para pesquisa em humanos, Conselho Nacional de Saúde, Resolução nº 466/2012.

Todos os voluntários que preenchem os critérios de inclusão, isto é, infecção confirmada pelo HIV, *naïves* no início do estudo, com idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos e que aceitaram participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O recrutamento foi realizado em um Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias no Sudeste do Brasil, após consulta agendada com a farmacêutica do serviço para cadastro e esclarecimentos sobre o

início do uso da TARV. Exame físico incluindo aferição de peso, altura, pressão arterial e coleta de exames laboratoriais (glicose, triglicérides, colesterol total e frações) foram realizados antes e após 12 meses do uso de antirretrovirais. Foram avaliados dois escores de risco de surgimento de doenças cardiovasculares, Framingham<sup>10</sup> e *Prospective Cardiovascular Munster* (PROCAM).<sup>11</sup> Ambos calculam o risco do surgimento de DCV em 10 anos, sendo que, para tal, o escore de Framingham considera as seguintes variáveis para o cálculo: idade, sexo, tabagismo, pressão arterial sistólica, colesterol e HDL-colesterol, classificando os indivíduos em risco baixo, moderado ou alto. Já o escore de PROCAM considera também as variáveis LDL-colesterol, triglicérides, diabetes e história familiar de DCV.

O banco de dados foi construído com dupla digitação no *software* Epidata, versão 3.1 e a análise estatística foi realizada pelo pacote estatístico *Stata*, versão 11.0. A estatística descritiva foi realizada mediante a distribuição de frequência e porcentagem das variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas, após aplicação do teste de normalidade *Shapiro Wilk*. Os testes de *Wilcoxon* pareado, T-Student e Qui-Quadrado de Partição foram utilizados na comparação das variáveis nos dois momentos do estudo.

## RESULTADOS

A amostra basal deste estudo foi composta por 91 PVHA, virgens de TARV. Destes, 85% (n=77) eram do sexo masculino, com idade variando entre 19 e 55 anos e a mediana igual a 31 anos. O percentual de pessoas com escolaridade de nível superior em andamento ou em conclusão foi igual a 64%. A maioria dos pacientes (79%) se declarou solteiro e a forma de exposição à infecção mais frequentemente relatada foi a relação homossexual masculina (72,5%). Aproximadamente 25% dos pacientes virgens de TARV estudados eram tabagistas e 68% faziam uso de bebidas alcoólicas. Quando arduos sobre possível condição de dislipidemias em período anterior àquela entrevista, 94,5% declararam nunca terem recebido este diagnóstico (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta a comparação das variáveis bioquímicas, clínicas e antropométricas, antes e após 12 meses do início da TARV. Observou-se alteração significativa ao longo do tempo: aumento de colesterol total, LDL-colesterol, peso e Índice de Massa Corporal (IMC), entretanto houve aumento do HDL-colesterol.

Estratificando a amostra por sexo e idade, observamos que o aumento do colesterol total, LDL-colesterol, peso e IMC pôde ser associado aos homens e aos indivíduos com idade igual ou inferior a 31 anos. Já o HDL apresentou aumento em ambos os sexos e categorias de idade (Tabela 3)

Ao avaliar o risco de surgimento de DCV pela classificação de Framingham, observamos que, ao iniciar o tratamento antirretroviral, 1% dos indivíduos apresentaram risco intermediário e 1% alto risco de desenvolver alguma doença cardiovascular no período de 10 anos. Após o início da terapia, esta mesma porcentagem foi observada para ambos os riscos descritos anteriormente (P<0,001). Na avaliação pelo PROCAM, nenhum paciente antes do início da TARV se classificava em risco intermediário ou alto, ao passo que, após 12 meses, 1,3% apresentou risco intermediário de desenvolvimento de DCV (P<0,001) (Tabela 4).

**Tabela 1** - Informações sócio-demográficas e de estilo de vida de 91 pessoas vivendo com HIV/AIDS estudadas, virgens de tratamento, assistidas por um Centro de Referência em Doenças Infecto-Parasitárias, Sudeste do Brasil, 2014-2015.

Informações sócio demográficas	Total	
	N	%
Sexo		
Feminino	14	15,40
Masculino	77	84,60
Etnia		
Branca	37	40,70
Negra	10	11,00
Parda		
Outro	34	
10	37,40	
11,00		
Escolaridade		
Analfabeto	0	0,00
Fundamental Inc.	3	3,30
Fundamental Comp.	5	5,50
Médio Inc.	5	5,50
Médio Comp.	20	22,00
Superior Inc.	27	29,70
Superior Comp.	31	34,10
Ocupação		
Aposentado	1	1,10
Desempregado	9	9,90
Gerador de renda	79	86,80
Estudante	2	2,20
Estado Civil		
Solteiro	72	79,10
Casado	16	17,60
Desquitado	3	3,30
Viúvo	0	0,00
Exposição ao HIV		
Relação homossexual masculina	66	72,50
Relação heterossexual	22	24,20
Outro	1	1,10
Tabagismo		
Sim	20	22,00
Não	70	78,00
Etilismo		
Sim	62	68,10
Não	29	31,90
Histórico de Dislipidemia		
Sim	5	5,50
Não	86	94,50

Nota: n= amostra

**Tabela 2** - Comparação de variáveis bioquímicas, clínicas e antropométricas de PVHA antes e após o início do tratamento antirretroviral, Sudeste do Brasil, 2014-2016.

Variáveis	Naives		12 meses após início da TARV	p*
	n	mediana [Q1-Q3]	mediana [Q1-Q3]	
Glicose	81	86,9 [81,1 - 91]	87 [83-94]	0,052
Colesterol	81	160 [134 - 177]	167 [148-199]	0,000
LDL-c	81	96,9 [77,2 - 115,4]	102,3 [83-124,5]	0,027
HDL-c	81	36 [31 - 43]	44 [37-52]	0,000
Triglicerídeos	81	107 [85 - 150]	98 [72 - 158]	0,766
PAS	81	120 [110 - 130]	120 [110-120]	0,097
PAD	81	80 [70 -85]	80 [70-80]	0,097
Peso	79	71,9 [64,0 - 81,3]	73,7 [65,1-83,3]	0,011
IMC	79	24,0 [21,6 - 27,2]	24,7 [22,6 - 27,2]	0,014

Nota: n= amostra; Q1 – primeiro quartil; Q3 – terceiro quartil. Teste de Wilcoxon Pareado

Ao categorizar por sexo o risco de doenças cardiovasculares segundo o questionário de Framingham, foi observado que a prevalência de alto risco para doenças cardiovasculares não aumentou após o início da TARV nos subgrupos feminino e masculino (Tabela 5).

**Tabela 3** - Comparação de variáveis bioquímicas, clínicas e antropométricas de PVHA antes e após o início do tratamento antirretroviral, por sexo e idade, Sudeste do Brasil, 2014-2016.

Variáveis	Homens				Mulheres				
	n	naives mediana [Q1-Q3]	12 meses após TARV mediana [Q1-Q3]	p	n	naives mediana [Q1-Q3]	12 meses após TARV mediana [Q1-Q3]	P	
Glicose	68	86,85 [81,1 - 91]	87,5 [83 - 93,5]	0.05	13	84 [82-91]	85 [83-95]	0.70	
Colesterol	68	150,2 [129 - 175,5]	167 [146 - 200,5]	0.00	13	165 [160 - 191]	172 [160 - 191]	0.29	
LDL-c	68	94,6 [75,6 - 114]	98,7 [83,3 - 126,9]	0.01	13	113,8 [82,5 - 122,3]	105,3 [76,3 - 119,3]	0.91	
HDL-c	68	36 [30,6 - 43]	41,5 [37 - 49]	0.00	13	40 [35 - 48]	56 [48 - 69]	0.01	
Triglic.	68	107 [86 - 147]	98 [74,5 - 159]	0.69	13	102 [84 - 157]	92 [68 - 127]	0.06	
PAS	68	120 [110 - 127,5]	120 [110 - 120]	0.06	13	120 [110 - 140]	120 [110-130]	0.11	
PAD	68	80 [70-80]	80 [70-80]	0.16	13	80 [70 - 88]	70 [70 - 90]	0.35	
Peso	66	72,4 [65,8 - 81]	75,8 [67,7 - 84,5]	0.00	13	69,5 [60,1 - 86]	66 [58,9 - 82,8]	0.22	
IMC	68	23,9 [21,5 - 25,7]	24,7 [22,6 - 26,8]	0.00	13	24,0 [23,2 - 31,7]	25,1 [22,7 - 29,4]	0.22	
		≤ 31 anos				> 31 anos			
Variáveis	n	naives mediana [Q1-Q3]	12 meses após TARV mediana [Q1-Q3]	p	n	naives mediana [Q1-Q3]	12 meses após TARV mediana [Q1-Q3]	p	
Glicose	45	83 [80-88]	87 [82 - 92]	0.01	36	90,5 [84-94]	89 [83,5 - 96]	0.90	
Colesterol	45	148 [122,1 - 169]	158 [139 - 185]	0.00	36	171 [155,2 - 192]	180,5 [163,5 - 215,5]	0.01	
LDL-c	45	83,1 [72,9 - 108,5]	93,5 [79,7 - 113,3]	0.07	36	102,4 [83,1 - 21,9]	112,6 [88,6 - 130,2]	0.34	
HDL-c	45	35 [30 - 40]	41 [46-48]	0.00	36	39 [33,5 - 48]	47 [38,5 - 56,5]	0.00	
Triglic.	45	87 [80-132]	89 [65 - 138]	0.63	36	120 [96,5 - 173,5]	114 [82 - 161]	0.38	
PAS	45	120 [110 - 120]	120 [110 - 120]	0.17	36	120 [115 - 130]	120 [110 - 126]	0.04	
PAD	45	80 [70 - 80]	80 [70 - 80]	0.62	36	80 [75 - 90]	80 [70 - 90]	0.05	
Peso	45	71,0 [63,3 - 79,4]	73,6 [63,1 - 79,9]	0.00	36	72,1 [65,5 - 86,5]	76,6 [66,7 - 88,4]	0.23	
IMC	45	22,7 [20,9 - 25,1]	23,9 [21,7 - 25,7]	0.00	36	24,3 [22,4 - 29,7]	25,8 [22,7 - 29,5]	0.34	

Nota: \*Teste de Wilcoxon Pareado

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Após 12 meses de início do uso da TARV, os pacientes apresentaram significativo aumento nos níveis de colesterol total e LDL-colesterol e aumento do HDL-colesterol. Interessante observar que 95% destes pacientes declararam não possuir diagnóstico prévio de qualquer dislipidemia. Diversos estudos corroboram estes dados, apontando a hipercolesterolemia e aumento de LDL-colesterol como efeito colateral principal da TARV e principal fator colaborador do surgimento de DCV.<sup>12-14</sup> Apesar do aumento significativo destes dois parâmetros metabólicos, a alteração destas variáveis após um ano de TARV não contribuiu suficientemente para alterar a pontuação do escore de Framingham. Para significativas alterações dos escores, deve haver aumento no nível sérico de colesterol total e queda do HDL-colesterol.<sup>11</sup> Temos que considerar que o tempo de seguimento foi somente de 12 meses, o que poderia explicar pouca mudança no escore.

Após 12 meses de acompanhamento, observou-se aumento de peso e IMC. Estudos longitudinais em adultos saudáveis demonstraram que o aumento de peso esteve associado ao aumento da inflamação sistêmica e a alterações nos parâmetros metabólicos, principalmente quanto ao aumento da pressão arterial, resistência insulínica e dislipidemias.<sup>15,16</sup>

Na análise destas alterações lipídicas e aumento do peso, é relevante apontar a idade mediana da amostra igual a 31 anos.

**Tabela 4** - Descrição do risco de surgimento de doenças cardiovasculares antes e após o início do tratamento antirretroviral em adultos vivendo com HIV/Aids, segundo a classificação de Framingham e PROCAM, Sudeste do Brasil, 2014-2016.

Risco DCV	Framingham					p*	PROCAM				
	Naives		Após 12 meses		p*		Naives		Após 12 meses		p*
	n	%	n	%			n	%	n	%	
Baixo	79	98	79	97,6	0,0000	81	100	80	98,7	0,0000	
Intermediário	1	1,2	1	1,2		0	0	1	1,3		
Alto	1	1,2	1	1,2		0	0	0	0		

Nota: n= amostra; % = percentual. \*Qui-quadrado de Partição - Pearson

**Tabela 5** - Descrição do risco de surgimento de doenças cardiovasculares antes e após o início do tratamento antirretroviral, segundo a classificação de Framingham, por sexo e idade, em adultos vivendo com HIV/Aids, Sudeste do Brasil, 2014-2016.

Risco DCV	Homens				p*	Mulheres			
	Naives		Após o início da TARV			Naives		Após o início da TARV	
	n	%	n	%		n	%	n	%
Baixo	67	98,5	67	98,5	0,081	12	92,3	12	92,3
Intermediário	1	1,5	1	1,5		0	0,0	0	0,0
Alto	0	0,0	0	0,0		1	7,7	1	7,7
	<31 anos					>31 anos			
Risco DCV	Naives		Após o início da TARV		p*	Naives		Após o início da TARV	
	n	%	n	%		n	%	n	%
	Baixo	45	100	45		100	0,072	34	94,4
Intermediário	0	0	0	0		1	2,8	1	2,8
Alto	0	0	0	0		1	2,8	1	2,8

Nota: n= amostra; % = percentual. \*Mc Nemar

Majoritariamente jovens, estes indivíduos sofrerão impactos negativos na saúde refletidos pelo aumento de colesterol, LDL-c, peso e IMC, aumentando desta forma o risco de comorbidades não infecciosas associadas.

Apesar do aumento do colesterol LDL e HDL, não foi observado impacto no risco de DCV 12 meses após o início da TARV. É possível que o curto período de seguimento do estudo tenha sido insuficiente para detectar o impacto da TARV nessas variáveis. Entretanto, assim como publicado recentemente pelo estudo de Kaplan et al.,<sup>17</sup> é também possível que os questionários de Framingham e PROCAM não representem, em sua totalidade, o risco cardiovascular destes pacientes, uma vez que a pontuação omite a atividade inflamatória do HIV ao organismo do indivíduo. Assim, a avaliação do risco cardiovascular de PVHA utilizando escores clássicos pode não refletir o risco real de DCV nesta população.

Considerando essa prerrogativa, também se faz necessário avaliar a possibilidade de inclusão de outras variáveis nestes escores, como, por exemplo, os biomarcadores inflamatórios não convencionais de risco cardiovascular, comprovadamente elevados em PVHA, como por exemplo IL-6, PCR e D-dímero.<sup>18</sup> Além disso, sabendo-se que tanto o HIV quanto a TARV induzem a ativação da função endotelial promovendo ativação prematura do endotélio, a mensuração ultrassonográfica da camada íntima carotídea também é candidata a ser incluída na avaliação ou escores de risco de DCV em PVHA.<sup>19-21</sup>

Concluindo, os métodos de estimativa de risco de DCV habitualmente utilizados para a população geral parecem não ser adequados para PVHA, podendo subestimar o risco desses indivíduos, privando os mesmos de intervenções preventivas

como orientações de reeducação alimentar, implementação de atividade física, cessação do tabagismo e etilismo.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). HIV/AIDS. Geneva: WHO; 2016.
2. Global Report. Global AIDS Response Progress Reporting 2016. Geneva; 2016.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Brasília. Ministério da Saúde; 2015.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília. Ministério da Saúde; 2013.
5. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998;338(13):853-60.
6. Powderly W. Growing old with HIV — dealing with co-morbidities. J Int AIDS Soc. 2010;13(Suppl 4):O25.
7. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al.; Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. AIDS. 2008;22(7):841-8.



8. Grinspoon SK. Cardiovascular disease in HIV: traditional and nontraditional risk factors. *Top Antivir Med.* 2014;22(4):676-9.
9. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R, *et al.*; INSIGHT SMART, ESPRIT Study Groups. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS.* 2013;27(6):973-9.
10. Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, *et al.*; D:A:D Study Group. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med.* 2006;7(4):218-30.
11. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105(3):310-5.
12. Mulligan K, Harris DR, Monte D, Stoszek S, Emmanuel P, Hardin DS, *et al.*; Adolescent Trials Network 021 Protocol Team. Obesity and dyslipidemia in behaviorally HIV-infected young women: Adolescent Trials Network study 021. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):106-14.
13. Kibirige D, Ssekitolesko R. Endocrine and metabolic abnormalities among HIV-infected patients: a current review. *Int J STD AIDS.* 2013;24(8):603-11.
14. Signorini DJ, Monteiro MC, Andrade Mde F, Signorini DH, Eyer-Silva Wde A. What should we know about metabolic syndrome and lipodystrophy in AIDS? *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2012;58(1):70-5.
15. Fransson EI, Batty GD, Tabák AG, Brunner EJ, Kumari M, Shipley MJ, *et al.* Association between change in body composition and change in inflammatory markers: an 11-year follow-up in the Whitehall II Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5370-4.
16. Alley DE, Chang VW. Metabolic syndrome and weight gain in adulthood. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65(1):111-7.
17. Kaplan RC, Hanna DB, Kizer JR. Recent Insights Into Cardiovascular Disease (CVD) Risk Among HIV-Infected Adults. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016;13(1):44-52.
18. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, *et al.*; INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008;5(10):e203.
19. Grunfeld Carl D, Wanke C, Currier J, Scherzer R, Biggs M, Sidney S, *et al.* FRAM Study. HIV Infection Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis Similar in Magnitude to Traditional Cardiovascular Disease Risk Factors. In: 18<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2011 Feb 27-Mar 3; Boston, MA, USA.
20. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, *et al.* Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation.* 2004;109(13):1603-8.
21. Mercié P, Thiébaud R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Morlat P, *et al.* Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med.* 2002;34(1):55-63.