

Cómo ha modificado el TARV el perfil de enfermedad de las Personas Viviendo con VIH (PVVS)

Juan Echevarría¹, Fernando Mejía²

Enfermedades metabólicas

El advenimiento de la terapia antirretroviral (TARV) ha transformado la Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), de una condición inexorablemente fatal a una condición crónica, reduciendo su morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la TARV también ha llevado a mayor incidencia de problemas metabólicos como resistencia a insulina (y otras alteraciones en el metabolismo de glucosa), dislipidemia y lipodistrofia, hechos que ocurren a pesar del mejor perfil de seguridad de los nuevos medicamentos. Por ende la infección por VIH se ha convertido en una enfermedad de prevalencia creciente, que requiere la concurrencia de muchas disciplinas para su atención integral^(1,2).

Un estudio que describe las alteraciones en el metabolismo de la glucosa asociado a TARV encontró que 7% de sujetos tratados con Inhibidores de Proteasa (IP) desarrollaban diabetes posterior al inicio de la medicación⁽³⁾. Justman determinó en otro estudio, que estos problemas se presentan con mayor frecuencia en personas con sobrepeso u obesidad⁽⁴⁾.

La lipodistrofia (entidad causada por toxicidad mitocondrial) se asocia a infección VIH, pero esta es mayor en personas en TARV (en especial si reciben Inhibidores Nucleosídicos de transcriptasa Inversa (INTI) timidinicos y/o IP). Si a esto se suma que la resistencia a insulina precede a lipodistrofia, se podría inferir un efecto del TARV en la génesis de la misma. Consecuencia de la resistencia a insulina es el síndrome metabólico, que se asocia a desarrollo posterior de intolerancia a glucosa y a diabetes mellitus tipo 2. Así, la resistencia a la insulina sería considerada un marcador temprano de pronóstico de riesgo metabólico.

Las complicaciones metabólicas aceleran el desarrollo de aterosclerosis e incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares^(5,6). Un centro hospitalario de referencia en el Perú encontró una frecuencia de resistencia a insulina superior al 30% en personas con VIH⁽⁷⁾, cifra muy superior a la observada en población general.

Consideraciones relacionadas a los problemas metabólicos son: (i) aparecer tempranamente y asociarse a

inflamación generada por el VIH; (ii) requerir manejo médico similar a la población con enfermedad metabólica de riesgo elevado; (iii) los medicamentos usados pueden interactuar con la TARV; y (iv) el manejo puede requerir modificar los componentes del TARV.

Las anomalías en el metabolismo de lipoproteínas en sujetos VIH son muy frecuentes. La prevalencia de este problema va de 20 a 80%. Se ha descrito que la propia infección por VIH es causa de disminución de colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y elevación del colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Se describen mecanismos como: (a) alteraciones en el perfil de citoquinas, (b) disminución del clearance de lípidos e (c) incremento hepático de síntesis de lipoproteínas de muy bajo peso (VLDLc). La anomalía en el perfil lipídico puede variar con el grado de progresión de la infección VIH; se ha observado que en estadios avanzados de infección hay un incremento de los niveles séricos de triglicéridos, aún en sujetos desnutridos por síndrome de consumo⁽⁸⁾.

El inicio de TARV puede revertir la dislipidemia a valores previos a los de la progresión de la enfermedad, esto mediante control del proceso inflamatorio. Sin embargo, algunos medicamentos como efavirenz, ritonavir, lopinavir, inducen con alta frecuencia dislipidemia; en cambio atazanavir, darunavir y la familia de inhibidores de integrasa (raltegravir, dolutegravir) tienen mejor perfil metabólico, e incluso se les atribuye efecto hipolipemiante.

Se desconoce en cuanto contribuyen al problema el proceso de recuperación de peso y la reinstalación de los estilos de vida propios del sujeto, como consecuencia de una buena respuesta a TARV, ya que buena parte de estudios no toman en cuenta estos aspectos, por lo que la atribución del efecto TARV sobre la dislipidemia parece estar sobreestimada^(9,10).

Debido a la alta prevalencia de estos problemas es conveniente el monitoreo cercano y la corrección de factores asociados a la aparición del síndrome metabólico. No existen recomendaciones propias para pacientes VIH con estos desórdenes, por lo que se siguen las pautas de manejo para población general (Tabla 1)^(11,12).

¹ Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Cayetano Heredia y Clínica Anglo Americana. Profesor Principal de la Facultad de Medicina e Investigador del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. ² Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Cayetano Heredia y Clínica San Felipe. Profesor contratado de la Facultad de Medicina e Investigador del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Tabla I

Recomendaciones para la prevención-diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas en PVVS

SCREENING

- Evaluación de antecedentes familiares, estilos de vida
- Control de glicemia, triglicéridos, colesterol total, HDL - c, LDL - c
- Evaluación de la composición corporal
 - Índice de masa corporal
 - Circunferencia de cintura
 - Lipodistrofia

- Realizarlo al momento del diagnóstico de VIH, antes del inicio de tratamiento y anualmente.

PREVENCIÓN

- Consejería dietética
- Consejería en actividad física

- Limitar la ingesta de grasas saturadas.
- Mantener balance en ingesta calórica.
- Enfatizar consumo de pescado, carnes blancas y frutas.
- Incentivar la actividad física en forma regular más que en forma intensa.
- Incentivar ejercicios cardiovasculares (30 min 5/7 días por semana).
- Mantener masa muscular y flexibilidad articular.

TRATAMIENTO

- Uso de estatinas en hipercolesterolemia
- Uso de fibratos en hipertrigliceridemia

- Atorvastatina, fluvastatina o rosuvastatina. A dosis progresivas hasta obtener objetivos de acuerdo a riesgo cardiovascular.
- Gemfibrozilo o ciprofibrato.

Adaptado de European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. HIV Med. 2008 Feb;9(2):72-81.

Enfermedades Cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes VIH están descritas desde el inicio de la epidemia. La cronicidad de la enfermedad por VIH en la actualidad nos permite observar mejor la ECV, entre ellas la enfermedad coronaria^(13,14). La mayor frecuencia de ECV puede estar relacionada a factores propios del virus, que ocasionan inflamación crónica por disfunción de la respuesta inmune, este proceso va a impactar en una serie de tejidos y órganos, pero en especial en el endotelio y el miocardio, ocasionando daño estructural y funcional. Además, el tejido cardíaco se puede afectar por otros procesos que incluyen infección por agentes oportunistas, los que causan daño mediante toxinas, inflamación, isquemia o complejos inmunes. La disminución de la carga viral por el TARV debería revertir el fenómeno inflamatorio pero esto no siempre se consigue por completo y el paciente progresa a daño cardíaco a pesar del éxito virológico. Otros factores a considerar entonces serían: carga familiar, estilos de vida y envejecimiento⁽¹⁵⁾.

Estudios de cohorte, realizados con decenas de miles de PVVS de diferentes países estiman que existe un incremento de riesgo cardiovascular (RCV) que se estima es 1.5 veces el de la población general (subestimado por el corto tiempo de seguimiento desde que se inició el uso de TARV)⁽¹⁶⁾. Los modelos de predicción como el de Framingham ó el de la American Heart Association / American College of Cardiology (AHA/ACC) subestiman el RCV en pacientes VIH al no considerar factores como la TARV^(17,18).

Similar al manejo de problemas metabólicos, las recomendaciones para manejo de sujetos VIH en RCV son similares a los de la población general. La prevención de la ECV se apoya fuertemente en la corrección de los factores de riesgo modificables, que incluyen: (a) control de la presión arterial, (b) corrección de dislipidemia (mediante dieta, ejercicios y/o terapia hipolipemiente), (c) suprimir tóxicos como drogas o tabaco, (d) dieta saludable para mantener un peso adecuado, (e) evitar el sedentarismo, incrementando el ejercicio y la actividad física⁽¹⁹⁾.

Algunos medicamentos de TARV han sido asociadas con un mayor RCV. Los IP potenciados con ritonavir tienen un mayor riesgo de anormalidades lipídicas, por ello cuando elegimos los medicamentos para TARV debemos considerar el perfil metabólico y CV de los pacientes⁽²⁰⁾.

Estrategias usadas con éxito en población general para la prevención primaria o secundaria de ECV deben extrapolarse a pacientes VIH (tabla 2); Estas incluyen: (a) uso preventivo de ácido acetil salicílico, (b) uso de estatinas, (d) control adecuado de presión arterial y (e) manejo de resistencia a insulina y diabetes.

Cáncer y VIH

VIH y cáncer están muy relacionados, desde el inicio de la epidemia se describió asociación con Sarcoma de Kaposi (SK), linfoma primario cerebral y linfomas no Hodking a los que se consideraron como tumores relacionados con el SIDA.

Tabla 2

Recomendaciones para la prevención-diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas en PVVS

SCREENING

- Evaluación de antecedentes familiares, estilos de vida
- Control de glicemia, triglicéridos, colesterol total, HDL-c, LDL-c
- Evaluación de la composición corporal
- Evaluación riesgo cardiovascular
- Evaluación electrocardiográfica
- Medición de presión arterial

- Realizarlo al momento del diagnóstico de VIH, antes del inicio de tratamiento y anualmente.

PREVENCIÓN

- Consejería dietética

- Limitar la ingesta de grasas saturadas.
- Mantener balance en ingesta calórica.
- Enfatizar consumo de pescado, carnes blancas y frutas.

- Consejería en actividad física

- Incentivar la actividad física en forma regular más que en forma intensa.
- Incentivar ejercicios cardiovasculares (30 min 5/7 días por semana).
- Mantener masa muscular y flexibilidad articular.

- Estimar riesgo isquemia cardiaca (RIC) a 10 años
Ver www.cphiv.dk/tools.aspx

- RIC <10%
- RIC 10 - 20%
- RIC > 20% o evento isquémico previo, diabetes o micro albuminuria.

TRATAMIENTO

- Uso de estatinas en hipercolesterolemia

- Atorvastatina, fluvastatina o rosuvastatina. A dosis progresivas hasta obtener objetivos de acuerdo a riesgo cardiovascular.

- Uso de fibratos en hipertrigliceridemia

- Gemfibrozilo o ciprofibrato

- Considerar cambio de TARGA a drogas con mejor perfil metabólico: inhibidores de integrasainhibidores nucleótidos, inhibidores no nucleótidos e inhibidores de proteasa.

- Evaluar cambio RIC <20%
- Fuertemente recomendada si RIC >20%

Adaptado de European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. HIV Med. 2008 Feb;9(2):72-81.

La TARV no ha cambiado el pronóstico del linfoma primario cerebral, pero si mejora la sobrevida del linfoma no Hodking, y en el caso de SK en etapa de enfermedad no invasiva, prácticamente resuelve el problema. Por otro lado, la epidemiología del cáncer en VIH cambió con TARV, así entre los años 1985 a 1996 vs años 2002 a 2006, la incidencia de SK disminuyó de 1839 a 335 por 100 000 personas-año en los Estados Unidos; lo mismo sucedió con la incidencia de linfoma no Hodking (incluyendo linfoma difuso a células B grandes), y el linfoma del sistema nervioso central cuya incidencia cae de 1066 a 390 por 100 000 personas-año⁽²¹⁾.

El incremento de la sobrevida relacionada al uso de TARV ocasiona la aparición de otros cánceres no relacionados a VIH como cáncer de pulmón, hígado, colon, y otros tipos de linfoma no Hodking. El cáncer de cérvix invasivo de alta frecuencia en esta población, no ha disminuido con la TARV. Estudios de cohorte han demostrado que las neoplasias no relacionadas a SIDA son más frecuentes en sujetos VIH que en población general, aun en sujetos con un buen control virológico por TARV⁽²²⁻²⁴⁾. Lo que puede deberse a que el infectado con VIH preserva estilos de vida de mayor riesgo de adquirir neoplasias, debido a (i) prácticas sexuales que aumenta el riesgo de adquirir virus oncogénicos: Virus de hepatitis B, C, Virus herpes I, E. Barr, Virus herpes 8, virus papiloma humano

(VPH), (ii) hábitos dietéticos que aumentan riesgo de cáncer de colon; tabaco y cáncer de pulmón, (iii) consumo de alcohol y cáncer de hígado. Entonces, los factores involucrados serían: (a) la inmunosupresión por VIH, que limita la acción del sistema inmunológico para la eliminación de células neoplasias, que aparecen periódicamente, (b) la acción directa del virus en la linfomagénesis, (c) la activación inmune crónica, que conlleva a inflamación crónica, (d) Coinfección con virus oncogénicos, y posiblemente (e) uso de algunas drogas antiretrovirales con potencialidad oncogénica⁽²⁵⁾.

El tratamiento del cáncer en pacientes con VIH sigue los mismos principios que el tratamiento en población general. El sujeto debe tener un diagnóstico confirmado por histopatología y su estadiaje. Abordar en este artículo el tratamiento de cáncer es muy ambicioso, pero debemos remarcar algunos aspectos:

Si el cáncer es detectado tempranamente, la posibilidad de cura es mayor, por lo tanto los sistemas de detección deben realizarse sistemáticamente. Al ser una población de alto riesgo de adquirir VPH y de desarrollar cáncer de ano, lengua ó cérvix, debe realizarse en ellos exámenes clínicos periódicos y papanicolaou⁽²⁶⁾.

La existencia de cáncer y SIDA implica un dilema. Por un lado, la respuesta al tratamiento del tumor es mejor si el sujeto tiene preservación del sistema inmune. Por otro lado, si se indica TARV se adiciona riesgo de toxicidad por los ARV, daño por inmunorreconstitución e interacciones medicamentosas (que pueden disminuir la eficiencia de la terapia de cáncer). Estudios observacionales encuentran asociación entre inicio temprano de TARV y menor mortalidad.

Las interacciones medicamentosas deben ser consideradas para seleccionar la TARV y antineoplásica. Puede ser difícil conseguir esquemas óptimos, en especial cuando se utiliza efavirenz o la familia de los IP, que actúan en la vía del citocromo P450 afectando el área bajo la curva de las drogas citostáticas. En los nucleosídicos, la zidovudina en 10% de las personas causa mielotoxicidad (similar a los antineoplásicos). Los inhibidores de la integrasa (raltegravir y dolutegravir), al tener perfil menos tóxico, han facilitado la TARV en pacientes con cáncer.

A pesar de que existe un mayor riesgo de cáncer en PVVS, no existen recomendaciones para que los sistemas de salud ofrezcan un tamizaje más agresivo, y a una edad más temprana que la de la población general. Se debe obtener la evidencia científica que soporte esta recomendación, pero el sentido común nos permite sugerir las recomendaciones de tamizaje universales, y estar alertas a cualquier síntoma o signo que les permita detectar una enfermedad neoplásica temprana.

La prevención, debe incluir la modificación de los factores de riesgo y la vacunación de agentes infecciosos

asociados con cáncer como hepatitis B y VPH, que han demostrado éxito notable en la disminución de la incidencia de cáncer en los países donde que sus programas de vacunación lo consideran⁽²⁷⁾. Las recomendaciones para el screening de los cánceres más relacionados a VIH, se observan en la tabla 3.

Envejecimiento y VIH

Se considera persona adulta mayor, cuando supera la edad de 50 años. Este grupo, culturalmente no estaba preparado para una epidemia de un agente transmitido sexualmente, por ende, su adherencia al uso de métodos de protección de barrera (uso de condón) es menor. En ellos, se ha observado una proporción predominante de población homosexual y/o bisexual; sin embargo, está migrando hacia población heterosexual^(28,29).

En este grupo de adultos mayores existe retraso para el diagnóstico de la infección VIH, ya que por temor o desconocimiento el sujeto rehúsa hacerse la prueba. Así mismo, los médicos no sospechan la infección, ya que asumen que el riesgo de transmisión de VIH es menor, basados en la creencia de que la actividad sexual es menor⁽³⁰⁻³²⁾. Dos hechos adicionales deben tenerse en consideración en relación al adulto mayor y la infección por VIH: i) a partir de los 50 años ocurre el proceso de inmunosenescencia, lo que conlleva a un problema de deterioro del sistema inmunológico, que lo hace propenso a que tenga más infecciones, tumores, y sumado a su desgaste natural propicia que cualquier enfermedad tenga rápida progresión y mayor severidad. Así, en la infección VIH,

Tabla 3

Recomendaciones para la detección temprana de cáncer

**Se debe promover a todos los PVVS una reducción de comportamientos de riesgo:
Dejar de fumar, dieta con fibra, uso de preservativos**

Cáncer de mama

- Mamografía

- Realizarlo cada año en mujeres entre 45 a 54 años de edad.
- Realizarlo cada 2 años en mujeres mayores de 55 años.
- Uso de otras técnicas de acuerdo a historia familiar o tendencia genética.

Cáncer colorectal

- Sigmoidoscopia
- Colonoscopia
- Detección de sangre oculta

- Empezar a los 50 años cada 5 años.
- Empezar a los 50 cada 10 años.
- Empezar a los 50 años y realizarlo anualmente.

Cáncer cervical

- Papanicolaou

- Mujeres sexualmente activas o mayores de 18 años. Realizarlo cada 6 meses por 3 años y luego anualmente.

Cáncer anal

- Papanicolaou

- Todo paciente VIH. Realizarlo anualmente. Repetir cada 3 - 6 meses si es anormal.

Adaptado del National Comprehensive Cancer Network (www.NCCN.org)

la progresión a estadio SIDA es acelerada, y ii) se reconoce a la infección VIH como una entidad que condiciona envejecimiento prematuro y acelerado, lo que hace que en estos pacientes aparezcan a edad más temprana, enfermedades metabólicas como diabetes ó dislipidemia; y ECV como infarto miocárdico, enfermedad coronaria, hipertensión arterial ó hipertensión pulmonar^(33,34).

Se esperaba que con la TARV la sobrevida de los pacientes con VIH fuera similar a los de la población general, sin embargo, el proceso inflamatorio crónico que condiciona envejecimiento y las enfermedades asociadas nos hacen pensar que debemos moderar nuestra expectativa. La curva poblacional del sujeto con VIH se está modificando en virtud de TARV. En este momento se observa en los países del hemisferio norte (donde inició la epidemia de VIH, y donde además se tuvo tempranamente acceso mayoritario a TARV), que el 30% de sujetos viviendo con VIH es mayor de 50 años, con tendencia a incrementarse aún en los próximos años⁽³⁵⁾. Se espera, que para un futuro relativamente cercano, el manejo del paciente VIH demande equipos de trabajo para múltiples comorbilidades (enfermedades cardíacas, metabólicas, cáncer), las que van a ocurrir en personas con órganos ya desgastados, y con requerimientos de polifarmacia. La TARV deberá ser adecuada al manejo de estas comorbilidades, y es esperable ocurran eventos adversos e interacciones medicamentosas que dificulten su manejo⁽³⁶⁾.

En el grupo adulto mayor infectado por VIH se observa declinación cognitiva temprana debido a que el virus es neurotrópico. Este deterioro va a tornar dependientes a estos sujetos a edades más tempranas, favoreciendo errores de uso de medicación, con aumento del riesgo de efectos adversos, olvido de toma del tratamiento (que conduciría a falla de TARV por mala adherencia), y a problemas para la asistencia a los centros de tratamiento, lo que redundará en mayores costos y menor eficiencia en los sistemas de salud⁽³⁷⁾.

Es usual que estos pacientes requieran medicación ansiolítica, antidepresivos, tranquilizantes mayores, antipsicóticos, por lo que, se debe ser cuidadoso al seleccionar los medicamentos en TARV. Se debe preferir medicación que ocasione menos interacciones, menos efectos adversos y mejor tolerancia y adherencia. En este contexto, debe evitarse efavirenz por su toxicidad metabólica y neurológica, o drogas que potencien la vía del Citocromo P450 que alteren el metabolismo de una serie de medicamentos. Los inhibidores de integrasa pueden ser útiles ya que son medicamentos poco tóxicos y generan pocas interacciones⁽³⁸⁾.

Reflexiones finales en relación a las nuevas enfermedades acompañantes de la infección VIH en TARV

Como vemos, el conocimiento de la infección por VIH durante estos años nos ha permitido crear estrategias que conlleven a una mejor sobrevida y calidad de vida en los pacientes; la mayor sobrevida ha permitido detectar una mayor carga de enfermedad relaciona con nuevos mecanismos de daño del virus (que parece gatillar un proceso inflamatorio crónico y acelerar el reloj biológico) que originan envejecimiento precoz y comorbilidades de manejo complejo por la necesidad de polifarmacia. El paciente que manejaremos a futuro será un paciente adulto mayor de salud frágil, que recibe polifarmacia y altamente dependiente.

Los proveedores de salud deberán diseñar estrategias de atención que permitan dar una atención integral en múltiples niveles de complejidad. El sujeto relativamente sano podrá ser manejado por profesionales competentes en establecimientos de baja complejidad con apoyo multidisciplinario de enfermeras, psicólogos, nutricionistas, farmacéuticos entre otros. Una persona con múltiples comorbilidades, deberá ser manejada por múltiples especialidades, y probablemente requiera de instituciones complejas que se adecuen a sus necesidades. Los médicos deberán trabajar en equipo, y conocer los riesgos e interacciones que conlleva la necesidad de estos tratamientos complejos. El envejecimiento pone retos adicionales, la dependencia implica un manejo con personas de soporte, idealmente del núcleo familiar; y de personas que conozcan de los requerimientos de las personas de mayor edad (geriátras, nutricionistas).

Nuevos fármacos se hacen necesarios, que generen menos interacciones y faciliten la toma del tratamiento con mejores resultados; por ende los gobiernos deberán actuar con prontitud, para que estos medicamentos sean accesibles rápidamente a esta población. Las demoras en la generación de directivas que permitan el acceso a estos tratamientos pueden hacerle mucho daño a esta población. Trabajar prevención, para evitar el cáncer, enfermedades metabólicas y cardiovasculares, debe estar en todos los programas y debe ser abordado compulsivamente por el sistema de salud. La prevención de noxas por vacunación es mandatorio, ya que ahorra morbilidad, demanda de atención y costos tanto a los pacientes, como a los sistemas de salud. Los proveedores de la salud debemos adaptarnos a manejar una entidad crónica, de alta prevalencia, que genera nuevo conocimiento y demandas crecientes en el día a día.

Referencias bibliográficas

1. Hyle EP, Sax PF, Barlett JG, Bloom A. The impact of antiretroviral therapy on Morbidity and Mortality of HIV infection in resource-rich countries. Uptodate. [http://www.uptodate.com/contents/the-impact-of-antiretroviral-therapy-on-morbidity-and-mortality-of-hiv-infection-in-resource-rich-countries?source=search_result&search=haart+early&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/the-impact-of-antiretroviral-therapy-on-morbidity-and-mortality-of-hiv-infection-in-resource-rich-countries?source=search_result&search_result&search=haart+early&selectedTitle=1~150)
2. Hyle EP, Dryden-Peterson S, Barlett JG, Bloom A. The impact of antiretroviral therapy on Morbidity and Mortality of HIV infection in resource-limited settings. Uptodate. http://www.uptodate.com/contents/the-impact-of-antiretroviral-therapy-on-morbidity-and-mortality-of-hiv-infection-in-resource-limited-settings?source=search_result&search=haart+early&selectedTitle=1~150

- infection-in-resource-limited-settings?source=search_result&search=haart+early&selectedTitle=4~150
3. **Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al.** Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease inhibitor associated lipodystrophy, hyperlipidemia and DM: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-2099.
 4. **Justman J, Benning L, Danoff A, et al.** Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *JAIDS* 2003;32:298-302.
 5. **Yan Q & Hruz PW.** Direct comparison of the acute in vivo effects of HIV protease inhibitors on peripheral glucose disposal. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2005;40:398-403.
 6. **De Wit S, Sabin CA, Weber R et al.** Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care* 2008;31:1224-1229.
 7. **Guillen MA, Mejia FA, Villena J, Turin CG, Carcamo CP, Tiese R.** Insulin resistance by homeostasis model assessment in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: cross-sectional study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2015;7:49. doi:10.1186/s13098-015-0046-z.
 8. **Riddler S, Smit E, Cole S, et al.** Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003;289(22):2978-2982.
 9. **Mooser V, Carr A.** Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:313-319.
 10. **Green ML.** Evaluation and management of dyslipidemia in patients with HIV infection. *JGIM* 2002;17:797-810.
 11. **Athyros, V. G., Katsiki, N., Karagiannis, A., & Mikhailidis, D.P.** The 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for the treatment of dyslipidemia: mind the gaps!. *Current medical research and opinion*, 2014;30(9):1701-1705.
 12. **Diabetes Care.** 2016 Jan;39 Suppl 1:S4-5. doi: 10.2337/dc16-S003. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions.
 13. **Lewis W.** Cardiomyopathy in AIDS: a pathophysiological perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2000;43:151.
 14. **Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al.** Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853.
 15. **Barbaro G.** Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: pathogenesis and cardiovascular risk. *Am J Ther* 2006;13:248.
 16. **Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al.** Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS* 2010;24:1228.
 17. **Calza L, Manfredi R, Verucchi G.** Myocardial infarction risk in HIV-infected patients: epidemiology, pathogenesis, and clinical management. *AIDS* 2010;24:789.
 18. **Burkholder GA, Tamhane AR, Salinas JL, et al.** Underutilization of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2012;55:1550.
 19. **Stein JH, Hadigan CM, Brown TT, et al.** Prevention strategies for cardiovascular disease in HIV-infected patients. *Circulation* 2008;118:e54.
 20. **Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, et al.** Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS* 2006;20:1843.
 21. **Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A.** Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* 2014;28:453.
 22. **Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al.** Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148:728.
 23. **Carbone A, Gloghini A.** AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 2005;130:662.
 24. **Suneja G, Shiels MS, Angulo R, et al.** Cancer treatment disparities in HIV-infected individuals in the United States. *J Clin Oncol* 2014;32:2344.
 25. **Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, et al.** Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003;21:3447.
 26. **Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, et al.** The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2012;55:1228.
 27. **Tyerman Z, Aboulafia DM.** Review of screening guidelines for non-AIDS-defining malignancies: evolving issues in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2012;14:3.
 28. **Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V.** Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA* 2013;309:1397.
 29. **Mack KA, Ory MG.** AIDS and older Americans at the end of the Twentieth Century. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33 Suppl 2:S68.
 30. **Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, et al.** A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007;357:762.
 31. **Smith RD, Delpech VC, Brown AE, Rice BD.** HIV transmission and high rates of late diagnoses among adults aged 50 years and over. *AIDS* 2010;24:2109.
 32. **Levy BR, Ding L, Lakra D, et al.** Older persons' exclusion from sexually transmitted disease risk-reduction clinical trials. *Sex Transm Dis* 2007;34:541.
 33. **Steinman MA, Hanlon JT.** Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA* 2010;304:1592.
 34. **Althoff KN, Justice AC, Gange SJ, et al.** Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS* 2010;24:2469.
 35. **Pratt GI, Gascoyne K, Cunningham K, Tunbridge A.** Human immunodeficiency virus (HIV) in older people. *Age Ageing*. 2010;39(3):289-294.
 36. **Rhee MS, Greenblatt DJ.** Pharmacologic consideration for the use of antiretroviral agents in the elderly. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1212.
 37. **Semeere AS, Lwanga I, Sempa J, et al.** Mortality and immunological recovery among older adults on antiretroviral therapy at a large urban HIV clinic in Kampala, Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67:382.
 38. **Wilkie FL, Goodkin K, Khamis I, et al.** Cognitive functioning in younger and older HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33 Suppl 2:S93.