

Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de síndrome metabólico en una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del sur de España. Estudio PREGO

Marisa Gallego^a, Rosario Palacios^a, Daniel Salas^b, Ana Hidalgo^a, Francisco Orihuela^c, Juan Roldán^d, Mariela Grana^e, Julián Olalla^b, Alfonso del Arco^b, Juan de Dios Colmenero^c, Manuel Márquez^f, Jesús Santos^f y Grupo Andaluz para el estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI)

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. España.

^cServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos Haya. Málaga. España.

^dServicio de Medicina Interna. Hospital de Antequera. Málaga. España.

^eServicio de Medicina Interna. Hospital de Ronda. Málaga. España.

^fSección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Objetivo. Conocer la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y síndrome metabólico (SM) en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Métodos. Estudio observacional, multicéntrico y transversal de todos los pacientes con infección por el VIH atendidos de forma ambulatoria en 5 hospitales de la provincia de Málaga entre marzo y agosto de 2007. A todos los pacientes se realizó un cuestionario sobre FRCV, examen físico y analítica en ayunas. El riesgo cardiovascular (RCV) a 10 años se realizó mediante la ecuación de Framingham y el diagnóstico de SM se hizo en función de los criterios del National Cholesterol Education Program.

Resultados. Se incluyó a 1.155 pacientes. El 76,9% eran varones y la edad media fue de 44,3 años. El 86,1% de los pacientes estaba en tratamiento antirretroviral. La prevalencia de FRCV fue la siguiente: tabaco 59%,

hipertrigliceridemia 38,2%, cHDL bajo 40,6%, hipertensión arterial 10,6% y diabetes mellitus 9,4%. El 14,3% de los pacientes cumplía criterios de SM y los componentes más frecuentes fueron hipertrigliceridemia (88,3%) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad bajo (78,7%). Los pacientes con SM tenían mayor RCV a 10 años (el 10,9 frente al 5,6%; $p < 0,0001$). El único factor asociado al SM fue la edad (*odds ratio* = 4,7; intervalo de confianza del 95%, 4,6-4,8).

Conclusiones. Los FRCV en pacientes con infección por el VIH de nuestro medio son muy frecuentes, entre los cuales destaca el consumo de tabaco. La prevalencia de SM es similar a la de la población general española y se asocia a un mayor RCV. El único factor asociado al desarrollo de SM fue la edad.

Palabras clave:

Riesgo cardiovascular. Síndrome metabólico. VIH. TARGA.

Correspondencia: Dr. J. Santos.
Sección de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Virgen de la Victoria.
Campus Teatinus, s/n. 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: med000854@saludalia.com

Recibido el 20 de octubre de 2008 y aceptado el 3 de noviembre de 2008.

PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND METABOLIC SYNDROME IN A COHORT OF HIV-INFECTED PATIENTS IN SOUTHERN SPAIN. PREGO STUDY

Objective. To analyse the prevalence of cardiovascular risk factors (CVRF) and metabolic syndrome (MS) in a cohort of HIV-infected patients.

Methods. Observational, multicenter, and cross-sectional study of all HIV-infected outpatients from five hospitals in Málaga (Southern Spain). A questionnaire about CVRF, a physical exploration, and 12 hours fasting blood tests were performed in all cases. Cardiovascular risk at 10 years was assessed by Framingham equation, and MS diagnosis was based on the NCEP criteria.

Results. 1155 patients were included. 76.9% were men, and the mean age was 44.3 years. 86.1% of the patients were on antiretroviral therapy. The prevalence of CVRF was the following: tobacco 59%, hypertriglyceridemia 38.2%, low cHDL 40.6%, hypertension 10.6%, diabetes 9.4%. 14.3% patients had MS, being hypertriglyceridemia (88.3%) and low cHDL (78.7%) the most frequent criteria. Patients with MS had a higher CVR at 10 years (10.9 vs 5.6%, $p < 0.0001$). Age was the only factor associated with MS (odds ratio = 4.7; 95% confidence interval 4.6-4.8).

Conclusions. CVRF, mainly tobacco use, are very frequent among HIV-patients in our area. The prevalence of MS is similar as that of the Spanish general population and it is associated with a higher CVR. Age was the only factor associated with the development of MS.

Key words:

Cardiovascular risk. Metabolic syndrome. HIV. HAART.

La generalización del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto una importante disminución de la morbimortalidad de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹, pero, también ha dado lugar a la aparición de efectos adversos a corto y largo plazo^{2,3}, como lipodistrofia, dislipemias, diabetes mellitus y resistencia insulínica³⁻⁶. En los pacientes con infección por el VIH, se ha observado una prevalencia mayor de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que en la población general⁷⁻¹⁰, y algunas de las alteraciones metabólicas asociadas al TARGA, fundamentalmente la obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, valores bajos de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y resistencia insulínica recuerdan al síndrome metabólico (SM), cuya prevalencia también es elevada en la población infectado por el VIH en algunos estudios¹¹⁻¹⁴, aunque no así en otros¹⁵. La trascendencia clínica de todo ello es el incremento consiguiente en el riesgo car-

diovascular (RCV)¹⁶⁻¹⁸ y la incidencia mayor de episodios cardiovasculares¹⁹⁻²¹.

El objetivo de nuestro estudio es conocer la prevalencia actual de los FRCV y de SM en una cohorte amplia de pacientes con infección por el VIH en seguimiento periódico en la provincia de Málaga y analizar los factores asociados a su desarrollo.

Métodos

Diseño del estudio y pacientes

Estudio transversal de todos los pacientes con infección por el VIH, mayores de 18 años, atendidos de forma regular en 5 hospitales públicos de la provincia de Málaga entre marzo y agosto de 2007. Se excluyó a los pacientes que habían tenido una enfermedad definitiva de sida en los últimos 3 meses, a las embarazadas, a los pacientes con ascitis y los casos con falta de datos.

A todos los pacientes se realizó un examen físico y un cuestionario focalizado en FRCV, a partir de las recomendaciones del III Panel de Expertos para Adultos del National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III)²². Se consideró "exfumador" a la persona que, habiendo sido fumadora, llevase al menos un año sin fumar; y se consideró "no fumador" a la persona que nunca hubiese fumado regularmente al menos durante un mes. Se consideró que un paciente tenía antecedentes familiares de cardiopatía isquémica si había algún episodio coronario en el padre o hermanos < 55 años o en la madre o hermanas < 65 años. El examen físico incluía medidas antropométricas (peso, talla y perímetro de la cintura) y presión arterial. La medición del perímetro de la cintura se realizó con una cinta métrica, en posición de pie, por debajo del reborde costal y por encima de la cresta ilíaca, nivel en el que se tomó la medición menor. A todos los pacientes incluidos en el estudio se realizó una extracción de sangre venosa después de ayuno de al menos 12 h. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se calculó utilizando la fórmula de Friedewald²³. El recuento de linfocitos CD4 y la carga viral del VIH se realizaron en el momento del estudio; el recuento de linfocitos CD4 nadir y la carga viral basal se recogieron de la historia clínica de cada paciente. Los diagnósticos de dislipemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial se realizaron en función de los criterios internacionales aceptados de forma común^{22,24,25}.

Evaluación del riesgo cardiovascular y definición de síndrome metabólico

El RCV a 10 años se calculó mediante la ecuación de Framingham²⁶ con la ayuda de un programa informático (disponible en: www.cphiv.dk/tools.aspx). Se consideró que tienen un RCV elevado los pacientes con un índice de Framingham mayor o igual al 20%; moderado, entre el 10 y el 20%; y bajo, menor de 10%. Siguiendo las recomendaciones del NCEP²⁷, el SM se definió por la presencia en un paciente de 3 o más de los criterios siguientes: triglicéridos > 150 mg/dl; cHDL < 40 mg/dl en varones y 50 mg/dl en mujeres; presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg; glucemia basal > 110 mg/dl, y obesidad abdominal definida por un perímetro de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como medianas (rango intercuartílico [IQR]) y las categóricas como números (porcentajes). Se analizaron los factores potencialmente asociados al

SM. El contraste entre variables continuas se realizó con el test de Mann-Whitney U, y el de las categóricas, con el test de la χ^2 con la corrección de Yates o con el test de Fisher. Las variables asociadas con el SM con una $p \leq 0,2$ se introdujeron paso a paso en un análisis de regresión logística, cuya variable dependiente era el SM. La bondad de ajuste de los modelos se analizó mediante el test de Hosmer-Lemeshow. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL [Estados Unidos]).

Aspectos éticos

Este estudio se diseñó y se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki. Lo aprobó el Comité de Ética e Investigación del Hospital Virgen de la Victoria.

Resultados

Se incluyó a un total de 1.166 pacientes con infección por el VIH, de los que se excluyó a 11 por falta de datos. El análisis se realizó, por tanto, en 1.155 pacientes (888 varones [76,9%] y 267 mujeres [23,1%]) incluidos 133 (11,5%) pacientes *naïve* a TARGA. El 86,1% (995 pacientes) recibía TARGA en el momento del estudio, la media de linfocitos CD4 era de 544 (336-711) células/ μ l y el 85,5% tenía carga viral indetectable (< 50 copias/ml). En la tabla 1 se muestran las principales características de los pacientes, incluidos los FRCV y el RCV estimado a 10 años. Tenían criterios de SM 155 (14,3%) pacientes: 121 (78%) varones y 34 (22%) mujeres. Los componentes más frecuentes del SM fueron la hipertrigliceridemia (88,3%) y el cHDL bajo (78,7%), ambos más frecuentes en los pacientes con inhibidores de la proteasa (IP) que con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN) (el 50,4 frente al 34,0%, y el 52,1 frente al 31,0%; $p < 0,0001$, respectivamente). En la tabla 1 se muestran las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con y sin SM. El RCV medio según la ecuación de Framingham fue de 6,4% (mediana 4, IQR 1-9%) y el 21,6% de los pacientes tenía un RCV superior al 10%. Los pacientes con SM tenían un RCV mayor que los que no tenían SM (el 10,9 frente al 5,6%; $p < 0,0001$). En el análisis multivariante, el único factor asociado a la presencia de SM fue la edad (*odds ratio* [OR] = 4,7; intervalo de confianza [IC] del 95%, 4,6-4,8, por cada 5 años más de edad).

Discusión

En nuestra población de pacientes con infección por el VIH, los FRCV siguen siendo muy prevalentes y similares a otros estudios llevados a cabo en nuestro medio^{8,9}, incluido uno de nuestro grupo realizado hace unos años⁷. Destaca el uso del tabaco que es con mucho el factor de riesgo más prevalente en todas las series y por encima de la pobla-

ción general española^{28,29}. El tabaco es el FRCV con un impacto mayor en el riesgo coronario, independientemente de los demás FRCV, y en población general se ha demostrado que suprimir este hábito reduce de forma significativa la morbimortalidad por cardiopatía isquémica³⁰.

A pesar de que las nuevas pautas de TARGA son menos aterogénicas, al tabaco le siguen en frecuencia las alteraciones del perfil lipídico. En nuestra serie, destacan unas prevalencias muy elevadas de hipertrigliceridemia y de cHDL bajo que coinciden con estudios previos¹³⁻¹⁵ y que se asociaron más al uso de IP que de ITINAN. Este hecho se ajusta a lo descrito clásicamente, aunque es cierto que otros grupos de antirretrovirales, como los análogos de timidina, también inducen dislipemia³¹ y, por otro lado, los IP más modernos, como atazanavir, tienen un perfil lipídico más favorable³². Un hecho llamativo es el porcentaje de pacientes que estaba en tratamiento hipolipemiante, superior al de otras series de distintas áreas geográficas, en las que su uso oscila entre un 4 y un 7%^{8,10,33}. El hecho de que en nuestra cohorte se duplique el número de individuos en tratamiento con hipolipemiantes, quizá traduce una concienciación mayor y manejo mejor de estos fármacos por parte del personal sanitario que atiende a estos pacientes, más que un incremento en la frecuencia de las dislipemias, que no difiere tanto de esas series^{8,10,33}.

Aunque en población infectada por el VIH la resistencia insulínica se ha asociado al TARGA, a factores de riesgo tradicionales –como la edad y la obesidad abdominal– y también a la coinfección por el virus de la hepatitis C³⁴⁻³⁶, lo cierto es que, al igual que en este estudio, los datos de prevalencia de diabetes mellitus en estos pacientes son bajos^{7,8,10,33}.

En cuanto a la hipertensión arterial, otro FRCV tradicional, algunos autores han descrito una prevalencia mayor en pacientes infectados por el VIH en TARGA que en la población general, pero los datos disponibles son controvertidos^{37,38}. En nuestra cohorte, la prevalencia no fue superior a la de la población general^{28,29}; no obstante, a la vista de los resultados, es probable que en nuestra serie se haya subestimado tanto el diagnóstico, como el tratamiento de la hipertensión arterial.

Respecto al SM, y aunque se ha criticado el concepto e incluso su posible valor en la clínica diaria³⁹⁻⁴¹, sí que se ha comunicado que, en la población general, no solamente predice, sino que también se asocia a un incremento de la morbimortalidad cardiovascular^{42,43}, independientemente de la clasificación que se utilice⁴⁴. Además, es un

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de los 1.155 pacientes incluidos en el estudio y contraste entre el subgrupo con y sin síndrome metabólico^a

Características	Global (n = 1.155)	Con SM (n = 155)	Sin SM (n = 923)	p
Sexo				1
Varones	888 (76,8)	121 (78,0)	708 (76,7)	
Mujeres	267 (23,1)	34 (21,90)	215 (23,2)	
Edad (años)	44 (39-49)	49 (41-59)	43 (38-48)	0,0001
Transmisión del VIH				0,02
Heterosexual	344 (29,8)	53 (34,1)	275 (29,7)	
Homosexual	395 (34,2)	63 (40,6)	310 (33,5)	
ADVP	353 (30,6)	33 (21,2)	290 (31,4)	
Otros/desconocido	63 (5,5)	6 (3,8)	48 (5,2)	
Tiempo de VIH (meses)	119 (57-173)	124 (75-170)	118 (51-173)	0,3
Caso de sida	442 (38,3)	66 (42,5)	344 (37,2)	0,2
Nadir CD4 (cél./μl)	211 (61-307)	215 (72-313)	212 (61-307)	0,8
TARGA actual	995 (86,1)	143 (92,2)	791 (85,6)	0,02
Meses en TARGA	92,1 (43,3-128,9)	101,9 (61,9-131,5)	90,4 (40,9-128,5)	0,08
CV indetectable	851 (85,5)	119 (76,7)	687 (74,4)	0,7
Recuento CD4 (cél./μl)	544 (336-711)	534 (339-686)	547 (336-715)	0,6
Fumador	682 (59,0)	83 (53,5)	556 (60,2)	0,08
Diabetes mellitus ^b	109 (9,4)	49 (31,6)	55 (5,9)	0,0001
Hipertensión arterial ^b	122 (10,6)	41 (26,4)	69 (7,4)	0,0001
A familiares de CI	122 (10,6)	25 (16,1)	88 (9,5)	0,01
A personales de ECV	40 (3,5)	7 (7)	17 (1,2)	0,07
Cintura varones (cm)	89,4 (82,0-96,0)	96,8 (88-105)	88,0 (81,2-95,0)	0,0001
Cintura mujeres (cm)	83,2 (74,0-90,0)	96,2 (90,0-101,2)	80,4 (72,0-85,0)	0,0001
IMC (kg/m ²)	24,3 (21,8-26,3)	26,5 (24,0-28,7)	23,8 (21,4-25,8)	0,0001
Colesterol total (mg/dl)	188 (156-215)	196 (164-234)	187 (155-212)	0,2
cHDL (mg/dl)	45 (36-53)	37 (31-42)	47 (37-54)	0,0001
cLDL (mg/dl)	111 (88-134)	117 (88-149)	111 (88-133)	0,054
Triglicéridos (mg/dl)	164 (85-199)	284 (174-302)	142 (78-166)	0,0001
Glucemia (mg/dl)	99 (88-104)	121 (99-128)	96 (87-101)	0,0001
Uso de fármacos				
Antihipertensivos	95 (8,2)	33 (21,2)	54 (5,8)	0,0001
Antiagregantes	49 (4,2)	12 (7,7)	34 (3,6)	0,02
Hipoglucemiantes	48 (4,2)	28 (18,0)	16 (1,7)	0,0001
Hipolipemiantes	148 (12,8)	38 (24,5)	105 (11,3)	0,0001
Componentes del SM				
Obesidad central	137 (11,9)	64 (41,2)	65 (7,0)	0,0001
Glucemia elevada	179 (15,5)	94 (60,6)	75 (8,1)	0,0001
cHDL bajo	469 (40,6)	122 (78,7)	320 (34,6)	0,0001
Hipertrigliceridemia	441 (38,2)	137 (88,3)	266 (28,8)	0,0001
Presión arterial alta	246 (21,3)	96 (61,9)	133 (14,4)	0,0001
RCV (%)	6,4 (1-9)	10,9 (3-16,7)	5,6 (1,0-8,0)	0,0001
RCV > 10%	250 (21,6)	72 (46,5)	174 (18,8)	0,0001

ADVP: adicto a drogas por vía parenteral; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CI: cardiopatía isquémica; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: carga viral; ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; RCV: riesgo cardiovascular; SM: síndrome metabólico; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Datos cuantitativos expresados con media y rango intercuartílico (IQR). Datos cualitativos expresados en número absoluto y porcentaje.

^aEn 77 pacientes no se pudo determinar la presencia de síndrome metabólico.

^bDiagnóstico previo de diabetes mellitus e hipertensión arterial.

marcador de arteriosclerosis subclínica^{45,46}, hecho que también se ha publicado recientemente en pacientes con infección por el VIH con SM⁴⁷. La prevalencia de SM en nuestra serie es menor que en series americanas^{25,47,48} e italianas^{11,12,14,49} con prevalencias mayores del 20%, que la de un estudio internacional llevado a cabo por el grupo de Carr⁵⁰ con prevalencia del 18%, e incluso que la de 2 estu-

dios españoles^{9,13} con prevalencias del 17 y del 18%, respectivamente. A pesar de no tener un estudio comparativo, no parece que nuestra prevalencia difiera mucho de la población general española, que oscila entre el 10 y el 23%, pero siempre con edades medias mayores que la de nuestra cohorte⁵¹⁻⁵³. Este hecho también se ha señalado previamente^{15,54}. En el registro MESYAS⁵³, en el que se estu-

dian más de 7.000 individuos teóricamente sanos y en edad laboral con una media de 45 años, la prevalencia de SM fue del 10%, aunque hay que tener en cuenta que se utilizó el índice de masa corporal para valorar la obesidad abdominal, lo que tiende a subestimar la prevalencia de SM⁴⁸. Donde sí hay diferencia es en los componentes del SM, con predominio de las dislipemias en todas las series de pacientes con infección por el VIH, en contraste con la población general, en la que la obesidad abdominal y la hipertensión arterial son los componentes principales^{35-39,44-46}. Aunque en algún estudio se ha asociado el SM al uso de determinados fármacos antirretrovirales⁴¹, en nuestro estudio solamente encontramos relación con la mayor edad, hecho claramente definido en todos los grandes estudios, incluido el registro MESYAS, que es el mayor estudio español de SM⁴⁶. La trascendencia del SM radica en que puede ser un buen instrumento en la clínica diaria para realizar estrategias de prevención cardiovascular, ya que identifica bien a pacientes con infección por el VIH con arteriosclerosis subclínica^{47,55} y con RCV elevado, todo ello a pesar de la polémica antes mencionada⁵⁶.

Conclusión

En resumen, los FRCV en los pacientes con infección por el VIH de nuestro medio siguen siendo muy frecuentes, y entre ellos destaca el consumo de tabaco. La prevalencia del SM es similar a la de la población general española y se asocia a un RCV mayor. Dado el progresivo envejecimiento de esta población, estamos a tiempo de implementar medidas para que en el futuro no se incremente la morbimortalidad cardiovascular en estos individuos.

Bibliografía

1. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362:22-9.
2. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000;356:1423-30.
3. Palacios R, Santos J, Ruiz J, González M, Valdivielso P, Márquez M, et al. Short-term lipid changes associated with highly active antiretroviral therapy in naive HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:249-51.
4. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving PI. *AIDS*. 1998;12:F51-F58.
5. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy. A 5-year cohort study. *Arch Intern Med*. 2000;160:2050-6.
6. Rhee DC, Bernal M, Aguilar D, Iloje U, Goetz MB. Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2003;37:959-72.
7. Santos J, Palacios R, González M, Ruiz J, Márquez M. Atherogenic lipid profile and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients (Nétar Study). *Int J STD & AIDS*. 2005;16:677-80.
8. Jericó C, Knobel H, Sorli ML, Montero M, Guelar A, Pedro-Botet J. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. *Rev Clin Esp*. 2006;206:556-9.
9. García-Lázaro M, Rivero-Román A, Camacho-Espejo A, Pérez-Camacho I, Natera Kindelán C, Castón Osorio JJ, et al. Variabilidad en la valoración del riesgo coronario en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:521-4.
10. Friis-Møller N, Weber R, Röss P, Thiébaud R, Kirk O, D'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17:1179-93.
11. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Frattini P, Bruno R, Filice G. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care*. 2002;25:1253-4.
12. Bruno R, Gazzaruso C, Sacchi P, Zocchetti C, Giordanetti S, Garzaniti A, et al. High prevalence of metabolic syndrome among HIV-infected patients: link with the cardiovascular risk. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:363-5.
13. Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordóñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients. *Diabetes Care*. 2005;28:144-9.
14. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:426-31.
15. Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis*. 2007;44:726-34.
16. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003.
17. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. HIV Outpatient Study (HOPS). Investigators. Protease inhibitor cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*. 2002;360:1747-8.
18. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*. 2003;17:2479-86.
19. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005;352:48-62.
20. D'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS*. 2004;18:1811-7.
21. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-35.
22. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
24. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21:S5-S19S.
25. Joint National Committee. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-46.
26. Wilson P, D'Agostino R, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
27. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Assoc. Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.

28. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
29. Sánchez-Chaparro MA, Román-García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, Sáinz-Gutiérrez JC, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in the Spanish working population. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:421-30.
30. Samet JM. Smoking bans prevent heart attacks. *Circulation*. 2006;114:1450-1.
31. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Pérez-Elías MJ, Sánchez de la Rosa R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS*. 2006;20:1407-14.
32. Von Hentig N. Atazanavir/ritonavir: a review of its use in HIV therapy. *Drug Today*. 2008;44:103-32.
33. Martínez E, Arribas JR, López-Aldeguez J, Gutiérrez F, Miralles C, Lozano F, et al. Factors associated with a high cardiovascular risk in HIV-infected patients in Spain: a multicenter, nation-wide, cross-sectional study (resumen 49LB, poster 870). *Actas de 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2005, febrero 22-25; Boston, USA.
34. Palacios R, Merchante N, Macías J, González M, Castillo J, Ruiz J, et al. Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naïve HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2006;11:529-35.
35. Palacios R, Santos J, Ruiz J, Gonzalez M, Marquez M. Factors associated with the development of diabetes mellitus in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: a case-control study. *AIDS*. 2003;17:933-5.
36. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, 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;16:1224-9.
37. Palacios R, Santos J. Blood pressure and antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21:529.
38. Martínez E, López Bernaldo de Quirós JC, Miralles C, Podzamczak D. Considerations on the increase in blood pressure among antiretroviral-naïve patients starting HAART. *AIDS*. 2007;21:384-6.
39. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
40. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1684-9.
41. Gale FA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2005;49:1679-83.
42. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-9.
43. Wang J, Ruitasainen S, Moilanen L, Lepistö P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J*. 2007;28:857-64.
44. Nilsson PM, Engström G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects—a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med*. 2007;24:464-72.
45. Iglseder B, Cip P, Malaimare L, Ladurner G, Paulweber B. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stoke*. 2005;36:1212-7.
46. Kawamoto R, Tomita H, Ohtsuka N, Inoue A, Kamitani A. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. *J Atheroscler Thromb*. 2007;14:78-85.
47. Mangili A, Jacobson DL, Gerrior J, Polack JF, Gorbach SL, Wanke CA. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1368-74.
48. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL, et al. Incidence of Metabolic Syndrome in a Cohort of HIV-Infected Adults and Prevalence Relative to the US Population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir I Defic Syndr*. 2006;43:458-66.
49. De Socio GVL, Parruti G, Quirino T, Ricci E, Schillaci G, Adriani B, et al. Identifying HIV patients with an unfavorable cardiovascular risk profile in the clinical practice: results from the SIMONE study. *J Infect*. 2008;57:33-40.
50. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care*. 2007;30:113-9.
51. Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:172-4.
52. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Álvarez J, Riviriego J, et al. Prevalencia del síndrome metabólico (criterios del ATP-III). Estudio de base poblacional en áreas rural y urbana de la provincia de Segovia. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:481-6.
53. Alegría E, Cordero A, Laclautra M, Grima A, León M, Casasnovas JA, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
54. Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, Aguilar I, Sánchez MA, Valdivielso P, et al. Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:1043-6.
55. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly D, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108:414-9.
56. Kahn R. Metabolic syndrome-what is the clinical usefulness? *Lancet*. 2008;371:1892-3.