

Resistência à insulina e diabetes mellitus em indivíduos com infecção VIH sob terapêutica anti-retroviral e terapêutica anti-diabética oral

Insulin resistance and diabetes mellitus in individuals with HIV infection under antiretroviral therapy and oral anti-diabetic therapeutic

R. A. Cavaco, M. J. Aleixo, M. J. Águas

Resumo

O tratamento da infecção VIH com terapêutica anti-retroviral de alta eficácia (HAART) pode induzir complicações metabólicas graves, inclusive insulinoresistência, potencialmente associadas a um aumento da incidência de doenças cardiovasculares. Tanto os inibidores da protease (IP) como, em menor extensão, os análogos nucleósidos da transcriptase reversa (INTRs) parecem estar implicados, por efeitos metabólicos directos dos IP e um efeito indirecto dos IP e dos INTRs. Estas definições, síndrome metabólica e insulinoresistência, existem para identificar aqueles “em risco” e, embora o tratamento seja comumente recomendado, o início de terapêutica anti-diabética será de maior benefício em indivíduos com maior risco cardiovascular e menor risco de progressão de VIH. As estratégias mais eficazes no tratamento da diabetes em doentes sob HAART parecem ser a substituição do IP e/ou o início de terapêutica anti-diabética com metformina ou tioglitazonas; no entanto, todos os anti-diabéticos orais têm o seu papel neste tipo de doentes e não parecem existir interações entre os diferentes fármacos hipoglicemiantes e os anti-retrovirais.

Palavras chave: Insulinoresistência, terapêutica anti-diabética, terapêutica anti-retroviral

Abstract

Treatment of HIV infection with highly active antiretroviral therapy (HAART) can induce severe metabolic complications, including insulin resistance, which is likely to confer an increased incidence of cardiovascular disease. Both protease inhibitors (PI) and, to a lesser extent, nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) appear to be involved, through direct metabolic effects of PI and an indirect effect of PI and NRTI. These definitions, metabolic syndrome and insulin resistance, exist to identify those “at risk” and, although treatment is commonly recommended, antidiabetic therapy is likely to be of greater benefit in those patients with a greater perceived cardiovascular risk and the lowest risk of HIV disease progression. The most effective strategies for the treatment of diabetes in patients under HAART appear to be IP switching and/or initial antidiabetic therapy administration, with metformin or thiazolidinediones; however, all oral antidiabetics have their role in this patient’s type and are not significant interactions between different antidiabetics and antiretroviral therapy were described until now.

Key words: Insulin resistance, antidiabetic therapy, antiretroviral therapy

INTRODUÇÃO

A importância da insulinoresistência prende-se com o facto de constituir um factor de risco para aterosclerose,¹ especialmente quando associada a dislipidemia, hipertensão arterial e desenvolvimento de obesidade visceral, alguns dos componentes da chamada síndrome metabólica.^{2,3}

Os doentes com infecção VIH não só partilham com a população geral os tradicionais factores de

risco para doença cardiovascular, história familiar, idade avançada, raça negra, tabagismo, hipertensão, obesidade e dislipidemia, como acumulam o risco cardiovascular inerente à infecção VIH propriamente dita, assim como outros factores de risco para distúrbios do metabolismo glicídico: a maioria dos IP, com excepção do atazanavir (ATV), e da estavudina (d4T); e a eventual co-infecção por vírus da hepatite C (VHC).^{4,5,6}

A determinação do risco absoluto de doença cardiovascular no doente individual, com infecção VIH, utilizando a Escala de Framingham ou outra escala para cálculo do risco global constitui uma ferramenta útil no planeamento da abordagem e tratamento do doente.⁶

Serviço de Infeciologia do Hospital Garcia de Orta
Recebido para publicação a 04.09.09
Aceite para publicação a 07.05.13

O tratamento da infecção VIH com terapêutica HAART, que actualmente consiste na combinação de um mínimo de 3 fármacos de pelo menos 2 classes diferentes, pode induzir graves complicações metabólicas, como insulinoresistência e diabetes, sendo a prevalência de síndrome metabólica de 18% segundo os critérios do *U. S. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III)*.^{5,7,8} Este facto, além da relevância clínica, tendo em conta a associação da síndrome metabólica com a mortalidade e morbidade cardiovascular, constitui um desafio terapêutico.

ANTI-RETROVIRAIS E INSULINORESISTÊNCIA

Os doentes medicados com IP desenvolvem insulinoresistência em cerca de 30-90% e diabetes em cerca de 1-11%, com um valor médio aproximado de 7% aos 5 anos de terapêutica com HAART.^{5,9} Numa análise dos dados da *database do Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)*, a incidência de diabetes mellitus foi de 4.7/100 pessoas/ano nos doentes medicados com HAART, o que representa um aumento do risco em 4.1 vezes quando comparado com os controlos sem HAART.¹⁰ Foi demonstrado o desenvolvimento de insulinoresistência com a administração de lopinavir/ritonavir (LPV/r) e indinavir (IDV) em indivíduos infectados e mesmo em indivíduos não infectados com a administração de ritonavir (RTV). O ATV e o saquinavir (SQV) não parecem estar associados ao desenvolvimento de insulinoresistência;^{11,12} não existem dados disponíveis em relação ao fosamprenavir (FPV) ou ao nelfinavir (NFV).

A maioria dos INTR, incluindo os mais recentes – tenofovir (TDF) e emtricitabina (FTC) - tem pouco ou nenhum efeito directo sobre os metabolismos lipídico e glicídico. Contudo, apesar de não estar demonstrado um efeito directo dos INTR sobre o metabolismo glicídico, alguns, como por exemplo o d4T estão associados a insulinoresistência em indivíduos com lipodistrofia, mesmo na ausência de terapêutica IP.^{13,14}

As alterações da glicemia são aparentes após 2-3 meses de HAART e podem ser diagnosticadas com o valor da glicemia em jejum. Inclusive com o IDV, as alterações da glicemia podem manifestar-se após uma única dose.¹⁵

DEFINIÇÕES, DIAGNÓSTICO E FOLLOW-UP

Os critérios de diagnóstico de diabetes propriamente dita e de outros estadios de hiperglicemia, defini-

Quadro 1

Conceitos e definições na área da diabetes.

Conceitos	Definições
Resistência à insulina	Os tecidos alvo da insulina não respondem à sua acção e como consequência há um aumento da produção de insulina pelo pâncreas
Glicemia em jejum alterada	Glicemia em jejum $100 < \text{mg/dL}$ após 8 horas de jejum
Tolerância diminuída à glicose	Glicemia entre $140 < 199 \text{mg/dL}$, 2 horas depois de uma prova de sobrecarga com 75mg de glicose
Diabetes	Glicemia $> 200 \text{mg/dL}$, 2 horas depois de uma prova de sobrecarga com 75 mg de glicose ou glicemia em jejum $> 126 \text{mg/dL}$ após 8 horas de jejum

dores de risco cardiovascular, têm evoluído e são hoje diferentes daqueles do início do século XX. O conhecimento dos critérios de diagnóstico é decisivo para a correcta aferição do risco cardiovascular, do *follow-up* e das opções terapêuticas, pelo que se expõem de seguida as novas definições na área da diabetes (*Quadro 1*).

O diagnóstico de diabetes, por si só, coloca o doente, em elevado risco cardiovascular; contudo, segundo um considerável número de estudos *cohort*, em particular o *European DECODE study*, também a glicemia em jejum alterada e a tolerância diminuída à glicose constituem factores de risco independentes para mortalidade e morbidade por doença cardiovascular em doentes sem diagnóstico de diabetes.^{8,16,17} Apesar do diagnóstico de diabetes ser a única situação que reúne consenso em relação ao início de terapêutica farmacológica, este grupo de indivíduos de alto risco deve ser alvo de intervenções no que diz respeito à prevenção do desenvolvimento de diabetes e à prevenção do aparecimento de doenças cardiovasculares.^{18,19,20} Estas intervenções podem passar pela perda ponderal, pelas modificações do estilo de vida (plano nutricional adequado, exercício físico regular e desabituacão tabágica) ou mesmo, apesar de menos consensual, pelo início de terapêutica com aparente potencial

no atraso ou mesmo na evicção da progressão para diabetes como a metformina ou a acarbose.^{21, 22, 23} As *guidelines* do *Department of Health and Human Services* (DHHS) e da *International AIDS Society – U.S.A.* (ISA-USA) recomendam a determinação do valor da glicemia de jejum antes do início da terapêutica e em intervalos de 3 a 6 meses nos indivíduos em risco. Os indivíduos com tolerância diminuída à glicose ou com risco de desenvolver diabetes devem fazer uma prova de tolerância à glicose oral, com avaliação às 2 horas. Se a prova não for diagnóstica, devem ser considerados indivíduos em risco de desenvolver diabetes e ser avaliados em concordância.^{17, 22}

TERAPÊUTICA ANTI-DIABÉTICA NOS DOENTES SOB HAART

As *Guidelines Standard* no tratamento da diabetes mellitus são as recomendadas no tratamento da diabetes do indivíduo sob terapêutica anti-retroviral.

Um plano nutricional adequado e exercício físico são essenciais para o controlo dos doentes com diabetes mellitus tipo 2. Um plano nutricional adequado deve consistir em: 50 a 60% de hidratos de carbono; 10 a 20% de proteínas; e <30% de gorduras, com <100mg de colesterol/dia e <10% do número total de calorías em gordura saturada. O exercício físico deve ser aeróbico, de intensidade moderada e ocupar pelo menos 150 minutos/semana 30 minutos 5x/semana.^{17, 22}

Uma intervenção multifactorial agressiva demonstrou reduzir o risco de desenvolvimento de complicações micro e macroangiopáticas associadas à diabetes. A evidência crescente de uma “memória” metabólica, ou seja, de que a hiperglicemia, entre outros factores de risco como a hiperuricemia, parece deixar um *imprint* precoce nos vasos e órgãos alvo, favorecendo o futuro desenvolvimento de complicações, sugere que uma terapêutica muito precoce e agressiva dos vários factores de risco, nomeadamente da diabetes, é mandatária. Várias são as opções, in-

Quadro II

Anti-diabéticos orais: fármacos disponíveis, posologia e dose máxima recomendada (Rosiglitazona retirada do mercado, na Europa, em Setembro de 2010, por associação com maior risco de insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio e morte cardiovascular).

Princípio Activo	Posologia	Dose máxima recomendada
Metformina	500 a 1000mg depois das refeições - 1 a 3x/dia	3000mg/dia
Pioglitazona	15 a 30mg depois das refeições - 1x/dia	45mg/dia
Gliclazida LM	30 a 120mg em jejum - 1x/dia	120mg/dia
Glibenclamida	2,5 a 5mg antes das refeições - 1 a 2x/dia	10mg/dia
Glimepirida	1 a 8mg em jejum - 1x/dia	8mg/dia
Acarbose	25 a 100mg às refeições - 1 a 3x/dia	300mg/dia
Nateglinida	60 a 120mg antes das refeições - 1 a 3x/dia	360mg/dia
Sitagliptina	100mg à refeição - 1x/dia	100mg/dia
Vildagliptina	50mg - 1 a 2x/dia	100mg/dia

clusive a insulino-terapia (*Quadro II*), não havendo interacções medicamentosas significativas entre as diferentes classes de anti-diabéticos e a terapêutica anti-retroviral. Incluídas nestas opções terapêuticas estão as biguanidas, nomeadamente a metformina, e a pioglitazona, que apresentam a potencial vantagem de reduzir a insulinoresistência e diminuir o desenvolvimento de obesidade visceral,^{24, 25} com eventual redução do risco cardiovascular.

Se a tioglitazona for a opção terapêutica, as transaminases devem ser monitorizadas de 2 em 2 meses, atendendo a que uma ALT basal > 2,5x o valor de referência contraindica a utilização deste fármaco. Os níveis séricos da tioglitazona podem ser diminuídos pelo RTV ou pelo NFV devido à indução da enzima CYP2C9 do citocromo P450. A pioglitazona, única tioglitazona ainda no mercado, está contraindicada na insuficiência cardíaca classe III e IV da *New York Heart Association*. Por sua vez, valores de creatinina ou de ácido láctico basais ≤2x os valores de referência contraindicam também o uso de metformina.^{22, 25, 26}

As sulfonilureias – glibenclamida, gliclazida e gli-

mepirida – são hipoglicemiantes mas não interferem na insulinoresistência, pelo que são drogas de segunda linha nos indivíduos sob HAART, têm particular interesse nos indivíduos com contra-indicações para as duas classes supracitadas.^{22, 25}

A nateglinida é clínica e farmacologicamente diferente dos outros agentes anti-diabéticos hipoglicemiantes, é um secretagogo de insulina, com início de acção rápido e de acção curta, indicado no tratamento de diabéticos tipo 2 inadequadamente controlados em associação com a metformina. Tem particular interesse no controlo da hiperglicémia pós-prandial e em doentes com maior risco de hipoglicémias como, por exemplo, idosos ou trabalhadores por turnos, contra-indicada apenas na insuficiência hepática grave.^{22, 25}

A acarbose é um inibidor da alfa-glucosidase que tem um efeito anti-hiperglicemiante, mas, por si só, não induz hipoglicémia. Constitui uma opção terapêutica adicional em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 podendo ser usada isolada ou em associação com outros anti-diabéticos orais; parece ter um papel na prevenção do desenvolvimento de diabetes em doentes com glicemia em jejum alterada e tolerância diminuída à glicose. Deve ser feita uma monitorização das transaminases, de 3/3 meses no primeiro ano e depois de 6/6 meses ou anualmente. No caso de aumento das transaminases, a dose de acarbose deve ser diminuída ou, se necessário, o tratamento deve ser interrompido. Não deve ser administrada a doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30ml/min.).^{22, 25}

A sitagliptina, a vildagliptina, a saxagliptina e a linagliptina^{25, 27} são hipoglicemiantes orais relativamente novos, inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP 4), que podem ser usados no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, isolados ou em associação com a metformina ou pioglitazona. Deve ser determinada a função renal antes e periodicamente após o início da terapêutica, dado que é necessária adaptação da dose à função renal. Não é necessária adaptação de dose na insuficiência hepática moderada.

Neste grupo específico de doentes, com infecção VIH e Diabetes, em que a incidência de alterações hepáticas é potenciada pela terapêutica anti-retroviral e pela própria diabetes, as gliptinas, contra-indicadas apenas na insuficiência hepática grave, e a vildagliptina, porque não é metabolizada pelo enzima CYP2C9 do citocromo P450, são fármacos particularmente interessante.

Uma estratégia alternativa consiste na substituição

da terapêutica anti-retroviral para um regime sem IP ou um regime IP com menor probabilidade de causar insulinoresistência, como ATV, FTV, SQV ou NFV.^{28, 29} Esta abordagem não é consensual, uma vez que apesar da evidência dos efeitos negativos da HAART no perfil lipídico e no risco cardiovascular, estes parecem ser modestos e podem ser tratados (por exemplo, com estatinas, fibratos, ezetimibe). O controlo da virémia com regimes potentes e duráveis parece reduzir o risco global. A substituição de drogas anti-retrovirais pode não resolver as alterações lipídicas e deve ser cuidadosamente considerada, pesando o pequeno mas potencial risco de falência virológica.³⁰

CONCLUSÃO

A infecção VIH e o seu tratamento com HAART pode induzir complicações metabólicas graves, como a insulinoresistência, a diabetes e as alterações do perfil lipídico, estando estas associadas a elevado risco cardiovascular. A supressão efectiva da replicação viral e a intervenção sobre os tradicionais factores de risco (por exemplo, dislipidemia, diabetes, hábitos tabágicos) com os métodos convencionais constitui a melhor abordagem na redução do risco global dos doentes com infecção VIH.

Apesar de não existir ainda consenso sobre o início de intervenção farmacológica nos doentes com pré-diabetes (glicemia em jejum alterada e tolerância diminuída à glicose), o início da terapêutica farmacológica na diabetes é mandatório e tem por objectivo a obtenção de HbA1c <7%, com consequente redução do risco cardiovascular.

O inicio precoce de terapêutica antidiabética agressiva associado a um plano nutricional adequado e a exercício físico são essenciais no tratamento dos doentes com diabetes mellitus tipo 2 sob HAART. Constituem terapêutica anti-diabética oral de primeira linha a metformina e a pioglitazona, dado que apresentam as vantagens de actuar sobre a insulinoresistência e diminuir o desenvolvimento de obesidade visceral. Pelo mesmo motivo as gliptinas são um grupo terapêutico promissor, acumulando a vantagem de poderem ser usadas na insuficiência hepática moderada. As sulfonilureias em associação com a metformina ou as tioglitazonas estão indicadas no tratamento da diabetes tipo 2 inadequadamente controlada; em monoterapia têm particular interesse nos indivíduos com contra-indicações para as três classes supracitadas. Outros agentes

hipoglicemiantes alternativos são a nateglinida e a sitagliptina. Uma estratégia alternativa mas pouco consensual consiste na substituição da terapêutica anti-retroviral para um regime sem IP ou um regime com IP com menor probabilidade de causar insulinoresistência.

O diagnóstico de diabetes em doentes VIH+ tornar-se-á, provavelmente, cada vez mais frequente atendendo não só aos efeitos metabólicos secundários ao tratamento com HAART, como também ao aumento da sobrevida destes indivíduos, sendo a actual sobrevida média estimada > 35 anos em doentes jovens com diagnóstico de infecção por VIH sob HAART. Assim sendo, a importância da optimização da intervenção sobre os factores de risco cardiovascular nestes indivíduos é cada vez maior uma vez que o risco e a consequente mortalidade cardiovascular passaram a constituir importantes factores determinantes da sobrevida. ■

Bibliografia

- Kathleen M, Yanga Y, David AW et al. Effects of Metformin and Rosiglitazone in HIV-infected Patients with Hyperinsulinemia and Elevated Waist/Hip Ratio. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-957.
- Bruno R, Gazzaruso C, Sacchi P et al. High prevalence of metabolic syndrome among HIV-infected patients: link with the cardiovascular risk. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:363-365.
- 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) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486–2497.
- Justman JE, Benning L, Danoff A et al. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 298-302.
- Dad Study Group. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *NEJM* 2007; 356: 1723-1735.
- Aberg JA et al. Cardiovascular complications in HIV management past, present, and future. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50 (1): 54-64.
- Florescu D, Kotler DP. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2007;12 (2):149-162.
- Katherine S, Handan W, Matthew L et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria. *Diabetes Care* 2007; 30: 113-119.
- Behrens G, Dejam A, Schmidt H et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13 (10): F63-70.
- Todd TB, Stephen RC, Xihong Li et al. Antiretroviral Therapy and the Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1179-1184.
- Noor MA, Flint OP, Maa JF, Parker RA. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS* 2006; 20 (14): 1813-1821.
- Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C et al, for the MaxCmin1 Trial Group. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis* 2003; 188:635-642.
- Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13: 1659-1967;
- Carr A, Miller J, Law M et al. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14(3):F25-F32.
- Noor MA, Senevitane T, Aweeka FT et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS* 2002; 16(5):F1-8.
- Gang H, Pekka J et Jaakko T. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Association With Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients: Response to Talim. *Diabetes Care* 2007; 30: e56.
- Lars R, Eberhard S, Malgorzata B et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2007; 28: 88-136.
- Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 (6): 393-403.
- American Diabetes Association. The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 742-749.
- The Dream Trial Investigators. Effect of Ramipril in the Incidence of Diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551-1562.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-97.
- Wohl DA, Mccomsey G, Tebas P et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (5): 645-653.
- Saint-Marc T, Touraine JL. Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy. *AIDS* 1999; 13:1000-1002.
- Hadigan C, Corcoran C, Basgöz N et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(4): 472-7 284: 472.
- Rui D, Elisabete R, Sequeira D et al. Recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o Tratamento da Hiperglicemia e Factores de Risco na Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2007; 2 (4): 5-18.
- Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther.* 2006; 28 (10): 1556-1568.
- Bernard C, Avraham K, Ji L et al. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Alone. *Diabetes Care* 2006; 29: 2638-2643.
- Bente MB. Cardiovascular Risk in Patients with HIV Infection: Impact of Antiretroviral Therapy. Review Article. *Drugs* 2006; 66: 1971-1987.
- Martinez E, Conget I, Lozano L et al. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999; 13 (7): 805-810.
- Lichtenstein K et al. Analysis of cardiovascular risk factors in the HIV outpatient study cohort. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic (CROI). 2006; Denver, CO Abstract.