



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES QUE VIVEN CON  
EL VIH: ESTUDIO EN UNA COHORTE NACIONAL DE PACIENTES VIH  
PEDIÁTRICOS (CORISPE).  
ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA RESISTENCIA  
INSULÍNICA EN UNA SUBCOHORTE.**



**MARÍA ESPIAU GUARNER**

**Tesis Doctoral**

Doctorado en Pediatría, Obstetricia y Ginecología  
Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva  
Año 2017

**Directores de tesis:**

Dr. Pere Soler-Palacín

Dr. Diego Yeste Fernández



El niño es un ser sustancialmente diferente del adulto, y sujeto a sus propias leyes y evolución;  
el niño no es ni un animal, ni un hombre, es un niño.

Jean-Jacques Rousseau, *Emilio, o De la educación*, 1762



## **FUENTES DE FINANCIACIÓN**

Este estudio ha sido financiado por los proyectos RD12/0017/0035 y RD12/0017/0037, integrados en el Plan Nacional de I+D+I, y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (número de proyecto RIS-EPICLIN-17/2012). También ha obtenido el XXIV Premio de Investigación en Endocrinología Pediátrica otorgado por la Fundación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica y patrocinado por laboratorios Lilly.



## AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis doctoral, que me han guiado a lo largo del camino aportando sus valiosos criterios y conocimientos. Al Dr. Pere Soler-Palacín por introducirme en el apasionante mundo de las enfermedades infecciosas y el VIH, por su dedicación al proyecto y por su perseverancia, sin la cual este trabajo probablemente no hubiera llegado a su fin. Al Dr. Diego Yeste por sus explicaciones clarificadoras en los aspectos relacionados con la Endocrinología - menos conocidos por mí-, por sus consejos y por su revisión crítica del trabajo.

A todos los pediatras que han aportado datos de sus pacientes para estos estudios, y que han otorgado su consentimiento para que se desarrollen como tesis doctoral: Dr. Antoni Noguera-Julian, Dra. Clàudia Fortuny y Dra. Ángela Deyà-Martínez (Hospital Sant Joan de Déu), Dra. María I. González-Tomé (Hospital Universitario 12 de Octubre), Dra. Lola Falcón-Neyra (Hospital Universitario Virgen del Rocío), Dr. César Gavilán (Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant), Dra. María L. Navarro-Gómez (Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Dra. María J. Mellado-Peña (Hospital Universitario Infantil La Paz – Hospital Carlos III), Dra. Mercedes Gracia-Casanova (Hospital Clínico de Zaragoza), Dra. María E. Colino-Gil (Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil de las Palmas de Gran Canaria), Dra. Maria Méndez (Hospital Germans Trias i Pujol), Dr. Luis M. Ciria Calavia (Hospital Infantil Universitario Miguel Servet), Dra. Carmen López (Hospital General de Castelló), Dra. Olga Calavia (Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona), Dr. Luis Mayol Canals (Hospital Universitari Dr. Josep Trueta), Dra. Neus Rius (Hospital Universitari de Sant Joan), Dra. Lourdes García Rodríguez (Hospital de Mataró) y Prof. Antonio Mur (Hospital del Mar).

Al resto del grupo de trabajo en Síndrome metabólico de CoRISpe: Dra. Concepció Figueras, Dra. Andrea Martín-Nalda y Dra. Marta Dapena (Hospital Universitari Vall d'Hebron) por sus consejos a lo largo del proceso de elaboración de este trabajo.

Al Prof. Antonio Carrascosa (Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron) por la revisión crítica del trabajo.

A las Dras. Roser Ferrer e Immaculada Comas (Laboratorio de Hormonas, Hospital Universitari Vall d'Hebron) por su colaboración en la determinación de adipocitoquinas y en la revisión crítica del trabajo.



A Santiago Pérez-Hoyos (Unidad de Estadística y Bioinformática del Institut de Recerca Vall d'Hebron) por el análisis estadístico.

A Santiago Jiménez de Ory (Laboratorio de Inmunobiología Molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón) por aportar los datos basales de la cohorte.

A Eulàlia Armengol y Milagros Losada (Hospital de Día, Hospital Universitari Vall d'Hebron) por realizar parte de las extracciones y tomar las medidas antropométricas y de presión arterial.

A la Dra. Mónica Martínez-Gallo (Laboratorio de Inmunología, Hospital Universitari Vall d'Hebron) por la determinación de interleuquina-6.

A Celine Cavallo por el soporte lingüístico en inglés.

A Luisa Jaurrieta, por el diseño de la cubierta.

A todos los pacientes y sus familias, por su participación desinteresada en este estudio.

A mis padres, Santi y Marita, por enseñarme, entre otras muchas cosas, la satisfacción por los logros conseguidos con el propio esfuerzo y el valor de la dedicación y la entrega tanto en el ámbito académico como en el personal.

A Pep, Ian e Irene por su paciencia y comprensión por las horas “robadas” y por llenarme cada día de luz y amor.

A Anna, que ha llegado al mundo prácticamente al mismo tiempo que esta tesis doctoral, por hacer, con su sonrisa, más fácil y amable el final del proceso.

## SUMARIO

<b>1. Índice de abreviaturas utilizadas</b> .....	11
<b>2. Resumen del estudio</b> .....	13
<b>3. Introducción</b> .....	17
<b>3.1. El síndrome metabólico</b> .....	17
<b>3.2. Fisiopatología de la enfermedad metabólica en los pacientes con VIH</b> .....	20
3.2.1. Marcadores inflamatorios en la infección por VIH .....	24
3.2.2. El papel del tejido adiposo y las adipocitoquinas .....	26
3.2.3. La vitamina D en la enfermedad metabólica .....	29
<b>4. Justificación del estudio e hipótesis de trabajo</b> .....	33
<b>4.1. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)</b> .....	33
<b>4.2. Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte</b> .....	33
<b>5. Objetivos</b> .....	35
<b>5.1. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)</b> .....	35
<b>5.2. Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte</b> .....	35
<b>6. Métodos</b> .....	37
<b>6.1. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)</b> .....	37
6.1.1. Población de estudio.....	37
6.1.2. Diseño del estudio.....	37
6.1.3. Procedimientos.....	37
6.1.4. Análisis estadístico.....	39
<b>6.2. Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte</b> .....	39
6.2.1. Población de estudio.....	39
6.2.2. Diseño del estudio .....	40
6.2.3. Procedimientos .....	40
6.2.4. Análisis estadístico .....	42
<b>7. Resultados</b> .....	43
<b>7.1. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)</b> .....	43
<b>7.2. Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte</b> .....	50

<b>8. Discusión</b> .....	59
<b>8.1. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)</b> .....	59
<b>8.2. Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte</b> .....	63
<b>9. Limitaciones del estudio</b> .....	69
<b>9.1. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)</b> .....	69
<b>9.2. Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte</b> .....	69
<b>10. Conclusiones</b> .....	71
<b>11. Referencias</b> .....	73
<b>12. Anexos</b> .....	87
<b>13. Certificado de dirección</b> .....	97

## 1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

ADN = ácido desoxirribonucleico

ARV = fármaco antirretroviral

ATP III = *Adult Treatment Panel III*

AZT = zidovudina

CDC = *Centers for Disease Control and Prevention*

CoRISpe = Cohorte Pediátrica de la Red de Investigación en SIDA

d4T = estavudina

ddI = didanosina

DE = desviación estándar

dL = decilitro

DM 2 = diabetes mellitus tipo 2

EFV = efavirenz

GPA = glucemia plasmática en ayunas

HDL = lipoproteína de alta densidad

HOMA-IR = *homeostatic model assessment of insulin resistance*

IDF = *International Diabetes Federation*

IL-6 = interleuquina-6

IMC = índice de masa corporal

IP = inhibidor de la proteasa

IQR = rango intercuartílico

ITIAN = inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos/nucleótidos

ITINAN = inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos

L = litro

LDL = lipoproteína de baja densidad

mg = miligramo

mL = mililitro

NCEP = *National Cholesterol Education Program*

ng = nanogramo

PAD = presión arterial diastólica

PAS = presión arterial sistólica

PCR = proteína C reactiva

pg = picogramo

QUICKI = *quantitative insulin sensitivity check index*

RTV = ritonavir

SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SMet = síndrome metabólico

TARc = tratamiento antirretroviral combinado

TNF- $\alpha$  = factor de necrosis tumoral alfa

VHC = virus de la hepatitis C

VIH = virus de la inmunodeficiencia humana

## 2. RESUMEN DEL ESTUDIO

*Antecedentes:* La introducción del tratamiento antirretroviral combinado (TARc) en países desarrollados ha comportado una disminución drástica de la mortalidad relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto en niños como en adultos infectados. La esperanza de vida en esta población se aproxima cada vez más a la de la no infectada. Paralelamente, las alteraciones morfológicas y metabólicas producidas por el propio virus y por el tratamiento, y sus complicaciones a largo plazo, se perfilan como las principales causas de morbimortalidad en estos pacientes. El síndrome metabólico (SMet) es una entidad clínica que agrupa la obesidad con aumento del perímetro de cintura, la hipertensión, la dislipidemia y la hiperglucemia y es un factor de riesgo independiente de desarrollo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). El SMet se ha descrito ampliamente en personas obesas y también en adultos infectados por el VIH, pero no en niños con esta condición.

Las adipocitoquinas y los biomarcadores inflamatorios contribuyen a la fisiopatología del SMet en personas obesas y también en adultos infectados por el VIH, y podrían ser parámetros involucrados en los mecanismos por los que se desarrolla esta entidad también en niños infectados, así como útiles para su monitorización.

*Objetivos:* Los objetivos de este estudio y del subestudio son evaluar la prevalencia y características del SMet en niños y adolescentes infectados por el VIH en España y los posibles factores de riesgo asociados, e investigar el papel de las adipocitoquinas y otros biomarcadores en relación con el síndrome en esta población concreta.

*Métodos:* Estudio transversal y multicéntrico realizado en pacientes de la cohorte pediátrica de la Red de Investigación en SIDA (CoRISpe). La primera parte del estudio se realizó entre enero de 2012 y julio de 2013, recogiendo datos de pacientes de 17 hospitales de la CoRISpe, y la segunda entre octubre de 2013 y marzo de 2014, en una cohorte de pacientes del Hospital Universitari Vall d'Hebron y el Hospital Sant Joan de Déu. Se definió el SMet de acuerdo a los criterios diagnósticos de la *International Diabetes Federation (IDF)* y del *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP – ATP III)*: ambas definiciones incluyen el valor del perímetro de cintura, la concentración de triglicéridos, colesterol HDL y glucosa, y la presión arterial. En el caso de los criterios de la IDF, sin embargo, la alteración en el perímetro de cintura es una condición *sine qua non* para el diagnóstico. Las mediciones incluyeron

antropometría, perímetro de cintura, presión arterial, perfil lipídico, glucosa e insulina, y evaluación clínica de lipodistrofia. Los datos demográficos, clínicos, inmunológicos, virológicos y de terapia antirretroviral se obtuvieron de la base de datos de CoRISpe. Para el subestudio, se obtuvo una muestra de sangre adicional para la determinación de adiponectina, leptina, interleuquina-6 (IL-6), vitamina D y proteína C reactiva (PCR). La resistencia a la insulina se valoró mediante el cálculo del *homeostatic model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) y del *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI).

**Resultados:** Se incluyeron 152 pacientes en el primer estudio y 54 en el segundo. En el primer estudio se diagnosticó SMet a 3 pacientes (1,97%) con los criterios de la IDF y a 9 pacientes (5,92%) con los criterios del NCEP - ATP III; en el segundo estudio se detectaron 2 casos (3,7%) de SMet según los criterios de la IDF y 4 (7,4%) de acuerdo a los del NCEP-ATP III.

El SMet se asoció a la presencia de lipohipertrofia independientemente de los criterios utilizados, y a un estadio de Tanner igual o superior a 2 al utilizar los criterios del NCEP-ATP III ( $p=0,041$ ). No se encontró asociación entre SMet y edad, sexo, carga viral, linfocitos T CD4+ y diagnóstico de SIDA en ninguno de los dos estudios. Tampoco se encontró asociación con la utilización de TARc ni con el uso de cualquiera de las familias principales de antirretrovirales, ni con la duración del tratamiento.

Las alteraciones más frecuentemente observadas relacionadas con el SMet fueron una concentración anormalmente baja de colesterol HDL (14,8%-21,05%) e hipertrigliceridemia (19,08%-35,2%). Se observó resistencia a la insulina en el 11,18% de los pacientes en el primer estudio y en el 40,7% en el segundo, con valores de glucemia plasmática alterada ostensiblemente menores.

Respecto a los resultados particulares del segundo estudio, la concentración de PCR y de leptina fue significativamente mayor, y la de adiponectina menor, en los pacientes con SMet, independientemente de los criterios utilizados para su diagnóstico. También la IL-6 fue significativamente mayor en los niños diagnosticados de SMet con los criterios del NCEP-ATP III. Se encontró deficiencia de vitamina D en 18 pacientes (33,3%), sin encontrarse asociación entre la concentración de este marcador y la presencia de SMet.

**Conclusiones:** La prevalencia de SMet en estos estudios varía según los criterios diagnósticos utilizados, por lo que sería recomendable definir los criterios apropiados para diagnosticar el

SMet en la población infectada por el VIH. Se debería evaluar la presencia de SMet de forma activa en los niños que viven con el VIH, sobre todo en aquellos que presentan lipohipertrofia.

La disregulación de las adipocitoquinas parece estar relacionada con el SMet en niños infectados por el VIH. Los trastornos metabólicos más frecuentes en esta población son una concentración anormalmente baja de colesterol HDL y la hipertrigliceridemia. Un alto porcentaje de pacientes presentaron resistencia a la insulina, que debería ser monitorizada de forma estricta. La deficiencia de vitamina D es común en esta población y es conveniente evaluar si es necesaria la administración de suplementos. Se necesitan más estudios, preferiblemente longitudinales, para determinar y confirmar los factores de riesgo de SMet en pacientes pediátricos infectados por el VIH y su evolución a largo plazo.





### **3. INTRODUCCIÓN**

A pesar de los avances en el control de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la prevalencia mundial de la infección sigue siendo muy elevada. Según las últimas estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, en 2014 había 36,9 millones de personas viviendo con el VIH en el mundo –principalmente en África subsahariana-, de los cuales 2,6 millones eran menores de 15 años. Según esta misma fuente, en 2014 se produjeron un total de 2 millones de nuevas infecciones; 220000 en niños (1).

La introducción del tratamiento antirretroviral combinado (TARc) en países desarrollados ha comportado un aumento de la esperanza de vida y una disminución drástica de la mortalidad relacionada con el VIH, tanto en niños como en adultos, transformando la infección en una enfermedad crónica que persiste durante muchas décadas (2–6). La supervivencia de las personas infectadas se aproxima cada vez más a la de las no infectadas (7). Paralelamente, las alteraciones morfológicas y metabólicas, y sus complicaciones a largo plazo, se han ido perfilando como unas de las principales causas de morbimortalidad en estos pacientes (8–10), existiendo además una fuerte evidencia de que el riesgo de morbilidad no relacionada con el SIDA es mayor en pacientes infectados por el VIH y en tratamiento que en personas no infectadas, por motivos directamente relacionados con la infección o su tratamiento (11). La mayoría de estos trastornos, como la dislipidemia, la resistencia a la insulina, y la obesidad central, son factores de riesgo cardiovascular (12,13). Estas alteraciones metabólicas se han observado asimismo en población pediátrica infectada por el VIH en nuestro medio (14). Aunque no se conoce el pronóstico cardiovascular a largo plazo en niños infectados por el VIH, sí se han descrito marcadores precoces de riesgo cardiovascular en adolescentes y adultos jóvenes infectados, como el aumento de grosor íntima-media carotídeo (15,16). Así, estas comorbilidades deben ser motivo de especial preocupación en los pacientes pediátricos y adolescentes, que están expuestos al virus y al TARc ya desde mucho antes de llegar a la edad adulta.

#### **3.1. El síndrome metabólico**

El síndrome metabólico (SMet) es una entidad clínica que agrupa la obesidad con aumento del perímetro de cintura, la hipertensión, la dislipidemia y la hiperglucemia: un conjunto de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), que se presentan asociados con más frecuencia de la esperable por el azar únicamente (17). Este

síndrome es, a su vez, un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y DM 2 en adultos y niños (10,18).

Aunque algunos de estos factores ya se habían relacionado en la década de los años 20 del siglo pasado, el síndrome como tal fue descrito en 1988 por GM Reaven, quien observó la asociación entre la resistencia a la insulina, la alteración en el metabolismo lipídico y la hipertensión, postulando la primera como base fisiopatológica del resto de alteraciones metabólicas (19). Poco después, NM Kaplan añadió a la fisiopatología descrita por Reaven un factor que pasaría a ser esencial: la obesidad central (20).

Se han propuesto numerosos criterios para definir el SMet, tanto en población adulta como en niños y adolescentes (21,22), siendo los modificados del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)* los criterios más utilizados en población pediátrica (23,24). Sin embargo, no hubo un consenso universal hasta que la *International Diabetes Federation (IDF)* propuso una nueva definición para este grupo de edad (25). Ésta se estableció de acuerdo con los siguientes grupos de edad: 6-<10 años, 10-<16 años y  $\geq 16$  años (siendo el último comparable a los adultos). En la actualidad, los criterios de la IDF se consideran el estándar de referencia para la población pediátrica, debiéndose tener en cuenta sin embargo que se formularon para pacientes obesos y que no se han validado en otras poblaciones de riesgo como son los niños o adolescentes infectados por el VIH.

La **tabla 1** recoge ambas definiciones: la diferencia principal entre ambas es que en el caso de los criterios de la IDF, es imprescindible la presencia de obesidad central para hacer el diagnóstico.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de SMet en pediatría.**

Grupos de edad	Criterios IDF (2007) (25) <sup>†</sup>			Criterios modificados NCEP-ATP III (2003) (23) <sup>‡</sup>
	6–<10	10–<16	≥16 (criterios del adulto)	
<b>Obesidad (perímetro de cintura)</b>	PC ≥p90	PC ≥p90 o criterio adulto si éste es menor	Varones: PC ≥94cm Mujeres: PC ≥80cm	PC ≥p90
<b>Triglicéridos</b>		≥150 mg/dL	≥150 mg/dL o tratamiento específico para hipertrigliceridemia	≥110 mg/dL
<b>Colesterol HDL</b>		<40 mg/dL	Varones: <40 mg/dL Mujeres: <50 mg/dL, o tratamiento específico para concentraciones bajas de HDL-C	≤40 mg/dL
<b>Presión arterial</b>		PAS ≥130 o PAD ≥85 mm Hg	PAS ≥130 o PAD ≥85 mm Hg, o tratamiento antihipertensivo	PAS o PAD ≥p90
<b>Glucosa</b>		GPA ≥100 mg/dL o DM 2	GPA ≥100 mg/dL o DM2	GPA ≥110 mg/dL

ATP, *Adult Treatment Panel*; DM 2, diabetes mellitus tipo 2; GPA, glucemia plasmática en ayunas; HDL, lipoproteína de alta densidad; IDF, *International Diabetes Federation*; NCEP, *National Cholesterol Education Program*; p90, percentil 90; PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica; PC, perímetro de cintura.

<sup>†</sup> El diagnóstico requiere la presencia de obesidad central y como mínimo dos de los criterios restantes.

<sup>‡</sup> El diagnóstico requiere la presencia de tres o más criterios.

El SMet se ha descrito en adultos infectados por el VIH (26–29), asociándose además a un mayor riesgo de aterosclerosis subclínica (30), pero no existen datos sobre su prevalencia en la población pediátrica infectada por el VIH ni consenso sobre los criterios a utilizar para su diagnóstico en estos pacientes.

### 3.2. Fisiopatología de la enfermedad metabólica en los pacientes con VIH

Las alteraciones metabólicas en la infección por VIH, así como otras comorbilidades, se producen por la interacción de factores propios del huésped, de la infección y del tratamiento antirretroviral.

Los elementos relacionados con el huésped incluyen el estilo de vida (tabaquismo, abuso de alcohol y otras sustancias, sedentarismo, dieta) (31,32) y la predisposición genética, que son los factores de riesgo tradicionales. Respecto al estilo de vida, es destacable que la prevalencia de tabaquismo es mayor en poblaciones VIH que en poblaciones de adultos no infectados (33), alcanzando en España el 54% según un estudio reciente (34), más del doble que en la población general (23% en 2014 según datos de la Encuesta Europea de Salud en España) (35).

En cuanto a la genética, se han observado asociaciones entre variantes de apolipoproteínas A5 y C3 con la gravedad de la dislipidemia inducida por el TARc y con el desarrollo de lipodistrofia (36). En nuestro medio, se han descrito recientemente polimorfismos relacionados con el desarrollo de lipodistrofia (37,38) y dislipidemia (39) en adultos infectados por el VIH en cohortes del Hospital Clínic y el Hospital de Sant Pau, así como con la presencia de alteraciones metabólicas y resistencia insulínica en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC), en estudios en la cohorte del Hospital Gregorio Marañón (40–42). Se han observado también determinados haplogrupos de ADN mitocondrial asociados a dislipidemia aterogénica y resistencia insulínica en pacientes adultos coinfectados por VHC (43). Por último, la propia toxicidad de los fármacos depende en parte del metabolismo del paciente, que a su vez viene determinado genéticamente (44). Se ha publicado un hallazgo en este mismo sentido en niños infectados por el VIH y en TARc, describiéndose la asociación entre determinados polimorfismos en el genotipo de la apolipoproteína C3 y la hipercolesterolemia por una respuesta diferencial a la exposición a ARV –principalmente las combinaciones basadas en inhibidores de la proteasa (IP) potenciadas con ritonavir (RTV) y estavudina (d4T)- (45).

El efecto tóxico directo de algunos ARV también contribuye a este tipo de complicaciones. Varios de los regímenes de tratamiento, especialmente los que incluyen los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN) –principalmente d4T, didanosina (ddI) y en menor medida, zidovudina (AZT)- e IP –principalmente los de primera generación como indinavir y lopinavir-, se han relacionado con la resistencia a la insulina y la DM2, la dislipidemia, los cambios en la distribución de la grasa corporal y el riesgo de enfermedad cardiovascular (46–52). Los IP parecen interferir con la vía exógena del

metabolismo de los lípidos por similitud estructural de su sitio de unión a las proteínas virales y proteínas del metabolismo de lípidos (CRABP-1 y LRP) (53). El mecanismo mediante el cual favorecen la resistencia a la insulina parece radicar en la disminución de la respuesta de las células beta pancreáticas y la interferencia con el transportador de glucosa GLUT-4. También efavirenz (EFV), un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN), se ha asociado con aumento de colesterol total y colesterol LDL superior al producido por los nuevos IP (52), así como a alteraciones en la distribución de la grasa corporal (54). Los mecanismos patogénicos implicados en estos trastornos metabólicos son complejos e incluyen un efecto directo de los fármacos sobre el metabolismo lipídico, la función de los adipocitos, las células endoteliales, la mitocondria, y las citoquinas proinflamatorias (46,55,56). La lipohipertrofia observada frecuentemente en pacientes VIH en tratamiento se asocia a su vez a dislipidemia e hipertrigliceridemia, así como a disminución en la sensibilidad a la insulina y DM 2, como veremos más adelante. Debe destacarse como particularidad en los niños respecto al TARc el hecho de que presentan un mayor tiempo acumulativo de exposición y que los efectos se producen en un organismo en desarrollo con consecuencias futuras imprevisibles –y por otra parte con un mayor grado de plasticidad, tanto estructural como funcional de los tejidos, en comparación con lo observado en el adulto-. Sin embargo, debe asumirse que el impacto de los fármacos sobre las comorbilidades va a minimizarse probablemente, ya que, si bien no se conoce el efecto a largo plazo, cada nueva generación de ARV induce menos alteraciones metabólicas a corto plazo que la anterior.

Los factores de riesgo tradicionales y la toxicidad de los ARV no explican por completo la ocurrencia de estas comorbilidades. Se ha demostrado que el propio VIH induce alteraciones en los marcadores de la función endotelial y en el perfil lipídico (57,58). Algunas proteínas virales y mecanismos relacionados con la infección activan vías inflamatorias y proapoptóticas en el tejido adiposo. La viremia se ha asociado tradicionalmente con una disminución del colesterol total, LDL y HDL, y con un posterior aumento de triglicéridos (59). El problema radica en que aun en pacientes con buen control de la replicación viral, el TARc no restaura la inmunidad por completo ni restituye el grado de inflamación a los valores previos a la infección, por lo que las complicaciones asociadas a la inflamación y la disfunción inmune persistentes son cada vez más frecuentes (6). Así, a pesar de que las concentraciones de marcadores inflamatorios disminuyen al iniciar el tratamiento antirretroviral, permanecen todavía elevadas respecto a personas no infectadas. Las causas de esta inflamación permanente incluyen la replicación viral persistente de bajo grado, valores elevados de copatógenos, alteraciones ya irreversibles a la inmunoregulación y translocación bacteriana a

través de superficie mucosa intestinal dañada (6). El término *“inflammaging”*, descrito recientemente, hace referencia a la situación de inflamación crónica y envejecimiento acelerado producida por la propia infección, que se encuentra en la génesis de la morbilidad asociada a la misma (11,60,61).

No está bien definido cómo este estado inflamatorio contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular, pero se ha descrito una asociación entre marcadores tradicionales de inflamación como la interleuquina-6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible y riesgo cardiovascular y de infecciones oportunistas en pacientes adultos infectados por el VIH, así como mortalidad y desarrollo de SIDA (61). Asimismo, la activación inmune persistente y el ritmo de recuperación de linfocitos T parecen jugar un papel en el desarrollo de estas alteraciones (60,62). Ahora bien, si la activación inmune es causa o consecuencia de la persistencia viral es todavía incierto: probablemente ambas opciones sean correctas.

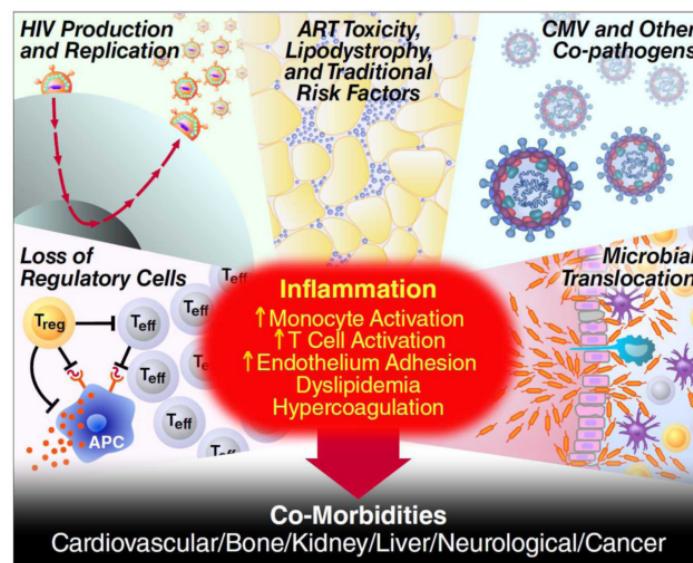
Así, el VIH y los ARV producen alteraciones metabólicas y enfermedad cardiovascular a través de diversas vías fisiopatológicas, sobre una base de factores ambientales y genéticos independientes de la infección y su tratamiento. Existe una muy compleja interacción de varios elementos relacionados ya mencionados: el VIH y los ARV tienen efectos directos sobre el tejido adiposo y la función hepática, con la consiguiente dislipidemia, lipodistrofia y resistencia a la insulina, así como una acción también directa sobre las células endoteliales y las células musculares lisas vasculares que conducen a disfunción vascular y endotelial con hipertensión posterior, aterosclerosis e infarto de miocardio. Como se ha señalado anteriormente, la activación inmune continua y la replicación viral persistente podrían conducir a una activación permanente de linfocitos T que a su vez podría verse potenciada por la reactivación de otros virus, como por ejemplo el citomegalovirus. Por otra parte, el VIH y los ARV también podrían estimular un estado crónico de inflamación y tener una interacción compleja con factores de coagulación. Todas estas vías están a su vez relacionadas entre sí en mayor o menor medida (**figuras 1 y 2**) (52).

Por último, la sola presencia de resistencia a la insulina es reconocida cada vez más como un estado proinflamatorio crónico de bajo nivel. La hiperinsulinemia secundaria se ha propuesto como factor común precedente de hipertensión, concentraciones bajas de colesterol HDL, hipertrigliceridemia, obesidad abdominal, y tolerancia a la glucosa alterada, y todas estas anormalidades se relacionan con el desarrollo de enfermedad coronaria (19,53,63). Se ha demostrado la relación entre la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia compensadora y la

disfunción endotelial a través de diferentes vías, en contraposición al efecto vasodilatador dependiente del endotelio microvascular en condiciones de concentraciones normales de insulina (64).

Las infecciones crónicas por virus herpes y de la hepatitis son una importante causa de inflamación persistente, tanto en los ancianos como en las personas infectadas por el VIH. El citomegalovirus causa estimulación antigénica de por vida con el subsiguiente desarrollo de células T senescentes con escasa capacidad proliferativa. Esto resulta en un sistema inmune con capacidad limitada para reconocer nuevos antígenos y prevenir enfermedad. Los copatógenos son más frecuentes en las personas con VIH, y parecen tener un efecto deletéreo inmunológico y clínico, que puede contribuir al envejecimiento acelerado observado en estos pacientes (11).

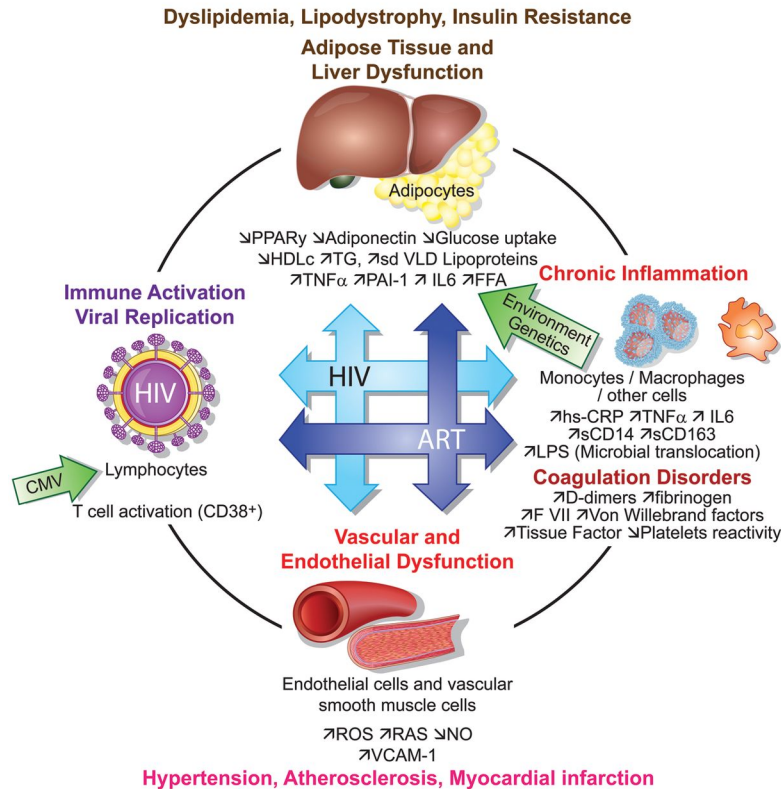
**Figura 1. Causas y consecuencias de la inflamación crónica asociada al VIH durante el TARc (6).**



APC, antigen presenting cells (células presentadoras de antígeno); ART, antiretroviral therapy (tratamiento antirretroviral); CMV, cytomegalovirus (citomegalovirus); T<sub>eff</sub>, effector T cells (células T efectoras); T<sub>reg</sub>, regulatory T cells (células T reguladoras).



**Figura 2. Modelo hipotético de la patogénesis de la enfermedad cardiovascular en personas infectadas por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral (52).**



ART, Antiretroviral therapy (tratamiento antirretroviral); hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein (PCR ultrasensible); F VII, Factor VII; FFA, Free fatty acids (ácidos grasos libres); HDLc, High-density lipoprotein cholesterol; IL6, Interleukin 6; LPS, lipopolysaccharide (lipopolisacárido); NO, Nitrogen oxide (óxido de nitrógeno); PAI-1, Plasminogen activator inhibitor type 1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1); PPAR $\gamma$ , peroxisome proliferator-activated receptors (receptores activados por proliferadores de peroxisomas  $\gamma$ ); RAS, Renin angiotensin system (sistema renina angiotensina); ROS, Reactive oxygen species (especies reactivas del oxígeno); sCD14, Soluble CD14; sCD163, Soluble CD163.

### 3.2.1. Marcadores inflamatorios en la infección por VIH

Como se ha señalado anteriormente, es cada vez mayor la evidencia de que un gran número de marcadores inflamatorios se encuentran elevados en pacientes infectados por el VIH y en tratamiento –sobre todo adultos- respecto a individuos no infectados de la misma edad, a pesar de que el tratamiento disminuye estos valores normalizando algunos de éstos (52,65). Marcadores inflamatorios como la IL-6 y la PCR se encuentran elevados en pacientes infectados por el VIH: ambos han sido ampliamente estudiados en el paciente VIH y se han visto fuertemente asociados con la progresión de la enfermedad y con el desarrollo de eventos no SIDA (66), entre ellos la DM 2 (67), y reflejan la activación de la inmunidad innata incluso durante el tratamiento antirretroviral efectivo a largo plazo (68,69).

La IL-6 es una glucoproteína secretada por macrófagos, linfocitos T, células endoteliales y fibroblastos de cualquier localización, aunque también los adipocitos pueden sintetizarla y

secretarla, además de mostrar receptores específicos para ella. De hecho, se considera que un tercio de la IL-6 circulante proviene del tejido adiposo, principalmente del visceral. Su producción es mayor en estados de obesidad, también en niños (70,71). Su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), mientras que los glucocorticoides tienen un efecto inhibitor sobre su producción (70).

Entre sus funciones destaca su papel en las respuestas inmunes antígeno-específicas y en las reacciones inflamatorias: como factor estimulante de células B para inducir la producción de anticuerpos y como factor estimulante de hepatocitos para inducir reacciones de fase aguda, siendo el principal inductor de la producción de PCR, fibrinógeno y proteína A amiloide sérica (72).

Su concentración se correlaciona positivamente con la obesidad, la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. La IL-6 estimula la lipólisis e inhibe la esterificación, favoreciendo la liberación de ácidos grasos y disminuyendo los depósitos de triglicéridos, e inhibe la adipogénesis y disminuye la secreción de adiponectina (73). También se relaciona con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares (71). Los valores de IL-6 parecen disminuir con la edad.

La PCR es una proteína plasmática circulante que participa en la respuesta sistémica a la inflamación. Su síntesis, que es principalmente hepática, aumenta rápida y marcadamente tras un estímulo inflamatorio agudo -lesión tisular o infección-, lo que sugiere que es parte de la respuesta inmune innata. La inducción de la producción de PCR en los hepatocitos está regulada a nivel de la transcripción por la IL-6 principalmente, tal y como se ha señalado anteriormente, efecto que puede intensificarse por acción de la IL-1 (74).

Como otros mediadores de inflamación, tiene efectos tanto pro- como antiinflamatorios, probablemente dependiendo del contexto. Como efecto proinflamatorio principal, la función de esta proteína es la de activar la vía clásica del complemento mediante la unión a sus ligandos, principalmente la fosfocolina en células dañadas y apoptóticas. También puede interactuar con ciertos receptores de inmunoglobulina, produciendo una respuesta de células fagocíticas. Otros efectos proinflamatorios incluyen la regulación positiva de la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, la inhibición de la expresión endotelial de la óxido nítrico sintetasa en las células endoteliales de la aorta, la estimulación de la liberación de IL-8 en varios tipos de células, el aumento de la expresión y actividad del inhibidor del

activador del plasminógeno-1, y el aumento de la liberación de IL-1, IL-6, IL-18 y de TNF-  $\alpha$ . Por otra parte, la PCR induce la expresión del antagonista del receptor de la IL-1, aumenta la liberación de la citoquina antiinflamatoria IL-10 y reprime la síntesis de interferón  $\gamma$  (74).

En los últimos años, una gran cantidad de estudios ha demostrado una asociación entre las concentraciones plasmáticas de PCR ligeramente elevadas y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, SMet y cáncer de colon. Se considera que muchas de estas condiciones implican un bajo nivel de inflamación crónica subyacente que podría ser reflejada por estos incrementos menores de PCR (74).

Otros marcadores predictores de enfermedad bien estudiados en el paciente VIH, encontrándose en concentraciones plasmáticas elevadas respecto a población no infectada, son el CD14 soluble –en relación con la mortalidad por cualquier causa- (75) y el CD163 soluble –en relación con la aterosclerosis- (52,68,76). Por último, también se encuentran elevados en la infección VIH los marcadores de activación endotelial solubles ICAM-1 y VCAM-1 (52), sin haberse demostrado por ahora una asociación con el desarrollo de morbilidad en el VIH (77).

### **3.2.2. El papel del tejido adiposo y las adipocitoquinas**

El reconocimiento del tejido adiposo como órgano endocrino e inflamatorio ha permitido entender, al menos parcialmente, la relación entre la disfunción del mismo y el desarrollo de enfermedad inflamatoria, incluyendo la resistencia insulínica y la enfermedad cardiovascular.

La alteración morfológica y/o funcional del tejido adiposo se conoce como lipodistrofia. Los pacientes con lipodistrofias congénitas presentan alteraciones metabólicas como dislipidemia grave, hiperglicemia, resistencia a la insulina y esteatosis hepática, y la gravedad de estas alteraciones se asocia típicamente con el grado de lipodistrofia (59).

La lipodistrofia en sus diferentes manifestaciones es una alteración clínica frecuente en los pacientes infectados por el VIH y en tratamiento antirretroviral, y es de hecho la forma más frecuente de lipodistrofia actualmente (78). En general, los pacientes VIH tienen menos tejido adiposo subcutáneo (79). Es cierto no obstante que, con la llegada de nuevos ARV y el desplazamiento principalmente de análogos timidínicos como AZT y d4T, la probabilidad de presentar lipodistrofia ha disminuido en los países desarrollados (80). La toxicidad mitocondrial producida por este tipo de fármacos es considerada un contribuyente principal a la redistribución de grasa corporal y otras alteraciones metabólicas (11).

Los pacientes con VIH pueden presentar cuatro fenotipos en cuanto a la composición de la grasa corporal: no lipodistrofia, lipoatrofia periférica aislada, lipohipertrofia central aislada y lipodistrofia mixta. En un estudio reciente en una cohorte pediátrica europea de 422 pacientes, se encontró una prevalencia de alteración en la distribución de la grasa corporal de un 41,7%, con porcentajes similares de lipoatrofia (14,4%), lipohipertrofia aislada (13,9%) y lipodistrofia mixta (13,3%) (54). La lipoatrofia se manifiesta como pérdida de grasa periférica (cara, extremidades superiores y femoroglútea) y la lipohipertrofia generalmente representa un aumento de grasa visceral en abdomen y tronco, aunque también se puede encontrar en mamas, en región dorsocervical, en forma de lipomas, y en músculo e hígado. Esta condición parece ser causada por complejas interacciones que incluyen los efectos secundarios del TARc, como se ha señalado anteriormente, la inflamación secundaria a la infección y las características individuales.

En pediatría, los cambios en la composición corporal que normalmente ocurren durante la pubertad pueden dificultar la detección de la redistribución de la grasa (81), aunque estudios recientes han demostrado la existencia de este trastorno incluso en niños prepúberes (82).

Las consecuencias del aumento o disminución de los depósitos de tejido adiposo dependen de su localización, debido a sus diferentes funciones (83), por lo que tanto la disminución del tejido adiposo subcutáneo periférico como el aumento del tejido adiposo visceral se asocian fuertemente con alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina y el aumento del riesgo cardiovascular, así como con el envejecimiento prematuro, que a su vez contribuye al riesgo precoz de enfermedad cardiovascular y hepática (11). El tejido adiposo subcutáneo responde mejor al efecto antilipolítico de la insulina, secreta más adiponectina y menos citoquinas inflamatorias, mientras que en el tejido adiposo visceral hay una mayor infiltración de macrófagos y de citoquinas secretadas por los mismos (TNF- $\alpha$  e IL-6), capaces de interferir con los receptores de insulina e inducir un estado inflamatorio crónico de bajo grado (78). Es interesante además recordar que los adipocitos subcutáneos parecen ser más sensibles a los efectos deletéreos de los IP y los ITIAN tímídicos que los adipocitos viscerales (84).

Estudios recientes demuestran que los pacientes infectados por el VIH con lipodistrofia presentan alteraciones en la composición y función del tejido adiposo, con depleción del ADN mitocondrial y aumento de concentración de proteínas mitocondriales, disminución del metabolismo y de marcadores adipogénicos en tejido adiposo subcutáneo, y una menor inducción de expresión de genes proinflamatorios en el tejido adiposo visceral (60). También

en niños infectados por el VIH con alteraciones en la grasa corporal se ha demostrado una depleción de ADN mitocondrial en el tejido adiposo y una reducción de su funcionalidad (85). Por otra parte, el número de macrófagos activados en el tejido adiposo parece aumentar en la infección por VIH, lo cual potenciaría la inflamación local (78). Además, la resistencia a los factores de crecimiento de los fibroblastos 19 y 12 asociada a la propia infección por VIH se ha relacionado con las alteraciones en la homeostasis de la glucosa en tejido adiposo (60).

Las hormonas derivadas del tejido adiposo, también conocidas como adipocitoquinas, pueden jugar un papel importante en la patogénesis del SMet asociado al VIH y al TARc. De ellas, la leptina y la adiponectina son probablemente las más estudiadas (86).

La leptina, que fue la primera adipocitoquina identificada, es un polipéptido producido fundamentalmente por los adipocitos maduros. Está implicada principalmente en la homeostasis energética, con una función reguladora del apetito a nivel hipotalámico, como señal de suficiencia energética; estimulando el gasto energético en los miocitos (86) y disminuyendo la gluconeogénesis hepática, solapándose con la acción de la insulina (59). También promueve la oxidación de ácidos grasos e inhibe la lipogénesis (59). Junto a este papel primordial en la regulación energética, también está implicada en la promoción del crecimiento, la maduración sexual, la hematopoyesis, la función inmunitaria y en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (70,73,87). Asimismo se ha descrito una acción a nivel hipotalámico aumentando la presión arterial mediante activación del sistema nervioso simpático y aumento de la resistencia vascular periférica (64), pero también tiene un efecto vasodilatador dependiente de óxido nítrico (64) -hay receptores de leptina en el endotelio vascular-. Sus concentraciones séricas se correlacionan con el contenido graso corporal, fluctuando con los cambios del mismo y con su contenido en triglicéridos (70). En el caso de la obesidad, se encuentran elevadas concentraciones de leptina circulante, situación que sin embargo no se reproduce en el líquido cefalorraquídeo ni por tanto en el hipotálamo, estado que se describe como resistencia a la leptina, y así ocurre también en la lipohipertrofia. En la lipoatrofia, sin embargo, las concentraciones de leptina se encuentran disminuidas. La síntesis de leptina es modulada por múltiples factores, siendo estimulada por la insulina, los estrógenos y los glucocorticoides, e inhibida por los andrógenos. Además, existe una influencia bidireccional entre leptina e insulina, de modo que la elevación del índice de leptina libre intensifica la resistencia periférica a la acción de la insulina (70). El efecto del VIH y del TARc sobre las concentraciones de leptina es objeto de controversia. En adultos infectados por el VIH con un fenotipo lipoatrófico se han descrito concentraciones plasmáticas bajas de leptina

(79,88), y elevadas en aquellos con lipohipertrofia o formas mixtas de lipodistrofia (79), tal y como se ha comentado anteriormente. De hecho, hay en marcha algunos estudios para comprobar su eficacia como tratamiento en pacientes lipoatróficos (60).

La adiponectina es un péptido producido exclusivamente por los adipocitos maduros, con mayor síntesis por parte de aquellos localizados en el tejido adiposo subcutáneo (70). Por lo tanto, la acumulación de grasa visceral y la pérdida de grasa subcutánea que ocurren en personas con lipoatrofia y lipohipertrofia pueden conducir a una disminución de la producción de adiponectina (86). La adiponectina actúa beneficiosamente sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos mediante la estimulación de expresión de moléculas implicadas en la oxidación de ácidos grasos, la reducción de los triglicéridos en plasma, y el aumento de la sensibilidad a la insulina modulando la señalización de su receptor (86,89). Sus receptores se encuentran principalmente en músculo e hígado, y en menor medida en el propio tejido adiposo (70). Se han descrito también propiedades antiaterogénicas, gracias al efecto beneficioso de la adiponectina producida por los adipocitos del tejido adiposo perivascular, antiinflamatorias (se ha asociado la hipoadiponectinemia a concentraciones elevadas de PCR, IL-6 y TNF- $\alpha$ ), e inmunosensibilizantes (70,73,87). Se ha observado una disminución de concentraciones séricas de esta adipocitoquina en pacientes con DM 2, independientemente del grado de adiposidad, así como en adultos obesos. En niños también se ha observado esta asociación negativa entre resistencia a la insulina y concentraciones de adiponectina, pero no queda clara la correlación con el índice de masa corporal (IMC). La insulina parece regular negativamente la expresión de adiponectina (70), así como las concentraciones plasmáticas elevadas de IL-6 y TNF- $\alpha$  (71). También se ha descrito un efecto vasodilatador de esta adipocitoquina dependiente de óxido nítrico (64). En los pacientes VIH *naïve* se ha demostrado una supresión de la concentración de adiponectina, y en los pacientes en TARc se ha observado una tendencia a la disminución de la concentración sérica de adiponectina, especialmente en aquellos con lipodistrofia (87).

La adiponectina y la leptina han sido evaluadas como marcadores de SMet en niños obesos (90,91) y en adultos infectados por el VIH (92), pero no hay datos respecto a la relación entre adipocitoquinas y SMet en niños infectados por el VIH.

### **3.2.3. La vitamina D en la enfermedad metabólica**

La vitamina D tiene funciones endocrinas bien establecidas en la absorción de calcio y la mineralización del hueso, así como en la función muscular. En los últimos años, además, se ha

asociado la concentración baja de vitamina D con un gran número de enfermedades crónicas, como la obesidad, la DM 2, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa, quedando abierta la investigación sobre el posible efecto protector que pueda tener la suplementación con esta vitamina (93). Asimismo se han observado estos efectos, con evidencia limitada por ahora, en adultos infectados por el VIH –también de forma indirecta correlacionándose de forma negativa con marcadores inflamatorios como la PCR ultrasensible y la IL-6 (94,95)-. No se ha observado relación con el SMet en pacientes infectados por el VIH (96).

Los metabolitos de la vitamina D se han correlacionado de forma inversa con la presión arterial, los triglicéridos en ayunas y la actividad de la insulina y de la lipoproteína lipasa, tanto en tejido adiposo como en músculo esquelético. En el caso de la obesidad, un estilo de vida sedentario y de menor actividad al aire libre puede afectar a la producción cutánea de la vitamina D y ser por tanto la causa de su déficit. Por otra parte, la exposición al sol implica una potencial mayor actividad física al aire libre, que a su vez mejora la sensibilidad a la insulina. Otros posibles mecanismos que explican la asociación entre vitamina D y el metabolismo de la glucosa implican receptores de vitamina D en las células beta pancreáticas que influyen en la secreción de insulina y efectos de la vitamina D sobre la sensibilidad a la insulina. Por otra parte, de forma indirecta, se ha visto que el efecto beneficioso de las estatinas no se limita solamente a la reducción del colesterol, sino que también se produce sobre la DM 2, el metabolismo óseo y los estados inflamatorios, probablemente en relación con la vitamina D, debido a que colesterol y vitamina D comparten vía metabólica (97).

En un estudio en una cohorte de 3528 adolescentes estadounidenses participantes en la *National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004*, presentar concentraciones bajas de vitamina D se asoció a un aumento de prevalencia de hipertensión, hiperglicemia y SMet, independientemente de la adiposidad (98). También se ha asociado su insuficiencia ( $\leq 30$  ng/mL) con un aumento del grosor íntima-media carotídeo en adultos infectados por el VIH (99). Este último aspecto no se ha demostrado en niños infectados, pero sí se han descrito asociaciones con algunos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, en particular una correlación inversa con la resistencia a la insulina (100). En niños no infectados se ha relacionado el déficit de vitamina D con mayor índice de resistencia a la insulina, menor índice de sensibilidad a la insulina y menores concentraciones de adiponectina (101).

En adultos VIH se ha relacionado asimismo el déficit de vitamina D con un menor recuento de células T CD4+ (102).

Por todo ello se ha llevado a cabo esta tesis doctoral, con el objetivo de determinar la prevalencia de SMet en los pacientes pediátricos infectados por el VIH así como de investigar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo del mismo. Igualmente, se espera proporcionar información sobre el papel de las adipocitoquinas adiponectina y leptina y otros marcadores inflamatorios en la fisiopatología del SMet en estos pacientes.





## **4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS DE TRABAJO**

### **4.1. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)**

#### ***Justificación del estudio***

Los pacientes pediátricos que viven con el VIH experimentan, además de los factores de riesgo de SMet comúnmente observados en la población general de niños y adolescentes (sedentarismo, dieta inadecuada), los efectos de otros factores asociados con el SMet como son la propia infección por el VIH y el TARc.

La detección y la implementación de medidas preventivas y terapéuticas contra el SMet en estos pacientes a edades tempranas podrían reducir el riesgo potencial de desarrollar enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

#### ***Hipótesis de trabajo***

Los pacientes pediátricos que viven con el VIH presentarán una mayor prevalencia de SMet que la observada en la población general.

### **4.2. Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte**

#### ***Justificación del estudio***

Los eventos fisiopatológicos subyacentes en el desarrollo de las alteraciones metabólicas en pacientes infectados por el VIH son todavía objeto de investigación. Las adipocitoquinas, así como algunos marcadores inflamatorios y la vitamina D, han sido estudiados en relación a los trastornos metabólicos en los niños obesos y en pacientes infectados por el VIH. Asimismo, se ha estudiado la relación entre estas moléculas y el SMet en niños obesos y en adultos infectados por el VIH, pero no en niños que viven con el virus.

#### ***Hipótesis de trabajo***

Las adipocitoquinas y los marcadores inflamatorios estudiados se encontrarán alterados en los pacientes pediátricos infectados por el VIH que presentan SMet.



## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)**

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de SMet en la población pediátrica infectada por el VIH en España e investigar los factores de riesgo de SMet asociados a la infección y la terapia antirretroviral.

### **5.2. Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte**

El objetivo de este estudio es proporcionar información sobre el papel de las adipocitoquinas, algunos marcadores inflamatorios y la vitamina D en el desarrollo de SMet en niños infectados por el VIH.



## 6. MÉTODOS

### 6.1. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)

#### 6.1.1. Población de estudio

Pacientes incluidos en la Cohorte Pediátrica de la Red de Investigación en SIDA (CoRISpe), que comprende a pacientes de 75 centros y constituye una representación epidemiológica importante de los niños que se hallan actualmente infectados en España (103). En diciembre de 2013, la cohorte incluía datos de 1.089 pacientes pediátricos infectados por el VIH, de los cuales 482 eran menores de 18 años. Los datos se recogen en una base de datos web y se actualizan anualmente. Se invitó a todos los pediatras que colaboran en CoRISpe a participar en el presente estudio. Los pediatras responsables de las unidades de VIH de 17 hospitales accedieron a participar y proporcionaron datos de 242 pacientes (201 menores de 19 años) entre enero de 2012 y julio de 2013. Los pacientes fuera del rango de edad (2-18 años, ambos inclusive) y los que carecían de datos para cualquiera de los elementos utilizados para definir el SMet (perímetro de cintura, concentración de triglicéridos, concentración de colesterol HDL, presión arterial y glucemia plasmática en ayunas [GPA]) fueron excluidos.

El proyecto fue evaluado con dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, como centro coordinador del proyecto, el 31 de enero de 2012 (número de registro PR(AMI)02/2012). El estudio fue aprobado también por el Comité Ético de Investigación Clínica de todos los centros participantes, y se obtuvo el consentimiento o asentimiento informados correspondientes según edad del paciente (ver anexos).

#### 6.1.2. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional y descriptivo, transversal y multicéntrico, en una cohorte de pacientes pediátricos infectados por el VIH.

#### 6.1.3. Procedimientos

##### **Evaluación clínica**

Los datos demográficos, clínicos, inmunológicos, virológicos y de tratamiento antirretroviral actual y previo se obtuvieron de la base de datos de CoRISpe. El estadio clínico e inmunológico se evaluó de acuerdo a la clasificación de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (104). En una visita ambulatoria de rutina, se obtuvieron el peso, la talla y el IMC de los pacientes y se expresaron como z-scores ajustados por edad y sexo, según las curvas de crecimiento españolas (105). Se midió el perímetro de cintura con cinta métrica flexible e inextensible en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca: se definió el percentil

90 ajustado por edad y sexo de acuerdo a las tablas de referencia españolas (106). La pubertad se clasificó utilizando los estadios de Tanner.

El diagnóstico de la distribución grasa anormal se basó en el examen físico realizado por médicos experimentados y se clasificó de acuerdo a las definiciones contenidas en las “Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH” de la siguiente manera (107):

- 1) Ausencia de lipodistrofia.
- 2) Lipohipertrofia: acúmulo de grasa intraabdominal visceral y subcutánea. También se incluye en este grupo el acúmulo de grasa cervical y los lipomas únicos o múltiples.
- 3) Lipoatrofia: pérdida de grasa en el tejido celular subcutáneo que se evidencia en la cara con un pronunciamiento de los pómulos y pérdida de la bola de Bichat; en los glúteos los cuales se muestran aplanados (síndrome de las nalgas tristes) y en los miembros, con adelgazamiento y venas pronunciadas.
- 4) Síndrome mixto: une los dos anteriores.

La presión arterial se determinó en reposo, utilizando un esfigmomanómetro electrónico o un dispositivo oscilométrico manual, dependiendo del centro. Los percentiles de presión arterial ajustados por edad y sexo son los referidos por el *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents* (108).

#### **Análisis de laboratorio**

Se determinaron el perfil lipídico en ayunas (triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL), la concentración de glucosa plasmática y la concentración de insulina en suero, así como la carga viral de VIH y el recuento de células T CD4+ en número absoluto y porcentaje.

#### **Evaluación de la resistencia insulínica**

Se definió la resistencia a la insulina según el modelo homeostático calculado de resistencia a la insulina (HOMA-IR;  $\text{insulina en ayunas [mU/L]} \times \text{GPA [mg/dL]}/405$ ), considerándose patológico un valor superior a 2,5 en los pacientes con estadio de Tanner 1 o un valor superior a 4 en los pacientes con estadio Tanner igual o superior a 2 (109).

## **Definición de SMet**

El SMet se definió según los criterios de la IDF (25) y los del NCEP-ATP III modificados (23), y se realizaron análisis estadísticos en los pacientes que se diagnosticaron de SMet por una u otra definición. El diagnóstico de SMet requiere la presencia de obesidad central y al menos 2 de los otros 4 factores según los criterios de la IDF o 3 o más factores cualesquiera según los criterios del NCEP-ATP III, respectivamente (**tabla 1**, página 19).

### *6.1.4. Análisis estadístico*

Se realizó un análisis descriptivo de las características de los pacientes con y sin SMet. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (IQR). Las asociaciones de las diferentes variables a estudio con el SMet se analizaron mediante la prueba de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y la t de Student o la prueba de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, según el caso. Se fijó el nivel de significación en  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Stata 13.1 (Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX, EE.UU.). No se realizó un análisis multivariante debido al bajo número de pacientes con SMet.

## **6.2. Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte**

### *6.2.1. Población de estudio*

Pacientes pediátricos infectados por el VIH en seguimiento en el Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona, España) y en el Hospital Universitari Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat, España), dos hospitales pediátricos de referencia que forman parte de la CoRISpe. Se recogieron datos de 54 pacientes entre octubre de 2013 y marzo de 2014.

Éste es un subestudio del proyecto “Síndrome metabólico en niños y adolescentes que viven con el VIH: estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)”, que fue evaluado con dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, como centro coordinador, el 31 de enero de 2012 (número de registro PR(AMI)02/2012). La enmienda 1 para el subestudio se aprobó el 1 de octubre de 2013. El subestudio fue aprobado también por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Sant Joan de Déu, y se obtuvo el consentimiento o asentimiento informado para la participación de todos los pacientes y sus padres o representantes legales (ver anexos).



### 6.2.2. *Diseño del estudio*

Se trata de un estudio observacional y descriptivo, transversal y multicéntrico, en una cohorte de pacientes pediátricos infectados por el VIH.

### 6.2.3. *Procedimientos*

#### **Evaluación clínica**

Los datos demográficos, clínicos, inmunológicos, virológicos y de tratamiento antirretroviral actual y previo se obtuvieron de la base de datos de CoRISpe. El estadio clínico e inmunológico se evaluó de acuerdo a la clasificación de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (104). En una visita ambulatoria de rutina, se obtuvieron el peso, la talla y el IMC de los pacientes y se expresaron como z-scores ajustados por edad y sexo, según las curvas de crecimiento españolas (105). Se midió el perímetro de cintura con cinta métrica flexible e inextensible en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca: se definió el percentil 90 ajustado por edad y sexo de acuerdo a las tablas de referencia españolas (106). La pubertad se clasificó utilizando los estadios de Tanner.

El diagnóstico de la distribución grasa anormal se basó en el examen físico realizado por médicos experimentados y se clasificó de acuerdo a las definiciones contenidas en las “Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH” de la siguiente manera (107):

- 1) Ausencia de lipodistrofia.
- 2) Lipohipertrofia: acúmulo de grasa intraabdominal visceral y subcutánea. También se incluye en este grupo el acúmulo de grasa cervical y los lipomas únicos o múltiples.
- 3) Lipoatrofia: pérdida de grasa en el tejido celular subcutáneo que se evidencia en la cara con un pronunciamiento de los pómulos y pérdida de la bola de Bichat; en los glúteos los cuales se muestran aplanados (síndrome de las nalgas tristes) y en los miembros, con adelgazamiento y venas pronunciadas.
- 4) Síndrome mixto: une los dos anteriores.

La presión arterial se determinó en reposo, utilizando un esfigmomanómetro electrónico. Los percentiles de presión arterial ajustados por edad y sexo son los referidos por el *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents* (108).

### **Análisis de laboratorio**

Se realizaron las siguientes determinaciones en ayunas: perfil lipídico (triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL) (mediante espectrometría enzimática en analizador, AU5800, Beckman Coulter, Brea, CA, Estados Unidos), concentración de glucosa en plasma (espectrometría enzimática en analizador, AU5800, Beckman Coulter, Brea, CA, Estados Unidos) y concentración de insulina en suero (inmunoensayo de quimioluminiscencia directa, ADVIA Centaur XPi, Siemens Healthcare Diagnostics, Camberly, Reino Unido), así como el recuento de células T CD4+ (citometría de flujo, FACSCalibur; BD Biosciences, San Jose, CA, EEUU) y la determinación cuantitativa de ARN de VIH plasmático (ensayo NucliSENS EasyQ VIH-1; biomérieux Laboratories, Marcy l'Étoile, Francia; límite inferior de detección: <20 copias de ARN del VIH/mL).

### **Adipocitoquinas, marcadores inflamatorios y vitamina D**

Se analizaron en el Laboratorio de Hormonas del Hospital Universitari Vall d'Hebron: adiponectina (kit ELISA de adiponectina humana, Biovendor Research and Diagnostic Products, Heidelberg, Alemania), leptina (kit ELISA de leptina humana, Biovendor Research and Diagnostic Products, Heidelberg, Alemania), IL-6 (kit ELISA ASIA IL-6, Biosource Europe S.A., Nivelles, Bélgica), 25-hidroxivitamina D (vitamina D) (inmunoensayo de quimioluminiscencia, LIAISON XL, DiaSorin, Saluggia, Italia) y PCR (ensayo inmunturbidimétrico en analizador automático, AU5800, Beckman Coulter, Brea, CA, Estados Unidos). Los coeficientes de variación interensayo fueron de 6,3% para la adiponectina, 6,7% para la leptina y 7,5% para la IL-6. Las sensibilidades de las técnicas fueron las siguientes: adiponectina 26 ng/mL, leptina 0,2 ng/mL, PCR 0,01 mg/dL e IL-6 2 pg/mL. El déficit de vitamina D se definió como 25-hidroxivitamina D <20 ng/mL.

### **Evaluación de la resistencia insulínica**

Se definió la resistencia a la insulina según el HOMA-IR (110) (insulina en ayunas [mU/L] x GPA [mg/dL]/405), considerándose patológico un valor superior a 2,5 en los pacientes con estadio de Tanner 1 o un valor superior a 4 en los pacientes con estadio Tanner igual o superior a 2 (109).

La sensibilidad a la insulina se valoró mediante el índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina o *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI) ( $1/[\log(\text{insulina en ayunas en mU/L}) + \log(\text{GPA en mg/dL})]$ ) (109)). Los resultados del QUICKI se consideraron anormales por debajo de dos DE de la media para el estadio de Tanner y el sexo (110).

### **Definición de SMet**

El SMet se definió según los criterios de la IDF (25) y los del NCEP-ATP III modificados (23). El diagnóstico de SMet requiere la presencia de obesidad central y al menos 2 de los otros 4 factores según los criterios de la IDF o 3 o más factores cualesquiera según los criterios del NCEP-ATP III, respectivamente (**tabla 1**, página 19).

#### *6.2.4. Análisis estadístico*

Se realizó un análisis descriptivo de las características de los pacientes con y sin SMet. Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje y las variables cuantitativas como media y DE o mediana e IQR. Para probar las asociaciones entre las diferentes variables y el SMet se utilizaron el test exacto de Fisher o la prueba de chi-cuadrado para las variables cualitativas y la t de Student o la prueba de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. El nivel de significación se fijó en un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Stata 13.1 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: EEUU). No se realizó un análisis multivariante debido al bajo número de pacientes con SMet.

## 7. RESULTADOS

### 7.1. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)

Espiau M, Yeste D, Noguera-Julian A, González-Tomé MI, Falcón-Neyra L, Gavilán C, Navarro-Gómez ML, Mellado-Peña MJ, Gracia-Casanova M, Colino-Gil ME, Méndez M, Calavia LM, Fortuny C, Carrascosa A, Soler-Palacín P; CoRISpe-MetS Working Group.

*Metabolic Syndrome in Children and Adolescents Living with HIV.*

*Pediatr Infect Dis J.* 2016 Jun;35(6):e171-6. PMID:26910591.

#### Resumen:

*Antecedentes:* El síndrome metabólico (SMet) es un factor de riesgo independiente de desarrollo de enfermedad cardiovascular. Es bien conocido que la prevalencia de alteraciones metabólicas se ha incrementado en los niños infectados por el VIH.

*Objetivo:* Evaluar la prevalencia y características del SMet en niños y adolescentes infectados por el VIH en España.

*Métodos:* Estudio transversal y multicéntrico realizado en pacientes de la cohorte pediátrica de la Red de Investigación en SIDA (CoRISpe). Se definió el SMet de acuerdo a los criterios diagnósticos de la *International Diabetes Federation* (IDF) y del *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP – ATP III). Las mediciones incluyeron antropometría, perímetro de cintura, presión arterial, perfil lipídico, glucosa e insulina, y evaluación de lipodistrofia. Los datos demográficos, clínicos, inmunológicos, virológicos y de terapia antirretroviral se obtuvieron de la base de datos de CoRISpe.

*Resultados:* Se incluyeron 152 pacientes. La alteración más frecuente fue una concentración anormalmente baja de colesterol HDL (21,05%). Se diagnosticó SMet a 3 pacientes con los criterios de la IDF (1,97%), asociándose el diagnóstico a la presencia de lipohipertrofia ( $p=0,029$ ). Con los criterios del NCEP - ATP III, la prevalencia de SMet fue de 5,92% (9 pacientes), y el diagnóstico se asoció significativamente con un estadio de Tanner igual o superior a 2 ( $p=0,041$ ), la presencia de lipohipertrofia ( $p=0,001$ ), y un mayor z-score de peso e índice de masa corporal ( $p=0,002$  y  $p<0,001$ ). Se observó resistencia a la insulina en 17 pacientes (11,18%), asociada de forma significativa a la presencia de SMet (según los criterios del NCEP-ATP III modificados) ( $p=0,03$ ) y a valores más bajos de colesterol HDL ( $p=0,036$ ).

*Conclusiones:* La prevalencia de SMet en nuestra cohorte fue de 1,97% o 5,92%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados. Se debería evaluar la presencia de SMet de forma activa en los niños que viven con el VIH, sobre todo en aquellos que presentan lipohipertrofia.

HIV REPORTS

Metabolic Syndrome in Children and Adolescents Living with HIV

María Espiau, MD,\* Diego Yeste, MD, PhD,† Antoni Noguera-Julian, MD, PhD,‡  
María I. González-Tomé, MD, PhD,§ Lola Falcón-Neyra, MD,¶ César Gavilán, MD,||  
María L. Navarro-Gómez, MD, PhD,\*\* María J. Mellado-Peña, MD, PhD,††  
Mercedes Gracia-Casanova, MD, PhD,‡‡ María E. Colino-Gil, MD,§§ María Méndez, MD,¶¶  
Luis M. Ciria Calavia, MD,||| Clàudia Fortuny, MD, PhD,‡ Antonio Carrascosa, MD, PhD,†  
and Pere Soler-Palacín, MD, PhD,\* on Behalf of the CoRISpe-MetS Working Group

**Background:** Metabolic syndrome (MetS) is considered an independent risk factor for developing cardiovascular disease. It is well known that the prevalence of metabolic disorders has increased in pediatric HIV-infected children. The objective of this study is to assess the prevalence and characteristics of MetS in HIV-infected children and adolescents in Spain.

**Methods:** A cross-sectional multicenter study in 152 patients from the pediatric cohort of the Spanish AIDS Research Network (CoRISpe) was performed. MetS was defined according to the new International Diabetes Federation (IDF) diagnostic criteria and the modified National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) criteria. Measurements included anthropometry, waist circumference, blood pressure, fasting lipids, glucose and insulin and lipodystrophy assessment. Demographic, clinical, immunological, virological and antiretroviral therapy data were obtained from the Network database.

**Results:** An abnormally low high-density lipoprotein-cholesterol level was the most prevalent disturbance (21.05%) found. Three patients met IDF cri-

teria for MetS (1.97%), and MetS was significantly associated with lipohypertrophy ( $P=0.029$ ) in the analysis. When the modified NCEP-ATP III criteria were used, the prevalence of MetS was 5.92% (9 patients), and MetS was significantly associated with Tanner stage  $\geq 2$  ( $P=0.041$ ), lipohypertrophy ( $P=0.001$ ) and higher Z scores for weight and body mass index ( $P=0.002$  and  $P<0.001$ ). Insulin resistance was observed in 17 patients (11.18%) and was associated with MetS (as per the modified NCEP-ATP III criteria) ( $P=0.03$ ) and lower high-density lipoprotein-cholesterol values ( $P=0.036$ ).

**Conclusions:** The prevalence of MetS in our cohort was 1.97% or 5.92%, depending on the diagnostic criteria used. MetS should be actively assessed, particularly in children who show lipohypertrophy.

**Key Words:** antiretroviral therapy, HIV, insulin resistance, metabolic syndrome, standards

(*Pediatr Infect Dis J* 2016;35:e171–e176)

Accepted for publication November 23, 2015.

From the \*Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron—Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; †Pediatric Endocrinology Unit, Department of Pediatrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron—Universitat Autònoma de Barcelona, Centre for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER), Barcelona, Spain; ‡Infectious Diseases Unit, Pediatrics Department, Hospital Sant Joan de Déu—Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; §Pediatric Infectious Diseases and HIV Unit, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ¶Department of Pediatric Infectious Diseases and Immunology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; ||Department of Pediatrics, Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant, Alicante, Spain; \*\*Infectious Diseases Unit, Department of Pediatrics, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ††Infectious and Tropical Diseases Unit, Department of Pediatrics, Hospital Universitario Infantil La Paz—Hospital Carlos III, Madrid, Spain; ‡‡Infectious Diseases Unit, Department of Pediatrics, Hospital Clínico de Zaragoza, Zaragoza, Spain; §§Pediatric Infectious Diseases and HIV Unit, Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil de las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain; ¶¶Infectious Diseases Unit, Department of Pediatrics, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain; and |||Infectious Diseases Unit, Department of Pediatrics, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain.

Members of the CoRISpe-MetS Working Group are listed in Appendix.

This study was funded by the Red Española de Investigación en SIDA (RIS, Spanish AIDS Research Network)/ RD12/0017/0035 and RD12/0017/0037 projects, integrated in the National R+D+I Plan and co-funded by the ISCIII-Subdirección General de Evaluación and the European Regional Development Fund, project number RIS-EPICLIN-17/2012. This study also received the XXIV Research Award in Pediatric Endocrinology, awarded by the Spanish Society of Pediatric Endocrinology Foundation and sponsored by Lilly Laboratories. This work was also partially supported by a grant (240813/09) from the Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España (FIPSE, Spanish Foundation for AIDS Research and Prevention). There are no conflicts of interest to declare.

Address for correspondence: Pere Soler-Palacín, MD, PhD, Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119–129, 08035 Barcelona, Spain. E-mail address: psoler@vhebron.net.

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.  
ISSN: 0891-3668/16/3506-e171  
DOI: 10.1097/INF.0000000000001118

Over the past 20 years in developed countries, implementation of highly active antiretroviral therapy (HAART) for patients infected with HIV has led to a dramatic reduction in AIDS-related mortality in both children and adults.<sup>1–4</sup> At the same time, the prevalence of abnormalities of fat distribution and disorders of lipid and carbohydrate metabolism have significantly increased.<sup>5,6</sup> Thus, cardiovascular disease is now becoming an increasingly more frequent cause of mortality in adults living with HIV.<sup>7,8</sup>

HIV-related metabolic alterations are associated with both the infection itself<sup>9,10</sup> and the use of HAART.<sup>11–19</sup> Some treatment regimens, especially those including nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and/or protease inhibitors, have been linked with insulin resistance, diabetes mellitus, dyslipidemia, changes in body fat distribution and the risk of cardiovascular disease.<sup>11–19</sup> The pathogenic mechanisms involved in these metabolic disorders are complex and include a direct effect of the drugs on lipid metabolism, adipocyte function, endothelial cells, mitochondria and proinflammatory cytokines; related host risk factors, such as race, age, sex and lifestyle habits, have also been described in HIV-infected patients.<sup>11,14,20</sup> Insulin resistance is increasingly recognized as a chronic, low-level, inflammatory state. Hyperinsulinemia and the action of insulin have been proposed as common factors preceding hypertension, low high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels, hypertriglyceridemia, abdominal obesity and altered glucose tolerance, and all these abnormalities are linked to the development of coronary heart disease.<sup>21</sup>

In pediatric and adolescent patients, who are exposed to HAART for many years before reaching adulthood, these comorbidities are of particular concern because of the potential risk of developing cardiovascular disease in the future.<sup>22–26</sup> The changes in body composition that normally occur during puberty can hinder the detection of abnormalities of fat distribution<sup>27</sup> although recent studies have demonstrated the existence of this disorder even in prepubertal children.<sup>28</sup>

Metabolic syndrome (MetS), a term that includes hypertension, dyslipidemia, obesity with increased waist circumference and hyperglycemia, is considered an independent risk factor for developing cardiovascular disease in both HIV-positive and HIV-negative individuals. In the HIV-infected pediatric population, some studies report the prevalence of different components of MetS separately,<sup>29-31</sup> but there are no data on the prevalence of MetS as a cluster of factors, and consensus criteria for diagnosing the syndrome in these patients are lacking.

Numerous criteria have been proposed to define MetS in the general population of children and adolescents,<sup>32,33</sup> the most widely used being the modified National Cholesterol Education Program (NCEP)-Adult Treatment Panel III (ATP III) criteria.<sup>34,35</sup> Nonetheless, there was no universal agreement as to which system to use in the pediatric population until the International Diabetes Federation (IDF) proposed consensus criteria.<sup>36</sup> These were established according to the following age groups: 6-10, 10-16 and >16 years (the last being comparable to adults).<sup>36</sup> Currently, the IDF criteria are considered the reference standard for the pediatric population although they were formulated for obese patients and have not been validated in HIV-infected children or adolescents.

Pediatric patients living with HIV may potentially experience the effects of several factors associated with MetS (eg, the infection itself and antiviral treatment) in addition to those commonly seen in the overall population of children and adolescents (eg, sedentary lifestyle, inappropriate diet, obesity epidemic). Therefore, pediatric HIV patients are expected to show a higher prevalence of MetS than that seen in the general population. Early detection and implementation of preventive and therapeutic measures against MetS in these patients could potentially minimize their risk of developing cardiovascular disease in adulthood.

The aim of this study is to determine the prevalence of MetS in the HIV-infected pediatric population in Spain and to investigate the risk factors for MetS associated with the infection and the antiretroviral therapy used in its treatment.

## PATIENTS AND METHODS

A cross-sectional study was carried out in patients included in the Cohorte Pediátrica de la Red de Investigación en SIDA (CoRISpe, Pediatric Cohort of the Spanish AIDS Research Network), which comprises patients from 75 centers and is an important epidemiological representation of children currently infected in Spain.<sup>37</sup> At present, data have been collected from 1089 HIV-infected pediatric patients, among whom 482 are currently younger than 18 years of age. The data are collected in a database and updated yearly. All pediatricians involved in CoRISpe were invited to participate in the present study. Seventeen hospitals agreed to participate and provided data from 242 patients (201 younger than 19 years) between January 2012 and July 2013. Patients outside the age range (2-18 years, both inclusive) and those lacking data for any of the items used to define MetS (waist circumference, triglyceride levels, HDL-cholesterol level, blood pressure and fasting plasma glucose concentration) were excluded.

Demographic, clinical, immunological and virological data and the details of current/previous antiretroviral treatment were obtained from the database. Clinical and immunological stage were assessed according to the Centers for Disease Control and Prevention classification criteria.<sup>38</sup>

At a routine outpatient visit, the patients' weight, height and body mass index (BMI) were assessed and expressed as age- and sex-adjusted Z scores, based on the Spanish standard growth curves.<sup>39</sup> Waist circumference was measured, and the 90th percentile adjusted for age and sex was defined according to Spanish tables.<sup>40</sup> Puberty was rated using Tanner stages.

The diagnosis of abnormal fat distribution was based on physical examination performed by experienced clinicians and was classified according to definitions contained in the Spanish recommendations for antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents as follows<sup>41</sup>: (1) lipohypertrophy (intraabdominal visceral and subcutaneous fat accumulation; cervical fat accumulation and single or multiple lipomas were also included); (2) lipotrophy (subcutaneous fat loss in face, limbs or buttocks) and (3) a mixed pattern when both were present.

MetS was first defined according to the IDF criteria<sup>36</sup> and then using the modified NCEP-ATP III criteria,<sup>34</sup> and separate analyses were performed in the patients who received a MetS diagnosis according to each system. The diagnosis of MetS requires the presence of central obesity plus at least 2 of the 4 other factors in the IDF classification or any 3 or more factors in the NCEP-ATP III criteria, respectively.

Blood pressure was determined with patients at rest, using an electronic sphygmomanometer or a manual oscillometric device, depending on the center. The blood pressure percentiles applied were adjusted for age and sex as reported by the National High Blood Pressure Education Program.<sup>42</sup>

The fasting lipid profile (triglycerides, total cholesterol, HDL-cholesterol and low-density lipoprotein-cholesterol), plasma glucose concentration and serum insulin concentration were measured, and HIV viral load and CD4+T-cell percentage and absolute count were determined. Insulin resistance was defined as a calculated homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR; fasting insulin [mU/L] × fasting glucose [mg/dL]/405) >2.5 in Tanner stage 1 patients or >4.0 in Tanner stage ≥2 patients.<sup>43</sup>

The study was approved by the ethics committees of all the participating centers, and informed consent or assent for participation was obtained from all patients and parents or legal guardians, as appropriate.

A descriptive analysis was performed of the characteristics of patients with and without MetS. Qualitative variables were expressed as the frequency and percentage and quantitative variables as the mean and standard deviation (SD) or the median and interquartile range (IQR). Associations with MetS were analyzed using the  $\chi^2$  or Fisher exact test for qualitative variables and the Student *t* or Mann-Whitney *U* test for quantitative variables, as appropriate. Significance was set at a *P*-value of <0.05. Statistical analyses were performed using Stata 13.1 (Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX).

## RESULTS

In total, 152 patients (83 females, 54.61%) aged 2-18 (inclusive) years were included. Median age was 13.12 years (IQR: 9.55;15.99), and 68.42% of patients were Tanner stage ≥2 at assessment. Two thirds of patients (67.11%) were born in Spain. Plasma HIV viral load was undetectable in 63.82% and median CD4 + T-cell count was 914.66/mm<sup>3</sup> (IQR: 643;1148). More than half the patients (57.89%) met AIDS criteria. Overall, 126 patients (82.89%) were receiving HAART.

Median Z score values for weight, height and BMI were all within the normal ranges (Table 1). The most prevalent disturbance (21.05%) detected was an abnormally low HDL-cholesterol level, followed by hypertriglyceridemia (19.08%), impaired fasting glucose (4.61%) and raised blood pressure (3.95%). Abnormal fat distribution was observed in 39 patients (25.66%); lipotrophy, 18 patients [11.84%]; lipohypertrophy, 16 patients [10.53%]; mixed pattern, 5 patients [3.29%].

Three patients met the IDF criteria for MetS (1.97%). There were no differences in sex, age or origin between these patients and those who did not meet the MetS criteria (Table 1). All patients

**TABLE 1.** Baseline Characteristics and Anthropometric Values of the Cohort at Assessment, According to the Presence of MetS (IDF Criteria)

	Total (n=152)	Without MetS (n=149)	With MetS (n=3)	P
Female sex, n (%)	83 (54.61)	80 (53.69)	3 (100)	0.251*
Age, yr, median (p25; p75)	13.12 (9.55;15.99)	13.05 (9.57; 15.99)	13.19 (9.24; 15.49)	0.868†
Tanner stage, n (%)	<2: 44 (28.95) ≥2: 104 (68.42) Unkn.: 4 (2.63)	<2: 44 (29.53) ≥2: 101 (67.79) Unkn.: 4 (2.68)	<2: 0 (0) ≥2: 3 (100) Unkn.: 0 (0)	0.589*
AIDS, yes, n (%)	88 (57.89)	87 (58.39)	1 (33.33)	0.573*
Undetectable viral load, n (%)‡	97 (63.82)	95 (63.76)	2 (66.67)	1*
CD4+ T-cell per mm3, median (p25; p75)	914.66 [643;1148]	891 [641;1140]	1222 [1025;1311]	0.110†
Abnormal fat distribution				
Lipoatrophy, n (%)	18 (11.84)	17 (11.41)	1 (33.33)	0.317*
Lipohypertrophy, n (%)	16 (10.53)	14 (9.4)	2 (66.67)	0.029*§
Mixed pattern, n (%)	5 (3.29)	4 (2.68)	1 (33.33)	0.096*
Weight Z score, mean (SD)	-0.12 (0.22)	-0.13 (0.22)	-0.00 (0.10)	0.274†
Height Z score, mean (SD)	-0.03 (0.06)	-0.03 (0.06)	-0.04 (0.08)	0.910†
BMI Z score, mean (SD)	-0.06 (0.15)	-0.06 (0.15)	0.07 (0.15)	0.151†

\*Fisher exact test.

†Mann-Whitney U test.

‡Undetectable viral load = below 25 copies/mL.

§Statistically significant:  $P < 0.05$ .

Unkn indicates unknown.

with MetS were Tanner stage  $\geq 2$  ( $P=0.589$ ). Lipohypertrophy was significantly associated with IDF-defined MetS ( $P=0.029$ ; Table 1).

Regarding the components of metabolic syndrome, mean triglyceride levels were significantly higher in patients with MetS (292 vs 107.36 mg/dL,  $P=0.006$ ), and HDL-cholesterol was significantly lower (34 vs. 55.47 mg/dL,  $P=0.007$ ). Waist circumference, glucose levels and blood pressure values were also higher in MetS patients, as was expected, but the differences did not reach statistical significance.

All patients meeting the MetS criteria were receiving HAART ( $P=1$ ). Nonetheless, there was no significant association of the presence of the syndrome with current or ever exposure to any specific antiretroviral or family of antiretrovirals (NRTIs,

non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors [NNRTIs] or protease inhibitors), or with the duration of these treatments.

Based on the modified NCEP-ATP III criteria, the prevalence of MetS in our series was 5.92% (9 patients). In this analysis, MetS was significantly associated with Tanner stage  $\geq 2$  ( $P=0.041$ ), lipohypertrophy ( $P=0.001$ ) and higher Z scores for weight and body mass index ( $P=0.002$  and  $P < 0.001$ , respectively; Table 2).

Insulin resistance was observed in 17 patients (11.18%) and was associated with the presence of MetS diagnosed with the modified NCEP-ATP III criteria ( $P=0.03$ ). Insulin resistance was associated with lower HDL-cholesterol levels ( $P=0.036$ ) but not with age,

**TABLE 2.** Baseline Characteristics and Anthropometric Values of the Cohort at Assessment, According to the Presence of MetS (Modified NCEP-ATP III Criteria)

	Total (n=152)	Without MetS (n=143)	With MetS (n=9)	P
Female sex, n (%)	83 (56.41)	79 (55.24)	4 (44.44)	0.732*
Age, yr, median (p25; p75)	13.12 [9.55;15.99]	12.92 [9.49; 16.04]	14.94 [12.77; 15.09]	0.676†
Tanner stage, n (%)	<2: 44 (28.95) ≥2: 104 (68.42) Unkn.: 4 (2.63)	<2: 44 (30.77) ≥2: 96 (67.13) Unkn.: 3 (2.1)	<2: 0 (0) ≥2: 8 (88.89) Unkn.: 1 (11.11)	0.041*‡
AIDS, yes, n (%)	88 (57.89)	84 (58.74)	4 (44.44)	0.494*
Undetectable viral load, n (%)§	97 (63.82)	92 (64.34)	5 (55.56)	0.723*
CD4+ T-cell per mm3, median (p25; p75)	914.66 [643;1148]	891 [641;1144]	1110 [709;1222]	0.337†
Abnormal fat distribution				
Lipoatrophy, n (%)	18 (11.84)	17 (11.89)	1 (11.11)	1*
Lipohypertrophy, n (%)	16 (10.53)	11 (7.69)	5 (55.56)	0.001*‡
Mixed pattern, n (%)	5 (3.29)	4 (2.80)	1 (11.11)	0.266*
Weight Z score, mean (SD)	-0.12 (0.22)	-0.14 (0.22)	0.08 (0.14)	0.002†‡
Height Z score, mean (SD)	-0.03 (0.06)	-0.03 (0.06)	-0.05 (0.08)	0.691†
BMI Z score, mean (SD)	-0.06 (0.15)	-0.07 (0.15)	0.16 (0.14)	0.000†‡

\*Fisher exact test.

†Mann-Whitney U-test.

‡Statistically significant:  $P < 0.05$ .

§Undetectable viral load = below 25 copies/mL. Statistical tests.

Unkn indicates unknown.

sex, Tanner stage, AIDS criteria, viral load, CD4+ T-cell count or exposure to any type of treatment.

### DISCUSSION

The availability of current HAART strategies has modified the course of HIV infection and has transformed the disease into a chronic manageable condition. It has also shifted concerns regarding the management of HIV-infected patients. The long-term effects of antiretroviral treatment and the proinflammatory state produced by the virus have gained considerably in importance. These long-term effects are of particular interest in children living with HIV, many of whom have been exposed to the virus and antiretroviral drugs their entire life and are expected to have lengthy survival. Cardiovascular disease is an increasingly more common cause of morbidity and mortality in HIV-infected patients.<sup>7,8</sup> As MetS is an independent risk factor for this condition, it is of special interest to detect it at an early stage and, particularly, to prevent its onset.

A recent systematic review of all pediatric studies on MetS published since 2003 reported a median prevalence of 3.3% (range, 0–19.2%) in the general pediatric population, 11.9% (range, 2.8–29.3%) in overweight children and 29.2% (range, 10–66%) in obese children.<sup>35</sup> Interestingly, the median prevalence of MetS in the general population does not show large differences according to the diagnostic criteria applied: 3.1% with IDF and 4.2% with NCEP-ATP III criteria. However, in a recent population-based survey in Europe including 18,745 children 2.0–10.9 years of age, the prevalence of MetS differed according to the definition used: 0.4% with the IDF criteria and 1.4% with the modified NCEP-ATP III criteria (3.6% and 11.6% when considering only obese children).<sup>33</sup> In our setting, the prevalence of MetS using the IDF criteria was 10.7% in a cohort of 346 obese children and adolescents.<sup>44</sup> To our knowledge, there are no studies reporting the prevalence of MetS in HIV-infected children applying either the IDF criteria (currently the most widely accepted) or the modified NCEP-ATP III criteria.

In HIV-infected adults, the prevalence of MetS ranges from 11.4% to 45.4%,<sup>45</sup> depending on the setting and diagnostic criteria used. In Spain, the reported MetS prevalence rates in adult HIV patients are 11.4%<sup>46</sup> and 15.8%<sup>47</sup> using IDF criteria, and 17%<sup>48</sup> using NCEP-ATP III criteria. In the study by Jericó et al,<sup>48</sup> MetS prevalence was described according to age groups: the overall prevalence was 17%, and there was an increase from 5.1% in patients younger than 30 years to 27% in those aged 50–59 years.

Taking these data into account, the prevalence of MetS in our cohort is consistent with the value reported for HIV-infected adults in our setting, regardless of the criteria used. Of particular interest is the difference in prevalence according to the criteria applied (1.97% vs 5.92%), which has also yielded discordant results in previous studies in the general pediatric population (3.1% vs 4.2%<sup>35</sup> and 0.4% vs 1.4%<sup>33</sup>). Thus, it is evident that the choice of criteria used to diagnose MetS is important. In our series, the MetS prevalence increased 3-fold when the modified NCEP-ATP III criteria were used rather than the presently accepted IDF consensus definition, and the value was higher than that of the general population. This is also the case in studies in HIV-infected adults<sup>45,49</sup> and is apparently because of the fact that abdominal obesity is a key component and the *sine qua non* in the IDF definition. In adults, insulin resistance and abdominal obesity are considered to be significant causative factors in the development of MetS,<sup>50</sup> whereas in HIV-infected individuals, there is evidence that different pathogenic pathways can lead to MetS.<sup>51</sup> This situation would call for a specific MetS definition in the HIV-infected population, including pediatric patients. Of note in our study, lipohypertrophy was associated with MetS using both the IDF and NCEP-ATP III criteria. Although

abdominal obesity may be part of the lipohypertrophy syndrome in HIV-infected patients, not all lipohypertrophic patients have a large waist circumference and qualify for IDF-defined MetS.

In HIV-infected adults, MetS has been associated with lipodystrophy,<sup>47,52</sup> increased BMI<sup>46–48</sup> and insulin resistance,<sup>47</sup> in keeping with the pediatric findings in our study. Nonetheless, we did not observe a relationship with other reported risk factors such as high cholesterol<sup>52</sup> and exposure to several antiretroviral drugs.<sup>48</sup> Furthermore, we found an association between MetS (as per the modified NCEP-ATP III criteria) and Tanner stage  $\geq 2$ , which may be attributable to a longer history of infection and antiretroviral treatment and to the physiological insulin resistance increase that occurs during puberty.<sup>53</sup>

An abnormally low HDL-cholesterol level and hypertriglyceridemia were the most prevalent components of MetS in our cohort, as has been previously described in HIV-infected adults<sup>54</sup> and children.<sup>55</sup>

The prevalence rate of abnormal HOMA-IR values in our patients (11.18%) is another important finding and is consistent with previous reports.<sup>56</sup> The rate doubles that of impaired fasting glucose level (4.61%), suggesting that HOMA-IR could be an early marker of disturbances in glucose metabolism. In a previous study by our group, the prevalence of insulin resistance was even higher.<sup>55</sup> Our data suggest that HOMA-IR should be included in the routine controls performed in these patients.

As was noted above, this is the first study to assess the prevalence of MetS in HIV-infected children in Spain, and, to our knowledge, the sample included is the largest one in which metabolic disorders have been investigated. However, this strength stems from the fact that it is a multicenter study, which implies differences in the laboratory techniques used and inevitable interobserver variation related to clinical aspects, such as lipodystrophy assessment. Furthermore, the small number of patients with MetS, the cross-sectional design and the lack of a control group limit the statistical power to analyze associated factors. The fact that new antiretroviral regimens are less likely to cause metabolic disorders also limits to some extent the long-term validity of our results.

In conclusion, MetS is an additional complication of HIV infection and prolonged antiretroviral treatment that can occur in pediatric ages, which implies a serious, ongoing problem that ultimately may affect survival and quality of life. Thus, it seems reasonable that the presence of MetS should be systematically evaluated at least in HIV-infected children with lipohypertrophy. The varying prevalence of MetS found in our cohort according to the diagnostic criteria used is a strong indication of the urgent need to define appropriate criteria for this specific population. Finally, further studies are needed to determine and confirm the risk factors for MetS in HIV-infected pediatric patients, with a focus on potentially modifiable ones, such as those related to the antiretroviral treatment prescribed.

### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Santiago Pérez-Hoyos (Statistical and Bioinformatics Unit [UEB] of Vall d'Hebron Research Institute [VHIR]) for performing the statistical analysis, Santiago Jiménez de Ory (Laboratorio de Inmunobiología Molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain and Networking Research Center on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine [CIBER-BBN], Spain) for providing the baseline data of the cohort, Eulàlia Armengol and Milagros Losada (Day Hospital, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain) for blood pressure and anthropometric measurements and Celine Cavallo for English language support.



REFERENCES

- World Health Organization. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access. Recommendations for a Public Health Approach. 2010 Revision. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Accessed June 1, 2015.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- Expert Panel of the Spanish Collaborative for Pediatric HIV infection (CEVIHP), the Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP), the Spanish Association of Pediatrics (AEP) and the National AIDS Plan Secretariat (SPNS). Consensus Document of CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS on Antiretroviral Treatment in HIV-Infected Children and Adolescents (Updated February 2012). Available at: <http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocTARNsAdolescentes26Jun12.pdf>. Accessed June 1, 2015.
- Viganò A, Cerini C, Pattarino G, et al. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy in HIV-infected and HIV-exposed uninfected paediatric patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9:431–445.
- Aldrovandi GM, Lindsey JC, Jacobson DL, et al.; Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1045 team. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth. *AIDS*. 2009;23:661–672.
- Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al.; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:27–34.
- Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al; ANRS EN20 Mortalité 2010 Study Group. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014;28:1181–1191.
- Francisci D, Giannini S, Baldelli F, et al. HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. *AIDS*. 2009;23:589–596.
- El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med*. 2005;6:114–121.
- Resino S, Micheloud D, Lorente R, et al. Adipokine profiles and lipodystrophy in HIV-infected children during the first 4 years on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2011;12:54–60.
- Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al; Swiss HIV Cohort Study. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:50–55.
- De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al.; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. 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.
- Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275:20251–20254.
- Bitnun A, Sochet E, Dick PT, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in protease inhibitor-treated and -naïve human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:168–174.
- Lainka E, Oezbek S, Falck M, et al. Marked dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2002;110:e56.
- Zhang B, MacNaull K, Szalkowski D, et al. Inhibition of adipocyte differentiation by HIV protease inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4274–4277.
- Rosso R, Parodi A, d'Annunzio G, et al. Evaluation of insulin resistance in a cohort of HIV-infected youth. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:655–659.
- Haugaaard SB, Andersen O, Volund A, et al. Beta-cell dysfunction and low insulin clearance in insulin-resistant human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients with lipodystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:354–361.
- Guzmán-Fulgencio M, Micheloud D, Lorente R, et al. Cardiovascular risk markers are increased in HIV-infected children with lipodystrophy syndrome. *J Infect*. 2011;62:240–243.
- Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:278–301.
- Mondy KE, de las Fuentes L, Waggoner A, et al. Insulin resistance predicts endothelial dysfunction and cardiovascular risk in HIV-infected persons on long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:849–856.
- Cade WT, Overton ET, Mondy K, et al. Relationships among HIV infection, metabolic risk factors, and left ventricular structure and function. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29:1151–1160.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113–1132.
- Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-media thickness measurements from the FRAM study. *AIDS*. 2009;23:1841–1849.
- Ross AC, O'Riordan MA, Storer N, et al. Heightened inflammation is linked to carotid intima-media thickness and endothelial activation in HIV-infected children. *Atherosclerosis*. 2010;211:492–498.
- Beregszaszi M, Dollfus C, Levine M, et al. Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:161–168.
- Palchetti CZ, Patin RV, Gouvêa Ade F, et al. Body composition and lipodystrophy in prepubertal HIV-infected children. *Braz J Infect Dis*. 2013;17:1–6.
- Miller TL, Grant YT, Almeida DN, et al. Cardiometabolic disease in human immunodeficiency virus-infected children. *J Cardimetab Syndr*. 2008;3:98–105.
- Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, et al. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:405–410.
- Papi L, Menezes AC, Rocha H, et al. Prevalence of lipodystrophy and risk factors for dyslipidemia in HIV-infected children in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:394–399.
- Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr*. 2008;152:160–164.
- Ahrens W, Moreno LA, Márild S, et al; IDEFICS consortium. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38 (Suppl 2):S4–14.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821–827.
- Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11:71–80.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al.; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:299–306.
- de Jose MI, Jiménez de Ory S, Espiau M, et al; working groups of CoRISpe and HIV HGM BioBank. A new tool for the paediatric HIV research: general data from the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe). *BMC Infect Dis*. 2013;13:2.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age; Official authorized addenda: human immunodeficiency virus infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. *MMWR*. 1994;43:1–10.
- Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, et al; and collaborative group. Spanish Growth Studies; 2010. Available at: [http://www.aeped.es/sites/default/files/ecwcb14\\_09\\_10.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/ecwcb14_09_10.pdf). Accessed June 1, 2015.
- Serra L, Aranceta J, Pérez C, et al; AEP-SENC-SEEDO Collaborative Group. Consensus Dossier. Reference curves for weight categorization. Children and Young Population. Madrid: IM&C; 2002.
- Recommendations of the CEVIHP/SEIP/AEP/PNS on Antiretroviral Treatment in HIV-infected Children and Teenagers; March 2008. Available at: [http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/guiasAntiretroviral\\_ninosAdolescentes2008.pdf](http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/guiasAntiretroviral_ninosAdolescentes2008.pdf). Accessed June 1, 2015.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114 (Suppl 2):555–576.
- Geffner ME, Patel K, Miller TL, et al; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Factors associated with insulin resistance among children and adolescents perinatally infected with HIV-1 in the pediatric HIV/AIDS cohort study. *Horm Res Paediatr*. 2011;76:386–391.
- Yeste D, Carrascosa A. [Obesity-related metabolic disorders in childhood and adolescence]. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:135.e1–135.e9.

45. Paula AA, Falcão MC, Pacheco AG. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther.* 2013;10:32.
46. Bernal E, Masía M, Padilla S, et al. [Prevalence and characteristics of metabolic syndrome among HIV-infected patients from a Mediterranean cohort]. *Med Clin (Barc).* 2007;128:172–5; quiz 1 p following 200.
47. Estrada V, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL, et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism.* 2006;55:940–945.
48. Jericó C, Knobel H, Montero M, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care.* 2005;28:132–137.
49. Alencastro PR, Wolff FH, Oliveira RR, et al. Metabolic syndrome and population attributable risk among HIV/AIDS patients: comparison between NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI definitions. *AIDS Res Ther.* 2012;9:29.
50. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415–1428.
51. Brown TT, Glesby MJ. Management of the metabolic effects of HIV and HIV drugs. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:11–21.
52. Jantarapakde J, Phanuphak N, Chaturawit C, et al. Prevalence of metabolic syndrome among antiretroviral-naïve and antiretroviral-experienced HIV-1 infected Thai adults. *AIDS Patient Care STDS.* 2014;28:331–340.
53. Yeste D, Betancourth S, Gussinyé M, et al. [Glucose intolerance in obese children and adolescents]. *Med Clin (Barc).* 2005;125:405–408.
54. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, 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 Immune Defic Syndr.* 2006;43:458–466.
55. Dapena M, Jiménez B, Noguera-Julian A, et al. Metabolic disorders in vertically HIV-infected children: future adults at risk for cardiovascular disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:529–535.
56. Barlow-Mosha L, Eckard AR, McComsey GA, et al. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *J Int AIDS Soc.* 2013;16:18600.

#### APPENDIX

The CoRISpe-MetS working group: Concepció Figueras (Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron—Universitat Autònoma de Barcelona), Andrea Martín-Nalda (Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron—Universitat Autònoma de Barcelona), Marta Dapena (Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron—Universitat Autònoma de

Barcelona), Carmen López (Infectious Diseases Unit, Department of Pediatrics, Hospital General de Castelló), Olga Calavia (Pediatrics Department, Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona), Luis Mayol Canals (Pediatrics Department, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta), Neus Rius (Pediatric Infectious Diseases Unit, H. Universitari de Sant Joan), Lourdes García Rodríguez (Hospital de Mataró) and Antonio Mur (Pediatrics Department, Hospital del Mar—Universitat Autònoma de Barcelona).

## **7.2. Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte**

Espiau M, Yeste D, Noguera-Julian A, Soler-Palacín P, Fortuny C, Ferrer R, Comas I, Martín-Nalda A, Deyà-Martínez A, Figueras C, Carrascosa A.

*Adiponectin, leptin and inflammatory markers in HIV-associated metabolic syndrome in children and adolescents.*

Pediatr Infect Dis J. 2017 Feb;36(2):e31-e37. PMID: 27832021.

### **Resumen:**

*Antecedentes:* El síndrome metabólico (SMet) es más frecuente en adultos y niños infectados por el VIH que en la población general. Las adipocitoquinas y los biomarcadores inflamatorios pueden contribuir a su fisiopatología y podrían ser parámetros útiles para monitorizar el SMet.

*Objetivo:* Aportar información sobre la prevalencia de SMet e investigar el papel de las adipocitoquinas y otros biomarcadores en este síndrome en pacientes pediátricos infectados por el VIH.

*Métodos:* Estudio transversal realizado entre octubre de 2013 y marzo de 2014 en las consultas externas de dos hospitales pediátricos de referencia. Se incluyeron 54 niños y adolescentes infectados por el VIH. Se definió el SMet de acuerdo a los criterios diagnósticos de la *International Diabetes Federation (IDF)* y del *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP – ATP III)*. Las mediciones incluyeron antropometría, perímetro de cintura, presión arterial, perfil lipídico, glucosa e insulina, adiponectina, leptina, interleuquina-6, vitamina D y proteína C reactiva, así como evaluación de lipodistrofia.

*Resultados:* Un 3,7% de los pacientes cumplía los criterios de SMet de la IDF y un 7,4% los del NCEP-ATP III. La concentración de proteína C reactiva y de leptina fue significativamente mayor, y la de adiponectina menor, en los pacientes con SMet, independientemente de los criterios utilizados para su diagnóstico. Se observó resistencia a la insulina en 40,7% de los pacientes y valores anormales de QUICKI en 88,9%. Dieciocho pacientes (33,3%) presentaron deficiencia de vitamina D.

*Conclusiones:* La prevalencia de SMet fue similar a la observada en un estudio previo en nuestro medio en una cohorte de pacientes mayor. La disregulación de las adipocitoquinas parece estar relacionada con el SMet en niños infectados por el VIH. Un alto porcentaje de pacientes presentaron resistencia a la insulina, que debería ser monitorizada de forma estricta.

HIV REPORTS

## Adiponectin, Leptin and Inflammatory Markers in HIV-associated Metabolic Syndrome in Children and Adolescents

María Espiau, MD,\* Diego Yeste, MD, PhD,† Antoni Noguera-Julian, MD, PhD,‡ Pere Soler-Palacín, MD, PhD,\* Clàudia Fortuny, MD, PhD,‡ Roser Ferrer, MD, PhD,§ Immaculada Comas, MD,§ Andrea Martín-Nalda, MD,\* Ángela Deyà-Martínez, MD, PhD,‡ Concepció Figueras, MD, PhD,\* and Antonio Carrascosa, MD, PhD†

**Background:** Metabolic syndrome (MetS) is more common in HIV-infected adults and children than in the general population. Adipocytokines and inflammatory markers may contribute to the pathophysiology of this condition and could be useful indices for monitoring MetS. The objective of this study was to provide information on the prevalence of MetS and investigate the role of adipocytokines and other biomarkers in this syndrome in HIV-infected pediatric patients.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted between October 2013 and March 2014 in the outpatient clinics of 2 tertiary pediatric referral hospitals. Fifty-four HIV-infected children and adolescents were included. MetS was defined according to the International Diabetes Federation and modified National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria. Measurements included anthropometry, waist circumference, blood pressure, fasting lipids, glucose and insulin, adiponectin, leptin, interleukin-6, vitamin D and C-reactive protein and clinical lipodystrophy assessment.

**Results:** Among the total, 3.7% of patients met the International Diabetes Federation criteria for MetS and 7.4% met the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria. C-reactive protein and leptin levels were significantly higher and adiponectin level significantly lower in patients with MetS, regardless of the criteria used. Insulin resistance was observed in 40.7% of patients; abnormal quantitative insulin sensitivity check index values were found in 88.9%. Eighteen patients (33.3%) had vitamin D deficiency.

**Conclusions:** The prevalence of MetS was similar to that observed in larger cohorts of HIV-infected patients in our setting. Adipocytokine dysregulation seems to be related to MetS in HIV-infected children. A high percentage of patients showed insulin resistance, which should be strictly monitored.

**Key Words:** adipocytokines, HIV infection, insulin resistance, metabolic syndrome, vitamin D

(*Pediatr Infect Dis J* 2017;36:e31–e37)

Accepted for publication April 9, 2016.

From the \*Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Department of Pediatrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; †Pediatric Endocrinology Unit, Department of Pediatrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Centre for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER), Barcelona, Spain; ‡Infectious Diseases Unit, Pediatrics Department, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; and §Hormone Laboratory, Clinical Biochemistry Service, Vall d'Hebron Clinical Laboratories, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

This study was funded by the *Red Española de Investigación en SIDA* (RIS, Spanish AIDS Research Network) RD12/0017/0035 and RD12/0017/0037 projects, integrated in the National R+D+I Plan and cofunded by the ISCIII-Subdirección General de Evaluación and the European Regional Development Fund, project number RIS-EPICLIN-17/2012. In addition, this study received the XXIV Research Award in Pediatric Endocrinology given by the Spanish Society of Pediatric Endocrinology Foundation, sponsored by Lilly Laboratories, and was partially supported by a grant from the *Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España* (FIPSE 240813/09). The other authors have no conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Pere Soler-Palacín, MD, PhD, Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. E-mail: psoler@vhebron.net.

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0891-3668/17/3602-0e31  
DOI: 10.1097/INF.0000000000001394

The implementation of combined antiretroviral therapy (c-ART) in patients with HIV infection has led to an increase in life expectancy in both children and adults.<sup>1–3</sup> At the same time, metabolic abnormalities and their long-term complications are emerging as leading causes of comorbidity and mortality in these patients.<sup>4–6</sup> Many of these abnormalities, such as dyslipidemia, insulin resistance, obesity and central adiposity, are well-recognized risk factors for the development of cardiovascular disease.<sup>7</sup> Early anatomic changes related to this risk, such as increased common carotid artery intima-media thickness, have been reported in adolescents and young adults living with HIV.<sup>8,9</sup> Metabolic syndrome (MetS), a cluster of conditions including obesity with increased waist circumference, hypertension, dyslipidemia and hyperglycemia, is another independent risk factor for cardiovascular disease in adults and children.<sup>6,10</sup> MetS has been extensively described in HIV-infected adults,<sup>11–14</sup> but scarcely in HIV-infected children.<sup>15</sup>

Infection with the HIV virus has been shown to result in metabolic changes,<sup>16,17</sup> which may be augmented by the use of c-ART.<sup>18–24</sup> Behavioral and genetic factors unrelated to HIV are also associated with metabolic changes.<sup>25,26</sup> However, the exact pathophysiologic pathways underlying the development of these changes in HIV-infected patients are still under investigation.<sup>27,28</sup> Adipose tissue-derived hormones, also known as adipocytokines, may have an important role in the pathogenesis of the HIV/c-ART-associated MetS. Hence, the adipocytokines adiponectin and leptin are the target of many recent research efforts.<sup>29</sup>

Adiponectin acts beneficially on glucose and lipid metabolism by upregulating the expression of molecules involved in fatty acid oxidation, lowering plasma triglycerides levels and increasing insulin sensitivity mainly by its effects in muscle and liver.<sup>29,30</sup> Adiponectin expression is higher in subcutaneous fat than visceral fat in humans; therefore, the visceral fat accumulation and subcutaneous fat loss occurring in individuals with lipoatrophy and lipohypertrophy may lead to decreased adiponectin production.<sup>29</sup>

Leptin is involved in energy homeostasis and insulin resistance via central effects on the hypothalamus and peripheral effects on fatty acid oxidation.<sup>29</sup> The effects of HIV infection and c-ART on leptin levels are not well established. Lower plasma leptin levels have been described in HIV-infected adults with a lipotrophic phenotype<sup>31,32</sup> and higher plasma values in those with isolated central fat accumulation and mixed forms of lipodystrophy.<sup>32</sup>

Previous studies have investigated the relationship between adipocytokines and inflammatory markers [eg, interleukin-6 (IL-6), vitamin D, and C-reactive protein (CRP)] and metabolic disorders. Associations have been described in obese children<sup>33–35</sup> and in the HIV-infected population, both adults<sup>32,36</sup> and children.<sup>37–40</sup> Adiponectin, leptin and CRP have also been evaluated as biomarkers to predict MetS in obese children<sup>34,41,42</sup> and HIV-infected adults,<sup>43</sup> but there are no data on the relationship between MetS and adipocytokines in HIV-infected children.

The aim of this study was to provide information on the role of the adipocytokines adiponectin and leptin and other inflammatory markers in HIV-infected children with MetS.

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects

A cross-sectional study was conducted between October 2013 and March 2014 in a cohort of 54 HIV-infected children and adolescents followed at the outpatient clinics of Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona, Spain) and Hospital Universitari Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat, Spain), 2 tertiary pediatric referral hospitals participating in the Cohort of the Spanish Pediatric HIV Network. The Cohort of the Spanish Pediatric HIV Network currently includes patients from 75 centers and is an important epidemiologic representation of HIV-infected pediatric patients in Spain.<sup>44</sup>

This is a substudy of a project whose aim was to describe the prevalence of MetS in HIV-infected children and adolescents in our setting.<sup>15</sup> The study was approved by the ethics committees of the participating centers, and informed consent or assent for participation was obtained from all patients and their parents or legal guardians, as appropriate.

### Clinical Assessment

Demographic, clinical, immunologic and virologic data and details on current/previous antiretroviral treatment regimens were obtained from the Cohort of the Spanish Pediatric HIV Network database. Clinical and immunologic HIV staging was assessed according to the Centers for Disease Control and Prevention classification criteria.<sup>45</sup>

At a routine outpatient visit, weight, height and body mass index (BMI) were assessed and expressed as Z scores, adjusted for age and sex based on the Spanish standard growth curves.<sup>46</sup> Waist circumference was measured, and the age- and sex-adjusted 90th percentile was defined according to Spanish reference tables.<sup>47</sup> Puberty was rated using Tanner stages.<sup>48</sup>

The diagnosis of abnormal fat distribution was based on physical examination performed by experienced clinicians and classified according to the following definitions from the Spanish recommendations for antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents<sup>49</sup>: (1) lipohypertrophy, established on intra-abdominal visceral and subcutaneous fat accumulation and cervical fat accumulation, with single or multiple lipomas also included; (2) lipotrophy, defined as subcutaneous fat loss in face, limbs or buttocks and (3) a mixed pattern, established when elements from both were present.

Blood pressure was determined at rest with an electronic sphygmomanometer. The blood pressure percentiles used were from the age- and sex-adjusted National High Blood Pressure Education Program<sup>50</sup> values.

### Laboratory Analysis

The following determinations were performed: fasting lipid profile (triglycerides, total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol) (enzymatic spectrometry in analyzer, AU5800; Beckman Coulter, Brea, CA), plasma glucose concentration (enzymatic spectrometry in analyzer, AU5800; Beckman Coulter) and serum insulin concentration (direct chemiluminescence immunoassay, ADVIA Centaur XPi; Siemens Healthcare Diagnostics, Camberley, United Kingdom), as well as the CD4+T cell count (flow cytometry, FACSCalibur; BD Biosciences, San Jose, CA) and determination of quantitative plasma HIV RNA level (NucliSENS EasyQ HIV-1 assay; bioMérieux Laboratories, Marcy l'Étoile, France; lower limit of detection: <20 HIV RNA copies/mL).

### Adipocytokines and Inflammatory Markers

Adiponectin (Human Adiponectin ELISA kit, Biovender Research and Diagnostic Products, Heidelberg, Germany), leptin

(Human Leptin ELISA kit, Biovender Research and Diagnostic Products), IL-6 (ELISA IL-6 ASIA kit, Biosource Europe S.A., Nivelles, Belgium), 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) (chemiluminescence immunoassay, LIAISON XL; DiaSorin, Saluggia, Italy) and CRP (immunoturbidimetric assay in an automatic analyzer, AU5800; Beckman Coulter) were analyzed at the Hormone Laboratory of Hospital Universitari Vall d'Hebron. Interassay coefficients of variation were 6.3% for adiponectin, 6.7% for leptin and 7.5% for IL-6. The sensitivities of the techniques were as follows: adiponectin 26 ng/mL, leptin 0.2 ng/mL, CRP 0.01 mg/dL and IL-6 2 pg/mL. Vitamin D deficiency was established based on a serum 25(OH)D level <20 ng/mL.

### Insulin Resistance Evaluation

Insulin resistance was defined as a calculated homeostatic model assessment<sup>51</sup> [HOMA-IR; fasting insulin (mU/L) × fasting glucose (mg/dL)/405] value >2.5 in patients with Tanner stage 1 or >4.0 in patients with Tanner stage ≥2.<sup>52</sup> Insulin sensitivity was defined by the quantitative insulin sensitivity check (QUICK) index ( $1/[\log(\text{fasting insulin in mU/L}) + \log(\text{fasting plasma glucose in mg/dL})]$ <sup>53</sup>). The QUICK index results were considered abnormal at values below 2 standard deviations of the mean for Tanner stage and sex.<sup>54</sup>

### MetS Definition

The definition of MetS was based on 2 sets of criteria because of lack of consensus on which is the most appropriate: those of the International Diabetes Federation (IDF)<sup>55</sup> and those of the modified National Cholesterol Education Program (NCEP)-Adult Treatment Panel III (ATP III).<sup>56</sup> Both have been widely used and include abdominal obesity, dyslipidemia (hypertriglyceridemia and low plasma HDL-cholesterol levels), glucose intolerance and hypertension. The main difference between the 2 definitions is the fact that abdominal obesity is a key component and the *sine qua non* in the IDF definition (presence of central obesity plus any 2 of the other factors), while diagnosing the MetS with the modified NCEP-ATP III criteria requires the presence of any 3 or more of the factors.

### Statistical Analysis

A descriptive analysis was performed of the characteristics of patients with and without MetS. The Fisher exact test or  $\chi^2$  test for qualitative variables and the Student *t* test or Mann-Whitney *U* test for quantitative variables (as appropriate) were used to test associations between these variables and the outcome. Qualitative variables are expressed as the percentage and quantitative variables as the mean and standard deviation and/or the median and interquartile range. Significance was set at a *P* value of <0.05. Statistical analyses were carried out using Stata 13.1 (StataCorp. 2013; Stata Statistical Software: Release 13; StataCorp LP, College Station, TX). Multivariate analyses were not performed because of the small number of patients with MetS.

## RESULTS

### Sample Characteristics

Fifty-four patients (63% female) with a median age of 12.5 years (interquartile range: 9.4–16.2 years) were evaluated. Thirty-six patients (66.7%) were in Tanner stage ≥2 at assessment. Twenty-five (46.3%) patients were Caucasian, 17 (31.5%) were black, 9 (16.7%) were Hispanic, 2 (3.7%) were Asian and 1 (1.8%) was Maghrebi. In total, 48 (88.9%) patients were on c-ART: 23 (47.9%) patients were receiving a protease inhibitor plus 2 nucleoside or nucleotide analogue reverse transcriptase



inhibitors (NRTI/NtRTI), 16 (33.3%) were receiving a non-NRTI plus 2 NRTI/NtRTI, 2 (4.2%) were receiving 1 integrase inhibitor plus 2 NRTI/NtRTI and 7 (14.6%) were receiving other treatment regimens. Thirty-four (70.8%) had an undetectable plasma HIV viral load. Median CD4+T cell count was 815 per mm<sup>3</sup> (interquartile range: 640–1035). Almost half the patients (48.2%) studied met Centers for Disease Control and Prevention criteria for AIDS.<sup>45</sup> Sex- and age-adjusted median Z score values for height, weight and BMI were all within normal ranges. Seven patients (13%) had abnormal fat distribution (lipoatrophy in 6 and lipo-hypertrophy in 1). There was no association between abnormal fat distribution and ethnicity. The complete characteristics of the cohort are summarized in Tables 1 and 2.

The prevalence of MetS in our series varied according to the criteria used to define the syndrome: 3.7% met the IDF criteria (2 patients) and 7.4% met the NCEP-ATP III criteria (4 patients); 2 patients met both definitions.

#### Biomarkers and Other Risk Factors for MetS Defined by the IDF Criteria

MetS was significantly associated with lipohypertrophy—even though only 1 patient was confirmed as having lipohypertrophy, a higher BMI Z score and higher triglyceride levels, as well as higher systolic and diastolic blood pressure, although none of the patients met the hypertension criterion (Tables 1 and 2). Insulin levels and HOMA-IR values were higher, and the QUICK index value was lower in patients with MetS, although the differences did not reach statistical significance. CRP and leptin levels were significantly higher ( $P = 0.027$ ,  $P = 0.019$ ) and adiponectin levels significantly lower ( $P = 0.022$ ) in patients with MetS than in those without the syndrome. No differences between the groups were observed in 25(OH)D or IL-6 levels (Table 3). No significant association was found between the presence of MetS and ethnicity. No significant association was found between the presence of MetS and current or previous exposure to c-ART or any specific antiretroviral or class of antiretroviral drugs (NRTI/NtRTI, non-NRTI or protease inhibitor) or the duration of these treatments.

#### Biomarkers and Other Risk Factors for MetS Defined by the NCEP-ATP III Criteria

MetS was significantly associated with a higher BMI Z score and higher systolic blood pressure (Table 2). Patients with

MetS showed higher HOMA-IR values ( $P = 0.007$ ) and triglyceride and insulin levels ( $P = 0.025$  and  $P = 0.008$ , respectively) and lower QUICK index values ( $P = 0.007$ ). CRP ( $P = 0.022$ ), leptin ( $P = 0.027$ ) and IL-6 ( $P = 0.034$ ) levels were higher in patients with MetS than in those without. Adiponectin concentration was lower in patients with MetS ( $P = 0.004$ ). No differences were found in 25(OH)D levels (Table 3). Again, there was no significant association between MetS and ethnicity or current or previous exposure to c-ART or any antiretroviral drugs.

#### Biomarkers and Other Risk Factors for Insulin Resistance

Insulin resistance was associated with abnormally low HDL cholesterol ( $<40$  mg/dL,  $P = 0.023$ ) and a lower median total cholesterol level (158 versus 188.5 mg/dL,  $P = 0.03$ ). No association was found with Tanner stage, ethnicity or age, with exposure to any antiretroviral drug or with the adipocytokines or inflammatory markers.

#### Relationships Between Biomarkers and Patient Characteristics

The various biomarkers were analyzed in relation to Tanner stage, sex, presence of lipodystrophy, use of antiretroviral drugs, viral load, HIV-associated immunodeficiency (Centers for Disease Control and Prevention definition<sup>45</sup>), waist circumference and blood pressure. Median leptin values were higher in children in Tanner stage  $\geq 2$  (9.89 versus 2.04 ng/mL,  $P = 0.006$ ), in female (9.89 versus 1.72 ng/mL,  $P < 0.0001$ ) and in patients with waist circumference  $\geq 90$ th percentile for age and sex (20.9 versus 2.87 ng/mL,  $P < 0.0001$ ). Adiponectin level was significantly higher in the single patient with severe immunodeficiency ( $P = 0.039$ ). A higher CRP was found more often in patients with waist circumference  $\geq 90$ th percentile for age and sex (0.7 versus 0.2 mg/dL,  $P = 0.026$ ), and IL-6 levels were higher in children in Tanner stage  $\geq 2$  (median 9.32 versus 1.22 pg/mL,  $P = 0.021$ ). There were no other significant associations.

### DISCUSSION

This cross-sectional study is an extension of the research on MetS in HIV-infected pediatric patients initiated by our group.<sup>15</sup> The data obtained on the prevalence of MetS are consistent with the values reported in our previous study, with certain differences depending on the criteria used. Thus, the prevalence of MetS in Spanish HIV-infected older children and adolescents found in the 2 studies was 2.0% and 3.7% using the IDF criteria and 5.9% and 7.4% based on the NCEP-ATP III criteria. The association of MetS with lipohypertrophy, higher BMI Z scores and higher insulin plasma levels found in the present research was also observed in our previous study and is consistent with the results from cohorts of HIV-infected adults.<sup>11,14,57,58</sup> Of note, all patients with MetS were in Tanner stage  $\geq 2$  and were older than those without MetS (nonsignificant differences), in keeping with our previous findings.

Children and adolescents with MetS had lower adiponectin concentrations and higher leptin levels than those without MetS, regardless of the criteria used for the diagnosis. It is interesting that the BMI was normal in these patients, but leptin level was associated with waist circumference  $\geq 90$ th percentile for age and sex, which suggests that the abdominal visceral fat deposit may be the basis of insulin resistance and changes in adipocytokines and inflammatory parameters in HIV-infected children and adolescents.

Hypoadiponectinemia has been reported in HIV-infected adults with MetS (defined as per IDF and NCEP/ATP III criteria),<sup>43</sup> both treatment-naïve and c-ART-experienced.<sup>59</sup> Low adiponectin

**TABLE 1.** Prevalence of Insulin Resistance, Vitamin D Deficiency and MetS Components in HIV-infected Children (n = 54)

Abnormal HOMA-IR	22 (40.7%)	
Abnormal QUICK index	48 (88.9%)	
Vitamin D deficiency*	18 (33.3%)	
	IDF Definition <sup>55</sup>	NCEP-ATP III Definition <sup>56</sup>
Low HDL-cholesterol†	9 (16.7%)	8 (14.8%)
Hypertriglyceridemia‡	5 (9.3%)	19 (35.2%)
Impaired fasting glucose§	8 (14.8%)	0
Hypertension¶	0	0

Values are expressed as n (percentage).  
 \*Serum 25(OH)D level  $<20$  ng/mL.  
 †HDL-cholesterol  $<40$  mg/dL ( $<16$  years) or  $<40$  mg/dL in males and  $<50$  mg/dL in females ( $\geq 16$  years) (IDF),  $\leq 40$  mg/dL (NCEP-ATP III).  
 ‡Triglycerides  $\geq 150$  mg/dL (IDF),  $\geq 110$  mg/dL (NCEP-ATP III).  
 §Fasting plasma glucose  $\geq 100$  mg/dL or known type 2 diabetes mellitus (IDF),  $\geq 110$  mg/dL (NCEP-ATP III).  
 ¶SBP  $\geq 130$  or DBP  $\geq 85$  mm Hg (IDF), SBP or DBP  $\geq 90$ th percentile (NCEP-ATP III).  
 DBP indicates diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

**TABLE 2.** Demographic Details and Anthropometric Values of the Cohort of HIV-infected Children With and Without MetS by IDF and Modified NCEP-ATP III Criteria

Characteristics	IDF				Modified NCEP-ATP III		
	Global	MetS	No MetS	P Value	MetS	No MetS	P Value
n*	54 (100)	2 (3.7)	52 (96.3)		4 (7.4)	50 (92.6)	
Female*	34 (62.3)	1 (50)	33 (63.5)	1.000 <sup>e</sup>	2 (50)	32 (64)	0.622 <sup>e</sup>
Age, yr†	12.5 [9.4–16.2]	15.6 [14.3–16.9]	12.2 [9–16]	0.336 <sup>e</sup>	15.3 [13.4–16.6]	11.9 [8.6–15.8]	0.248 <sup>e</sup>
Tanner stage*	<2: 18 (33.3) ≥2: 36 (66.7)	<2: 0 ≥2: 2 (100)	<2: 18 (34.6) ≥2: 34 (65.4)	0.308 <sup>e</sup>	<2: 0 ≥2: 4 (100)	<2: 18 (36) ≥2: 32 (64)	0.142 <sup>e</sup>
AIDS, yes*	26 (48.2)	1 (50)	25 (48.1)	0.957 <sup>e</sup>	1 (25)	25 (50)	0.336 <sup>e</sup>
Undetectable viral load*‡	35 (64.8)	1 (50)	34 (65.4)	0.655 <sup>e</sup>	2 (50)	33 (66)	0.519 <sup>e</sup>
CD4+ T cell per mm <sup>3</sup> †	815 [640–1035]	631.5 [238–1025]	815 [640–1075]	0.529 <sup>e</sup>	777.5 [489–920]	816 [640–1075]	0.501 <sup>e</sup>
Abnormal fat distribution							
Lipoatrophy*	6 (11.1)	0 (0)	6 (11.5)	1.000 <sup>a</sup>	0 (0)	6 (12)	1.000 <sup>a</sup>
Lipohypertrophy*	1 (1.8)	1 (50)	0 (0)	<b>0.037<sup>e</sup></b> ¶	1 (25)	0 (0)	0.074 <sup>e</sup>
Mixed pattern*	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Weight Z score‡	-0.13 (0.24)	0.07 (0.17)	-0.14 (0.24)	0.200 <sup>b</sup>	0.05 (0.17)	-0.15 (0.24)	0.121 <sup>b</sup>
Height Z score‡	0.99 (0.00)	0.99 (0.00)	0.99 (0.00)	0.094 <sup>d</sup>	0.99 (0.00)	0.99 (0.00)	0.484 <sup>d</sup>
BMI Z score‡	-0.05 (0.16)	0.23 (0.06)	-0.06 (0.15)	<b>0.010<sup>e</sup></b> ¶	0.14 (0.15)	-0.06 (0.15)	<b>0.012<sup>e</sup></b> ¶
Systolic BP, mm Hg†	106 [102–112]	123 [121–125]	106 [102–111]	<b>0.002<sup>e</sup></b> ¶	117 [107–123]	106 [102–111]	<b>0.036<sup>e</sup></b> ¶
Diastolic BP, mm Hg†	65 [61–69]	79.5 [76–83]	65 [60.5–68]	<b>0.020<sup>e</sup></b> ¶	69 [60.5–79.5]	65 [61–68]	0.456 <sup>e</sup>

Values are expressed as: \*n (percentage); †median [p25–p75]; ‡mean (standard deviation).  
 §Undetectable viral load = below 20 copies/mL.  
 ¶Statistically significant: *P* < 0.05.  
 Statistical tests: <sup>a</sup>Fisher exact test; <sup>b</sup>Mann-Whitney *U* test; <sup>c</sup>χ<sup>2</sup> test; <sup>d</sup>Student *t* test.  
 BP, blood pressure.

**TABLE 3.** Fasting Lipids, Insulin, Glucose, Insulin Resistance, Adipocytokines and Inflammatory Markers in the Cohort of HIV-infected Children With and Without MetS by IDF and Modified NCEP-ATP III Criteria

Characteristics	IDF				Modified NCEP-ATP III		
	Global	MetS	No MetS	P	MetS	No MetS	P
n	54	2	52		4	50	
Total cholesterol (mg/dL)*	176 [141–203]	164 [128–200]	176 [141.5–203]	0.720 <sup>a</sup>	149 [119–185]	179 [142–203]	0.263 <sup>a</sup>
LDL cholesterol (mg/dL)*	101.4 [81.2–126.8]	94 [60–128]	101.4 [81.2–125.4]	0.714 <sup>b</sup>	74.5 [56.4–108.5]	101.9 [81.2–126.8]	0.170 <sup>b</sup>
HDL cholesterol (mg/dL)*	51 [44–62]	35.5 [34–37]	52 [44–62]	0.068 <sup>a</sup>	36 [34.5–48]	52 [44–62]	0.078 <sup>a</sup>
Triglycerides (mg/dL)*	75.5 [56–116]	171 [170–172]	73 [55–112]	<b>0.023<sup>b</sup></b> †	140.5 [110.5–171]	71 [54–112]	<b>0.025<sup>b</sup></b> †
Glucose (mg/dL)*	90 [83–95]	88 [79–97]	90 [83.5–95]	0.762 <sup>a</sup>	101.5 [88–107.5]	90 [83–95]	0.065 <sup>a</sup>
Insulin (mU/L)*	13.75 [7.60–24.46]	42.71 [20.94–64.48]	13.31 [7.56–24.11]	0.090 <sup>b</sup>	34.35 [24.22–52.84]	12.95 [7.53–22.61]	<b>0.008<sup>b</sup></b> †
QUICK index*	0.33 [0.30–0.36]	0.29 [0.26–0.31]	0.33 [0.30–0.36]	0.089 <sup>a</sup>	0.28 [0.27–0.30]	0.33 [0.31–0.36]	<b>0.007<sup>b</sup></b> †
HOMA-IR*	2.85 [1.59–5.02]	9.76 [4.08–15.44]	2.71 [1.58–4.77]	0.119 <sup>b</sup>	9.14 [5.64–13.27]	2.65 [1.56–4.45]	<b>0.007<sup>b</sup></b> †
Adiponectin (µg/mL)*	13.6 [10.7–16.6]	4.85 [3.9–5.8]	13.8 [10.9–16.6]	<b>0.010<sup>e</sup></b> †	6.93 [4.85–9.23]	14.1 [11.60–16.6]	<b>0.004<sup>e</sup></b> †
Leptin (ng/mL)*	4.40 [1.87–13.80]	29.9 [26.30–33.5]	3.88 [1.72–12.8]	<b>0.019<sup>e</sup></b> †	23.8 [12.09–29.9]	3.88 [1.56–12.7]	<b>0.027<sup>e</sup></b> †
CRP (mg/dL)*	0.30 [0.11–0.70]	4.25 [4.20–4.30]	0.30 [0.11–0.65]	<b>0.027<sup>e</sup></b> †	2.92 [0.97–4.25]	0.27 [0.10–0.60]	<b>0.022<sup>e</sup></b> †
IL-6 (pg/mL)*	7.17 [0.00–12.40]	12.4 [12.4–12.4]	6.69 [0.00–12.20]	0.389 <sup>b</sup>	15.6 [12.4–28.9]	5.71 [0.00–10.10]	<b>0.034<sup>e</sup></b> †
25(OH)D (ng/mL)*	23.6 [16–27.7]	31.05 [20.3–41.8]	23.6 [15.85–27.7]	0.133 <sup>a</sup>	22.30 [18.00–33.05]	23.6 [16–27.7]	0.464 <sup>e</sup>

Values are expressed as: \*median [p25–p75].  
 †Statistically significant: *P* < 0.05.  
 Statistical tests: <sup>a</sup>Student *t* test; <sup>b</sup>Mann-Whitney *U* test.

levels have also been reported in HIV-infected children with lipodystrophy,<sup>40,60</sup> specifically those with central fat accumulation or mixed lipodystrophy<sup>38</sup>; our results, likely limited by the small sample, did not show this association. Low adiponectin concentrations have been associated with insulin resistance in HIV-infected youths,<sup>38</sup> but again, we did not see this association.

In a large cohort from the National Health and Nutrition Examination Survey III (1988 to 1994),<sup>61</sup> elevated leptin concentration was predictive of cardiovascular mortality (only in men). Leptin is also reported to be a strong predictor of insulin resistance in pubertal children.<sup>62</sup> Positive correlations between leptin and body fat, as well as the HOMA-IR value, have been found only in patients with lipodystrophy.<sup>32</sup> In HIV-infected children, serum leptin was significantly increased in patients with lipohypertrophy compared with

those with lipoatrophy or no lipodystrophy at all,<sup>40</sup> but our results did not show this association. Similar to our findings, higher leptin concentrations have been related to HIV-associated MetS in adults.<sup>43</sup> As in our study, leptin was found to be higher in women than in men, both in the non-HIV-infected<sup>63,64</sup> and in the HIV-infected population,<sup>32</sup> and was seen to increase with the onset of puberty.<sup>65</sup>

Regarding the inflammatory markers, our results showed an association between higher IL-6 and CRP levels and the presence of MetS (in the case of IL-6, only when MetS was defined by NCEP/ATP III criteria). In a large cohort of HIV-infected adults, median IL-6 and CRP levels were significantly higher in those who developed diabetes than in those who did not,<sup>66</sup> supporting the idea that low-grade systemic inflammation is an underlying factor in the pathogenesis of diabetes. CRP is one of the most extensively evaluated markers of

systemic inflammation. High levels can predict adverse cardiovascular outcomes in the general adult population,<sup>67,68</sup> but the role of this biomarker is uncertain in HIV-infected adults<sup>69–72</sup> because generalized CRP elevation during HIV infection must be considered. In any case, higher CRP levels have been reported in HIV-infected adults with MetS (as defined by IDF criteria, but not NCEP/ATP III) than in those without MetS.<sup>43</sup> In a study in HIV-infected children, CRP elevation was associated with higher BMI Z scores and uncontrolled viral replication, whereas an unfavorable lipid profile positively correlated with IL-6 values.<sup>73</sup> Higher IL-6 levels have also been associated with the occurrence of non-AIDS-defining events in virologically suppressed patients 1 year after initiation of antiretroviral therapy.<sup>74</sup> However, multiple factors affect inflammation in HIV infection, and they should be taken into account when assessing clinical outcomes.<sup>75</sup>

Lastly, no association was found between MetS and low 25(OH)D levels, but one third of our patients had vitamin D deficiency. In non-HIV-infected and nonoverweight children in our country, the prevalence of vitamin D deficiency is low (8–10%).<sup>76,77</sup> Hence, our findings are consistent with emerging data, indicating that vitamin D deficiency is highly prevalent among HIV-positive patients, including children.<sup>78</sup> HIV-related factors, including immune activation and the adverse effects of antiretroviral treatment, may affect vitamin D status. Vitamin D deficiency has been described as an independent risk factor for cardiovascular disease and metabolic disorders, such as insulin resistance<sup>79</sup> and type 2 diabetes mellitus,<sup>80,81</sup> and for critical disease endpoints, including progression to AIDS events and death.<sup>82</sup>

This study provides information on MetS, adipocytokines and inflammatory markers in HIV-infected pediatric patients, an almost unexplored area of research. To minimize variability, we performed all the determinations in one laboratory using the same technique. However, the small number of patients with MetS, the cross-sectional design and the lack of a control group limited the statistical power to analyze associated factors.

In conclusion, we believe that detection of MetS through altered levels of inflammatory markers and adipocytokines is a relevant concern in this mainly non-obese, older children and adolescents population. The high prevalence of abnormal HOMA-IR and QUICK index values in our patients suggests that they should be closely monitored for disturbances in glucose metabolism.

Current therapeutic options for the components of MetS focus on HIV-related chronic immune activation, lipotoxicity and adipocytokines.<sup>28</sup> Until the time comes that these concepts have a practical application, we must intensively promote healthy lifestyle habits in these patients, and assess whether vitamin D supplementation may be required.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank Santiago Pérez-Hoyos [Statistical and Bioinformatics Unit (UEB) of Vall d'Hebron Research Institute (VHIR)] for performing the statistical analysis, Eulàlia Armengol and Milagros Losada (Day Hospital, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain) for blood collection and blood pressure and anthropometric measurements, Mónica Martínez-Gallo (Immunology, Vall d'Hebron University Hospital) for IL-6 determination and Celine Cavallo for English language support.

#### REFERENCES

- Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013;8:e81355.
- Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:17–25.
- Sabin CA. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? *BMC Med*. 2013;11:251.
- Viganò A, Cerini C, Pattarino G, et al. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy in HIV-infected and HIV-exposed uninfected paediatric patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9:431–445.
- Aldrovandi GM, Lindsey JC, Jacobson DL, et al; Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1045 Team. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth. *AIDS*. 2009;23:661–672.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:403–414.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S49–S73.
- Viganò A, Pattarino G, Cerini C, et al. What happens to children growing up with HIV infection? It's time for a HAART to heart. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7:495–498.
- Sainz T, Álvarez-Fuente M, Fernández-Jiménez R, et al; Madrid Cohort of HIV-Infected Children and Adolescents Integrated in the Pediatric Branch of the Spanish National AIDS Network (CoRISPeS). Cardiac function in vertically HIV-infected children and adolescents in the era of highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:e125–e131.
- Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010;122:1604–1611.
- Bernal E, Masià M, Padilla S, et al. [Prevalence and characteristics of metabolic syndrome among HIV-infected patients from a Mediterranean cohort]. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:172–175; quiz 1 p following 200.
- Worm SW, Friis-Møller N, Bruyand M, et al; D:A:D Study Group. High prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: impact of different definitions of the metabolic syndrome. *AIDS*. 2010;24:427–435.
- Paula AA, Falcão MC, Pacheco AG. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther*. 2013;10:32.
- Jericó C, Knobel H, Montero M, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care*. 2005;28:132–137.
- Espiau M, Yeste D, Noguera-Julian A, et al. Metabolic syndrome in children and adolescents living with HIV. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:e31–e37.
- Francisci D, Giannini S, Baldelli F, et al. HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. *AIDS*. 2009;23:589–596.
- El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med*. 2005;6:114–121.
- Resino S, Micheloud D, Lorente R, et al. Adipokine profiles and lipodystrophy in HIV-infected children during the first 4 years on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2011;12:54–60.
- Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al; Swiss HIV Cohort Study. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:50–55.
- Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275:20251–20254.
- Lainka E, Oezbek S, Falck M, et al. Marked dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2002;110:e56.
- Zhang B, MacNaul K, Szalkowski D, et al. Inhibition of adipocyte differentiation by HIV protease inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4274–4277.
- Morén C, Noguera-Julian A, Rovira N, et al. Mitochondrial impact of human immunodeficiency virus and antiretrovirals on infected pediatric patients with or without lipodystrophy. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:992–995.
- Fortuny C, Deyà-Martínez Á, Chiappini E, et al. Metabolic and renal adverse effects of antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5 suppl 1):S36–S43.
- Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al; DAD Study Group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17:1179–1193.



26. Castilhos JK, Sprinz E, Lazzaretti RK, et al. Polymorphisms in adiponectin receptor genes are associated with lipodystrophy-related phenotypes in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2015;16:494–501.
27. Brown TT, Glesby MJ. Management of the metabolic effects of HIV and HIV drugs. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8:11–21.
28. Li Vecchi V, Maggi P, Rizzo M, et al. The metabolic syndrome and HIV infection. *Curr Pharm Des.* 2014;20:4975–5003.
29. Tsioufas S, Mantzoros C. Leptin and adiponectin in the HIV associated metabolic syndrome: physiologic and therapeutic implications. *Am J Infect Dis.* 2006;2:141–152.
30. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. [Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease]. *Med Clin (Barc).* 2005;124:388–395.
31. Estrada V, Serrano-Ríos M, Martínez Larrad MT, et al. Leptin and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:32–40.
32. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, et al. Adipokines, hormones related to body composition, and insulin resistance in HIV fat redistribution syndrome. *BMC Infect Dis.* 2014;14:347.
33. Taşçılar ME, Cekmez F, Meral C, et al. Evaluation of adipocytokines in obese children with insulin resistance. *Turk J Pediatr.* 2011;53:269–273.
34. Pyrzak B, Ruminska M, Popko K, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome in children and adolescents. *Eur J Med Res.* 2010;15(suppl 2):147–151.
35. Klünder-Klünder M, Flores-Huerta S, García-Macedo R, et al. Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components. *BMC Public Health.* 2013;13:88.
36. Parfeniuk-Kowarda A, Czaban SL, Grzeszczuk A, et al. Assessment of serum IGF-1 and adipokines related to metabolic dysfunction in HIV-infected adults. *Cytokine.* 2013;64:97–102.
37. Palios J, Kadoglou NP, Lampropoulos S. The pathophysiology of HIV-/HAART-related metabolic syndrome leading to cardiovascular disorders: the emerging role of adipokines. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:103063.
38. Viganò A, Zucotti GV, Cerini C, et al. Lipodystrophy, insulin resistance, and adiponectin concentration in HIV-infected children and adolescents. *Curr HIV Res.* 2011;9:321–326.
39. Krause JC, Toye MP, Fisher DJ, et al. Metabolic abnormalities in human immunodeficiency virus-infected children: two-year follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22:345–351.
40. Verkauskienė R, Dollfus C, Levine M, et al. Serum adiponectin and leptin concentrations in HIV-infected children with fat redistribution syndrome. *Pediatr Res.* 2006;60:225–230.
41. Wang Q, Yin J, Xu L, et al. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of Chinese schoolchildren: comparison of two definitions and assessment of adipokines as components by factor analysis. *BMC Public Health.* 2013;13:249.
42. Boodai SA, Cherry LM, Sattar NA, et al. Prevalence of cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in obese Kuwaiti adolescents. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:505–511.
43. Samaras K, Wand H, Law M, 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: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care.* 2007;30:113–119.
44. de Jose MI, Jiménez de Ory S, Espiau M, et al; Working Groups of CoRISpe and HIV HGM BioBank. A new tool for the paediatric HIV research: general data from the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe). *BMC Infect Dis.* 2013;13:2.
45. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age; Official authorized addenda: human immunodeficiency virus infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1994;43(No. RR-12):1–19.
46. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, et al; Grupo Colaborador Español. [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood]. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:552–569.
47. Serra Majem L, Aranceta Bartina J, Pérez Rodrigo C, et al. *Curvas de referencia para la tipificación ponderal. Población infantil y juvenil.* Madrid: IM&C; 2002.
48. Tanner JM. *Growth at Adolescence: With a General Consideration of the Effects of Hereditary and Environmental Factors Upon Growth and Maturation from Birth to Maturity.* 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
49. Fortuny Guasch C, Gonzalez Montero R, Polo R. *Recomendaciones CEVHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).* Marzo 2008. Madrid, Spain: Plan Nacional sobre el SIDA; 2008.
50. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 suppl 4th Report):555–576.
51. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412–419.
52. Geffner ME, Patel K, Miller TL, et al; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Factors associated with insulin resistance among children and adolescents perinatally infected with HIV-1 in the pediatric HIV/AIDS cohort study. *Horm Res Paediatr.* 2011;76:386–391.
53. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2402–2410.
54. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, et al. [The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children]. *An Pediatr (Barc).* 2007;66:481–490.
55. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007;8:299–306.
56. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821–827.
57. Estrada V, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL, et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism.* 2006;55:940–945.
58. Jantarapakde J, Phanuphak N, Chaturawit C, et al. Prevalence of metabolic syndrome among antiretroviral-naïve and antiretroviral-experienced HIV-1 infected Thai adults. *AIDS Patient Care STDs.* 2014;28:331–340.
59. Morimoto HK, Simão AN, de Almeida ER, et al. Role of metabolic syndrome and antiretroviral therapy in adiponectin levels and oxidative stress in HIV-1 infected patients. *Nutrition.* 2014;30:1324–1330.
60. Kim RJ, Carlow DC, Rutstein JH, et al. Hypoadiponectinemia, dyslipidemia, and impaired growth in children with HIV-associated facial lipodystrophy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:65–74.
61. Batsis JA, Sahakyan KR, Singh P, et al. Leptin, adiposity, and mortality: results from the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988 to 1994. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:481–491.
62. Xu L, Li M, Yin J, et al. Change of body composition and adipokines and their relationship with insulin resistance across pubertal development in obese and nonobese Chinese children: The BCAMS Study. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:389108.
63. Chow VT, Phoon MC. Measurement of serum leptin concentrations in university undergraduates by competitive ELISA reveals correlations with body mass index and sex. *Adv Physiol Educ.* 2003;27:70–77.
64. Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, et al. Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism.* 2000;49:1278–1284.
65. Gueorguiev M, Göth ML, Korbonits M. Leptin and puberty: a review. *Pituitary.* 2001;4:79–86.
66. Béténe A, Dooko C, De Wit S, Neuhaus J, et al. Interleukin-6, high sensitivity C-reactive protein, and the development of type 2 diabetes among HIV-positive patients taking antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67:538–546.
67. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1387–1397.
68. O'Callaghan PA, Fitzgerald A, Fogarty J, et al. New and old cardiovascular risk factors: C-reactive protein, homocysteine, cysteine and von Willebrand factor increase risk, especially in smokers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12:542–547.
69. Falcão Mda C, Zirpoli JC, Albuquerque VM, et al. Association of biomarkers with atherosclerosis and risk for coronary artery disease in patients with HIV. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99:971–978.

70. Fourie CM, Schutte AE, Smith W, et al. Endothelial activation and cardiometabolic profiles of treated and never-treated HIV infected Africans. *Atherosclerosis*. 2015;240:154–160.
71. Westhorpe CL, Schneider HG, Dunne M, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in HIV-infected individuals. *Sex Health*. 2014;11:580–582.
72. Markowicz S, Delforge M, Necsoi C, et al. Cardiovascular risk evaluation of HIV-positive patients in a case-control study: comparison of the D:A:D and Framingham equations. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 suppl 3):19515.
73. Miller TI, Borkowsky W, DiMeglio LA, et al; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children. *HIV Med*. 2012;13:264–275.
74. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*. 2014;210:1248–1259.
75. Borges ÁH, O'Connor JL, Phillips AN, et al; INSIGHT SMART and ESPRIT Study Groups and the SILCAAT Scientific Committee. Factors associated with plasma IL-6 levels during HIV infection. *J Infect Dis*. 2015;212:585–595.
76. Gutiérrez-Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, et al. [High prevalence of vitamin D deficiency among Spanish obese children and adolescents]. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:229–235.
77. Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, López-Sobaler AM, et al. Vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Minerva Pediatr*. 2011;63:11–18.
78. Eckard AR, Tangpricha V, Seydafkan S, et al. The relationship between vitamin D status and HIV-related complications in HIV-infected children and young adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1224–1229.
79. Roth CL, Elfers C, Kratz M, et al. Vitamin d deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes*. 2011;2011:495101.
80. Pinzone MR, Di Rosa M, Malaguamera M, et al. Vitamin D deficiency in HIV infection: an underestimated and undertreated epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:1218–1232.
81. Szep Z, Guaraldi G, Shah SS, et al. Vitamin D deficiency is associated with type 2 diabetes mellitus in HIV infection. *AIDS*. 2011;25:525–529.
82. Griffin AT, Arnold FW. Review of metabolic, immunologic, and virologic consequences of suboptimal vitamin D levels in HIV infection. *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26:516–525.



## 8. DISCUSIÓN

### 8.1. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)

Las pautas actuales de TARc han modificado el curso de la infección por el VIH transformando la enfermedad en una condición crónica manejable. Las cuestiones relacionadas con la evolución de los pacientes infectados han cambiado, adquiriendo una considerable importancia los efectos a largo plazo del tratamiento antirretroviral y del estado proinflamatorio producido por el virus. Estos efectos a largo plazo son de particular interés en los niños que viven con el VIH, muchos de los cuales han estado expuestos al virus y los ARV incluso desde antes de su nacimiento, y de los que se espera una supervivencia similar a la de la población general y, por tanto, un periodo de exposición al virus y a los fármacos prolongado. La enfermedad cardiovascular es una causa cada vez más frecuente de morbimortalidad en pacientes infectados por el VIH (2,111). Dado que el SMet es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta condición, es importante prevenir su aparición y/o detectarlo en una etapa temprana de su desarrollo.

Una reciente revisión sistemática de todos los estudios pediátricos sobre el SMet publicados desde el año 2003 describe una mediana de prevalencia de 3,3% (rango 0%-19,2%) en la población pediátrica general, 11,9% (rango 2,8%-29,3%) en niños con sobrepeso, y 29,2% (rango 10%-66%) en niños obesos (24). Resulta llamativo que la prevalencia media de SMet en la población general no muestra grandes diferencias según los criterios diagnósticos aplicados: 3,1% con la definición de la IDF y 4,2% con los criterios del NCEP-ATP III. Tomando en cuenta únicamente los estudios realizados en Europa, la prevalencia en población general/con sobrepeso u obesidad era de 2,1%/35,3% (NCEP-ATP III) y 2,2%/21% (IDF). También se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo (mayor prevalencia en niños) y edad (correlación positiva con la edad). En este estudio, no se encontraron diferencias relacionadas con la etnia (24).

Por otra parte, en un estudio poblacional reciente en Europa, que incluye 18.745 niños de 2 a 10,9 años de edad, la prevalencia de SMet sí fue diferente según la definición utilizada: 0,4% con los criterios de la IDF y 1,4% con los criterios del NCEP-ATP III modificados (3,6% y 11,6% cuando se consideraron únicamente los niños obesos) (21). En nuestro medio, la prevalencia de SMet utilizando los criterios de la IDF fue de 10,7% en una cohorte de 346 niños y adolescentes obesos (112). Hasta donde sabemos, no existen estudios que describan la prevalencia de SMet en niños infectados por el VIH, ya sea aplicando los criterios de la IDF (actualmente los más aceptados) o los del NCEP-ATP III modificados.

En los adultos infectados por el VIH, la prevalencia del SMet varía desde 11,4% a 45,4% (28), dependiendo de la región y los criterios diagnósticos utilizados. En España, las tasas de prevalencia observadas en pacientes adultos oscilan entre 11,4% (26) y 15,8% (113) utilizando criterios de la IDF, y 17% (29) utilizando los criterios del NCEP-ATP III. En el estudio de Jericó y col. (29), la prevalencia de SMet fue descrita por grupos de edad: la prevalencia global fue del 17%, con un incremento desde el 5,1% en los pacientes menores de 30 años al 27% en el grupo de 50 a 59 años (criterios NCEP-ATP III).

Teniendo en cuenta estos datos, la prevalencia de SMet en nuestra cohorte concuerda con el valor descrito en adultos jóvenes infectados por el VIH en nuestro medio. Es especialmente interesante la diferencia en la prevalencia según los criterios aplicados (1,97% vs. 5,92%), que como se ha señalado anteriormente ha llevado a resultados discordantes en estudios previos en la población pediátrica general (3,1% vs. 4,2% (24) y 0,4% vs. 1,4% (21)). Por lo tanto, es evidente que la elección de los criterios utilizados para el diagnóstico de SMet es importante. En nuestra serie, la prevalencia de SMet se triplicó cuando se utilizaron los criterios del NCEP-ATP III modificados en lugar de la definición de la IDF actualmente aceptada, y el valor fue mayor que el de la población pediátrica general. Éste es también el caso en los estudios en adultos infectados por el VIH (28,114), y probablemente se debe al hecho de que la obesidad abdominal es un componente clave y la condición *sine qua non* en la definición de la IDF. En la población general, se considera que la obesidad abdominal es el factor primordial en el desarrollo del SMet (115), mientras que en los individuos infectados por el VIH existe evidencia de que diferentes vías patogénicas pueden dar lugar al SMet, tal y como se ha comentado en la introducción (116). Esto implica la necesidad de una definición específica de SMet en la población infectada por el VIH, incluidos los pacientes pediátricos.

En los adultos infectados por el VIH, el SMet se ha asociado con lipodistrofia (113,117), aumento del IMC (26,29,113), y resistencia a la insulina (113), en consonancia con los resultados de nuestro estudio pediátrico. Sin embargo, no observamos una relación con otros factores de riesgo descritos en el adulto como concentración plasmática de colesterol elevada (117) o la exposición a varios ARV, principalmente IP (29,92). Respecto a la exposición a ARV son sin embargo interesantes los resultados de los estudios de Krishnan y col., en los que se demuestra una disminución de la prevalencia de SMet en los pacientes que inician TARc, lo que indicaría un efecto globalmente protector del mismo, probablemente asociado a la supresión virológica y al aumento de los linfocitos T CD4+ (118,119).

Además, en nuestro estudio se encontró una asociación entre el SMet (según los criterios del NCEP-ATP III modificados) y estadio Tanner igual o superior a 2, que puede ser atribuible a una historia de infección y tratamiento antirretroviral más prolongada, y al aumento fisiológico de resistencia a la insulina que se produce durante la pubertad (120).

En un reciente estudio del *European Paediatric Lipodystrophy Group*, la prevalencia de lipodistrofia en una cohorte de 426 niños infectados por el VIH de edad similar a los de nuestra serie (mediana 12,2 años) fue del 42% (54), aunque un estudio previo del mismo grupo en una cohorte de 477 niños de edad algo menor (mediana 9,78 años) mostraba una prevalencia del 26% (121). En nuestro medio, un estudio de Dapena y col. publicado en 2012 detectó una prevalencia de lipodistrofia del 40,5% en una cohorte de 157 pacientes pediátricos infectados por el VIH, con un predominio de lipoatrofia (20,4%) (14). Sin embargo, en otras series como la estudiada por Viganò y col., con un menor número de pacientes, la prevalencia de este tipo de trastorno es aún mayor, llegando hasta el 75% de los pacientes (122). La prevalencia de lipodistrofia en nuestros pacientes es pues algo menor (25,66%). La diferencia tan importante con el resultado del estudio de Viganò podría encontrarse en el método para diagnosticar las anomalías en la distribución de la grasa corporal: la evaluación clínica (51,117) *versus* la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) (122). La DEXA es considerada el estándar para el estudio de composición y distribución de la grasa en niños, y detecta cambios en la composición corporal. Sin embargo, el alto coste, la necesidad de sedación en algunos casos y la ausencia de valores de referencia limitan su uso. Si bien es cierto que la valoración clínica conlleva un cierto grado de subjetividad y podría no detectar cambios menores en la distribución de la grasa corporal, se considera un método válido y es la herramienta más utilizada para diagnosticar y categorizar las alteraciones en la distribución de la grasa corporal –siempre por un médico experto–.

Además, las medidas antropométricas y en particular el perímetro de cintura tienen una correlación con los componentes del SMet similar o incluso superior a los volúmenes de tejido adiposo medidos mediante técnicas de imagen (123) o el porcentaje de grasa obtenido mediante DEXA (124). El perímetro de cintura ha sido descrito como la mejor medida antropométrica de obesidad visceral para HOMA-IR y colesterol HDL tanto en población infectada por el VIH como en grupo control (123).

Los componentes del SMet (según los criterios de la IDF) más frecuentes en nuestra cohorte fueron unas concentraciones anormalmente bajas de colesterol HDL e hipertrigliceridemia, tal

y como se ha descrito anteriormente en adultos (125) y niños infectados por el VIH (14). En niños, se ha observado una asociación significativa entre el uso de IP potenciados con RTV, o el uso del mismo a dosis plenas, con la dislipidemia, así como con el uso de nelfinavir y d4T (45). En este trabajo no se ha estudiado la relación entre dislipidemia y tratamiento antirretroviral por no ser el objeto del mismo.

La tasa de prevalencia de valores anormales de HOMA-IR en nuestros pacientes (11,18%) es otro hallazgo importante y concuerda con estudios previos (126). Dicho valor duplica el de la GPA alterada ( $\geq 100$  mg/dL) (4,61%), lo que sugiere que el HOMA-IR podría ser un marcador temprano de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. En un estudio anterior de nuestro grupo, la prevalencia de la resistencia a la insulina fue aún mayor, del 19,9% -y eso a pesar de emplearse una definición diferente, HOMA-IR  $>4$ - (14). En otro estudio en adolescentes y adultos jóvenes infectados en nuestro medio, la prevalencia de resistencia a la insulina fue de 30,6%, mientras que solamente un 4% presentaban un valor de GPA superior a 100 mg/dL (127). Es interesante reseñar que en este último estudio se asoció la resistencia a la insulina con un mayor Z-score de perímetro de cintura. Estos datos, así como los nuestros, sugieren que el HOMA-IR debería incluirse en los controles de rutina llevados a cabo en estos pacientes. También debería establecerse un consenso respecto a los puntos de corte de dicho índice más adecuados para la población pediátrica infectada por el VIH. En nuestro caso, estimamos que la referencia más adecuada era la utilizada por Geffner y col. en su investigación en el *Pediatric HIV/AIDS Cohort Study* (109).

Éste es el primer estudio en el que se describe la prevalencia de SMet en niños infectados por el VIH y, hasta donde sabemos, es la mayor serie de pacientes pediátricos en la que se han investigado trastornos metabólicos en nuestro medio. La actitud terapéutica frente a estos pacientes no está bien definida, si bien el tratamiento principal y con mayor evidencia del SMet en la población general es la intervención para modificar el estilo de vida (128). En el caso de la dislipidemia asociada al uso de IP, las guías de la *Paediatric European Network for Treatment of AIDS* publicadas en 2015 recomiendan modificar el estilo de vida (dieta y ejercicio) y/o cambiar el ARV a uno con menor impacto sobre el perfil lipídico. En los raros casos en que el cambio de tratamiento no tenga efecto, se puede valorar el uso de hipolipemiantes como las estatinas (129). En cuanto a los ITIAN asociados a lipoatrofia y otras toxicidades asociadas al daño mitocondrial como son d4T y ddi, la misma guía no los recomienda como fármacos a utilizar de primera o segunda línea (129).

En conclusión, el SMet es una complicación adicional de la infección por VIH y el tratamiento antirretroviral prolongado que puede ocurrir en la edad pediátrica, y que en última instancia puede afectar a la supervivencia y calidad de vida. Por lo tanto, parece razonable sugerir que se evalúe sistemáticamente la presencia de SMet en los niños que viven con el VIH, o al menos en aquellos que presentan lipohipertrofia. Las diferentes prevalencias de SMet encontradas en nuestra cohorte según los criterios diagnósticos utilizados indican la necesidad urgente de consensuar una definición apropiada para esta población específica. Por último, se necesitan más estudios, preferiblemente longitudinales, para determinar y confirmar los factores de riesgo de SMet en pacientes pediátricos infectados por el VIH y su evolución a largo plazo.

## **8.2. Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte**

Este estudio transversal es un subestudio de la investigación sobre el SMet en pacientes pediátricos infectados por el VIH iniciada por nuestro grupo (130). Los datos obtenidos sobre la prevalencia de SMet son algo superiores a los valores descritos en nuestro estudio anterior, observándose diferencias en función de los criterios utilizados. Así pues, la prevalencia de SMet en niños infectados por el VIH en nuestro medio fue de 1,97% y 3,7%, utilizando los criterios de la IDF, y el 5,92% y el 7,4%, según los criterios del NCEP-ATP-III. Este ligero incremento de prevalencia en el segundo estudio respecto al primero podría deberse a un incremento de edad de la cohorte (24), aunque en nuestros estudios no pudimos demostrar esta asociación. Así pues, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, es destacable que todos los pacientes con SMet presentaban un estadio de Tanner igual o superior a 2 y eran mayores que los que no tenían SMet, al igual que en nuestro primer estudio. La asociación del SMet con lipohipertrofia, mayor Z-score para el IMC y concentración plasmática de insulina más elevada encontrada en el presente estudio se observó también en nuestro estudio anterior, y concuerda con los resultados obtenidos en cohortes de adultos infectados por el VIH (26,29,113,117).

Los niños y adolescentes con SMet presentaron mayores concentraciones de leptina y menores concentraciones de adiponectina que los que no se diagnosticaron de SMet, independientemente de los criterios utilizados para el diagnóstico. Es interesante recordar que el IMC era normal en estos pacientes; sin embargo, la concentración de leptina se asoció de forma positiva con un perímetro de cintura superior al percentil 90 para la edad y el sexo, lo que sugiere que el depósito de grasa abdominal visceral puede ser la base de la resistencia a la insulina y los cambios en los parámetros inflamatorios y en las adipocitoquinas en los niños y adolescentes infectados por el VIH. Aunque la obesidad parece jugar un papel en el desarrollo



de DM 2 en los pacientes VIH, factores específicos relacionados con la infección y su tratamiento podrían favorecer el desarrollo de la misma a menores concentraciones de adiposidad que en personas no infectadas, en parte por la cascada inflamatoria y la resistencia a la insulina inducida por la lipodistrofia, el TARc y otras comorbilidades (60).

En una gran cohorte de la *National Health and Nutrition Examination Survey III* (1988-1994) (131), una concentración elevada de leptina fue predictiva de mortalidad cardiovascular (sólo en hombres). La leptina también se ha descrito como fuerte predictor de resistencia a la insulina en niños prepúberes (132). En pacientes con lipodistrofia se ha descrito una correlación positiva entre la leptina y la grasa corporal, así como con el valor de HOMA-IR (79). En los niños infectados por el VIH, se han descrito unas concentraciones significativamente mayores de leptina sérica en los pacientes con lipohipertrofia en comparación con aquellos con lipoatrofia o sin lipodistrofia alguna (133), pero nuestros resultados no muestran esta asociación. Al igual que en nuestros hallazgos en esta cohorte pediátrica, las concentraciones de leptina más elevadas se han relacionado con el SMet en adultos infectados por el VIH (92). Asimismo, también en concordancia con nuestros resultados, se ha descrito ampliamente una mayor concentración de leptina en las mujeres que en los hombres, tanto en la población no infectada (71,134,135) como en población infectada por el VIH (79), así como un incremento asociado al inicio de la pubertad (136). En adultos infectados y no infectados se ha demostrado una correlación positiva entre leptina e IL-6, asociándose así la hiperleptinemia con el estado inflamatorio (137). Aunque no es éste el objeto del presente estudio, es interesante reseñar que una de las estrategias de tratamiento de la lipoatrofia y sus complicaciones asociadas en el paciente VIH –condición asociada a hipoleptinemia- es el uso de leptina recombinante (59).

El estado de hipoadiponectinemia ha sido descrito en adultos infectados por el VIH con SMet (definido según la IDF y el NCEP/ATP III) (92), tanto en pacientes *naïve* como tratados (138). En niños infectados por el VIH también se han observado bajas concentraciones de adiponectina relacionadas con la presencia de lipodistrofia (133,139), especialmente en aquellos con lipohipertrofia o lipodistrofia mixta (122); nuestros resultados, probablemente limitados por el tamaño muestral, no mostraron esta asociación. Asimismo, se describe en la literatura la asociación entre bajas concentraciones de adiponectina con la resistencia a la insulina en los jóvenes infectados por el VIH (122), pero de nuevo, no observamos esta asociación en nuestro estudio.

En cuanto a los marcadores inflamatorios, nuestros resultados mostraron una asociación entre concentraciones elevadas de IL-6 y de PCR y la presencia de SMet (en el caso de IL-6, sólo cuando SMet se definió según los criterios de NCEP/ATP III). En una gran cohorte de adultos infectados por el VIH, las concentraciones de IL-6 y PCR promedio fueron significativamente mayores en los que desarrollaron DM 2 que en aquellos que no lo hicieron (67), apoyando la idea de que la inflamación sistémica de bajo grado es un factor subyacente en la patogénesis de la misma. La PCR es uno de los marcadores de inflamación sistémica más ampliamente evaluados. Las concentraciones altas pueden predecir resultados cardiovasculares adversos en la población general adulta (140,141), pero el papel de este biomarcador es incierto en adultos infectados por el VIH (77,142–144), ya que se debe tener en cuenta la elevación de PCR generalizada producida por la propia infección. En cualquier caso, se han observado concentraciones más elevadas de PCR en adultos infectados por el VIH con SMet que en aquellos sin SMet (92). En un estudio en niños infectados por el VIH, se encontró una PCR más elevada asociada a mayores Z-score de IMC y a replicación viral no controlada, mientras que un perfil lipídico desfavorable se correlacionó positivamente con los valores de IL-6 (145). Concentraciones elevadas de IL-6 se han asociado también con la ocurrencia de eventos no definitorios de SIDA en pacientes con supresión virológica un año después de la iniciación de la TARc (146). Sin embargo, como se comenta previamente, son diversos los factores que afectan a la inflamación en la infección por el VIH, y deben tenerse en consideración al evaluar los resultados clínicos (147).

No obstante, es remarcable que hay ya varios estudios en marcha examinando el efecto de tratamientos antiinflamatorios e inmunomoduladores –estatinas, rifamixina, cloroquina, vitamina D, ácido acetil-salicílico y metotrexato, entre otros- para prevenir o disminuir la carga de enfermedad asociada a la inflamación en la infección por VIH (6,61,148).

Por último, no se encontró asociación entre el SMet y las concentraciones bajas de vitamina D, pero un tercio de los pacientes presentaba deficiencia de esta vitamina. En niños no infectados por el VIH y sin sobrepeso en nuestro país, la prevalencia de la deficiencia de vitamina D es baja (8%-10%) (149,150). Por lo tanto, nuestros resultados concuerdan con los datos emergentes que indican que el déficit de vitamina D es altamente prevalente entre los pacientes infectados por el VIH, incluyendo los niños (100). La deficiencia de vitamina D ha sido descrita como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, tales como la resistencia a la insulina (101) y la DM 2 (95,96), y para la progresión a eventos de SIDA y muerte (102), también en niños (100). Se necesitan

estudios para determinar si el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de resistencia a la insulina podría mejorarse con la administración de suplementos de vitamina D.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la deficiencia de vitamina D en los pacientes VIH: un efecto directo del virus que inhibe la hidroxilación renal mediante la acción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , el consumo de vitamina D por macrófagos y linfocitos a medida que la enfermedad progresa, y el efecto de los ARV. Los PI bloquean la hidroxilación de 25-hidroxicolecalciferol y la bioactivación de 1,25-dihidroxitamina D en el riñón, mientras que los ITINAN aumentan su catabolismo –principalmente EFV- (94,151,152).

En este subestudio, la prevalencia de resistencia a la insulina es aún mayor que en nuestro primer estudio. De nuevo, este fenómeno podría ser el resultado de una mayor edad de estos pacientes, aunque la diferencia no es significativa. Los datos publicados acerca de resistencia insulínica en niños y adolescentes infectados por el VIH son dispares, y procedentes en su mayoría de estudios transversales como éste, así que es difícil estimar cuál es la verdadera magnitud del problema (127). No obstante, sí es llamativo que la prevalencia de resistencia a la insulina es muy superior a la de la GPA alterada, lo cual pone de nuevo de manifiesto la necesidad de valorar este parámetro en el seguimiento rutinario de estos pacientes.

En conclusión, la detección de SMet a través de concentraciones alteradas de marcadores inflamatorios y adipocitoquinas es preocupante en esta población de niños y adolescentes que no presentan obesidad.

En cuanto a la actitud terapéutica frente al SMet, hay cada vez más evidencias de que la supresión de la replicación viral y la restitución de la función inmune se asocian con el descenso de concentraciones plasmáticas de marcadores inflamatorios sistémicos y el riesgo de eventos cardiovasculares, aunque persista un estado de activación inmune e inflamación, como ya hemos visto. Así, la tendencia predominante es tratar precozmente la infección VIH, independientemente del recuento de linfocitos T CD4+ y la situación clínica en ese momento. En este mismo sentido, el TARc se debe escoger en función de su perfil de seguridad, y se deben considerar las posibles alteraciones metabólicas producidas por los fármacos frente a los beneficios de la supresión viral sostenida.

Las directrices terapéuticas futuras para los componentes del SMet se centran en la activación crónica inmune, la lipotoxicidad y las adipocitoquinas relacionada con el VIH (153). Hasta el

momento en que estos conceptos tengan una aplicación práctica, debemos promover intensamente hábitos de vida saludables en estos pacientes, y evaluar si puede ser necesaria la administración de suplementos de vitamina D. En este caso, algunas guías abogan por una suplementación en el paciente VIH del doble o el triple de la cantidad recomendada en su grupo de edad en no infectados (94). En cualquier caso, no hay que olvidar que el primer objetivo de la tratamiento con vitamina D es mejorar la salud ósea.



## **9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

### **9.1. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)**

Las principales limitaciones del presente estudio son:

- 1) El diseño transversal del estudio no permite hacer inferencias causales.
- 2) El hecho de que sea un estudio multicéntrico, que es a su vez una fortaleza del trabajo, implica diferencias en las técnicas de laboratorio utilizadas y una variabilidad interobservador inevitable relacionada con aspectos clínicos como la valoración de la lipodistrofia.
- 3) La redistribución de la grasa corporal se evaluó clínicamente basándose en unos criterios bien definidos y los pacientes fueron divididos en cuatro grupos (sin lipoatrofia, lipoatrofia, lipohipertrofia, lipodistrofia mixta), pero esto no excluye que algunos pacientes categorizados en alguno de los subgrupos pudieran tener en realidad cambios subclínicos menores en la distribución de la grasa que no se pudieran detectar mediante un examen físico.
- 4) El bajo número de pacientes con SMet limita el poder estadístico para analizar factores asociados al mismo.
- 5) No se han recogido datos de uso de tóxicos, práctica de ejercicio o dieta, factores que pueden estar asociados de forma independiente con la presencia de SMet.
- 6) No se han recogido datos sobre antecedentes familiares de DM2 o enfermedad cardiovascular; se desconoce la influencia que puedan tener en el desarrollo de SMet asociado al VIH y al TARc.
- 7) El hecho de que los nuevos ARV presentan potencialmente menor toxicidad metabólica limita en cierta medida la validez a largo plazo de los resultados obtenidos, asumiendo que la exposición a ARV sea la causa de los trastornos encontrados, al menos parcialmente.

### **9.2. Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte**

Las principales limitaciones del presente estudio son:

- 1) El diseño transversal del estudio no permite hacer inferencias causales.
- 2) La redistribución de la grasa corporal se evaluó clínicamente basándose en unos criterios bien definidos y los pacientes fueron divididos en cuatro grupos (sin lipoatrofia, lipoatrofia, lipohipertrofia, lipodistrofia mixta), pero esto no excluye que algunos pacientes categorizados en alguno de los subgrupos pudieran tener en realidad cambios subclínicos menores en la distribución de la grasa que no se pudieran detectar mediante un examen físico.
- 3) El bajo número de pacientes con SMet limita el poder estadístico del trabajo.
- 4) El no disponer de un grupo control limita la interpretación de los resultados ya que hubiera aportado más información a este trabajo, teniendo en cuenta que no hay valores de referencia

claros de adiponectina y leptina en la población pediátrica general. Para otros resultados, se ha comparado con los datos publicados en la literatura.

## 10. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de SMet en nuestros estudios fue de 1,97%-3,7% (IDF) o 5,92%-7,4% (NCEP-ATP III), en función de los criterios diagnósticos utilizados. Es recomendable definir los criterios apropiados para diagnosticar el SMet en la población infectada por el VIH, incluidos los pacientes pediátricos.
2. Los trastornos metabólicos más frecuentes en esta población son la concentración anormalmente baja de colesterol HDL y la hipertrigliceridemia.
3. Los niños infectados por el VIH que presentan lipohipertrofia tienen un mayor riesgo de desarrollar SMet.
4. El valor alterado de HOMA-IR puede ser un marcador temprano de alteración del metabolismo de la glucosa, y parece recomendable que sea incluida su determinación en los controles de rutina llevados a cabo en estos pacientes.
5. Los niños con SMet asociado al VIH/TARc presentan mayores concentraciones de leptina y PCR y concentraciones más bajas de adiponectina que los que no presentan SMet, de forma similar a los que ocurre en niños no infectados con obesidad.
6. La deficiencia de vitamina D es común en esta población. Es importante evaluar si es necesaria la administración de suplementos de vitamina D.
7. Se necesitan más estudios, preferiblemente longitudinales, para determinar y confirmar los factores de riesgo de SMet en pacientes pediátricos infectados por el VIH y su evolución a largo plazo.





## 11. REFERENCIAS

1. (WHO - HIV Department). Global summary of the AIDS epidemic - 2014 [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 14]. Available from: [http://www.who.int/hiv/data/epi\\_core\\_july2015.png?ua=1](http://www.who.int/hiv/data/epi_core_july2015.png?ua=1)
2. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:27–34.
3. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013;8:e81355.
4. Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:17–25.
5. Sabin CA. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? *BMC Med*. 2013;11:251.
6. Deeks SG, Lewin SR, Havlir D V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382:1525–33.
7. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Quesenberry CP, Klein DB, et al. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016. [Epub ahead of print]
8. Viganò A, Cerini C, Pattarino G, Fasan S, Zuccotti GV. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy in HIV-infected and HIV-exposed uninfected paediatric patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9:431–45.
9. Aldrovandi GM, Lindsey JC, Jacobson DL, Zadzilka A, Sheeran E, Moyer J, et al. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth. *AIDS*. 2009;23:661–72.
10. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:403–14.
11. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011;62:141–55.
12. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(Suppl 2):S49–73.
13. Cade WT, Overton ET, Mondy K, de las Fuentes L, Davila-Roman VG, Waggoner AD, et

- al. Relationships among HIV infection, metabolic risk factors, and left ventricular structure and function. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29:1151–60.
14. Dapena M, Jiménez B, Noguera-Julian A, Soler-Palacín P, Fortuny C, Lahoz R, et al. Metabolic disorders in vertically HIV-infected children: Future adults at risk for cardiovascular disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25:529–35.
  15. Viganò A, Pattarino G, Cerini C, Zuccotti GV. What happens to children growing up with HIV infection? It's time for a HAART to heart. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7:495–8.
  16. Sainz T, Álvarez-Fuente M, Fernández-Jiménez R, González-Tomé MI, de José MI, Ramos JT, et al. Cardiac function in vertically HIV-infected children and adolescents in the era of highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:e125–31.
  17. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Circulation. 2009;120:1640–5.
  18. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: The Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010;122:1604–11.
  19. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–607.
  20. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149:1514–20.
  21. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38 (Suppl 2):S4–14.
  22. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr*. 2008;152:160–4.
  23. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821–7.
  24. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11:71–80.
  25. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic

- syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:299–306.
26. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Martín-Hidalgo A, Gutiérrez F. [Prevalence and characteristics of metabolic syndrome among HIV-infected patients from a Mediterranean cohort]. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:172–5; quiz 1 p following 200.
  27. Worm SW, Friis-Møller N, Bruyand M, D'Arminio Monforte A, Rickenbach M, Reiss P, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: impact of different definitions of the metabolic syndrome. *AIDS*. 2010;24:427–35.
  28. Paula AA, Falcão MC, Pacheco AG. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther*. 2013;10:32.
  29. Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordoñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care*. 2005;28:132–7.
  30. Mangili A, Jacobson DL, Gerrior J, Polak JF, Gorbach SL, Wanke CA. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1368–74.
  31. Weitzman M, Cook S, Auinger P, Florin TA, Daniels S, Nguyen M, et al. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*. 2005;112:862–9.
  32. Pan Y, Pratt CA. Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:276–86.
  33. Friis-Møller N, Weber R, Reiss 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.
  34. Estrada V, Bernardino JI, Masiá M, Iribarren JA, Ortega A, Lozano F, et al. Cardiovascular risk factors and lifetime risk estimation in HIV-infected patients under antiretroviral treatment in Spain. *HIV Clin Trials*. 2015;16:57–65.
  35. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España 2014. 2014.
  36. Bonnet E, Genoux A, Bernard J, Fauvel J, Massip P, Perret B. Impact of genetic polymorphisms on the risk of lipid disorders in patients on anti-HIV therapy. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:815–21.
  37. Egaña-Gorroño L, Martínez E, Pérez I, Escribà T, Domingo P, Gatell JM, et al. Contribution of genetic background and antiretroviral therapy to body fat changes in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:3076–84.
  38. Zanone Poma B, Riva A, Nasi M, Cicconi P, Brogгинi V, Lepri AC, et al. Genetic

- polymorphisms differently influencing the emergence of atrophy and fat accumulation in HIV-related lipodystrophy. *AIDS*. 2008;22:1769–78.
39. Egaña-Gorroño L, Martínez E, Cormand B, Escribà T, Gatell J, Arnedo M. Impact of genetic factors on dyslipidemia in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27:529–38.
  40. Jiménez-Sousa MA, Berenguer J, Fernández-Rodríguez A, Micheloud D, Guzmán-Fulgencio M, Miralles P, et al. IL28RA polymorphism (rs10903035) is associated with insulin resistance in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat*. 2014;21:189–97.
  41. Pineda-Tenor D, Berenguer J, Jiménez-Sousa MA, García-Alvarez M, Aldámiz-Echevarria T, Carrero A, et al. FTO rs9939609 polymorphism is associated with metabolic disturbances and response to HCV therapy in HIV/HCV-coinfected patients. *BMC Med*. 2014;12:198.
  42. García-Broncano P, Berenguer J, Fernández-Rodríguez A, Pineda-Tenor D, Jiménez-Sousa MÁ, García-Alvarez M, et al. PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala polymorphism was associated with favorable cardiometabolic risk profile in HIV/HCV coinfecting patients: a cross-sectional study. *J Transl Med*. 2014;12:235.
  43. Micheloud D, Berenguer J, Guzmán-Fulgencio M, Campos Y, García-Álvarez M, Catalán P, et al. European mitochondrial DNA haplogroups and metabolic disorders in HIV/HCV-coinfected patients on highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58:371–8.
  44. Haas DW, Tarr PE. Perspectives on pharmacogenomics of antiretroviral medications and HIV-associated comorbidities. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015;10:116–22.
  45. Rocco CA, Mecikovsky D, Aulicino P, Bologna R, Sen L, Mangano A. Hypercholesterolemia is associated with the apolipoprotein C-III (APOC3) genotype in children receiving HAART: an eight-year retrospective study. *PLoS One*. 2012;7:e39678.
  46. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275:20251–4.
  47. Bitnun A, Sochett E, Dick PT, To T, Jefferies C, Babyn P, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in protease inhibitor-treated and -naive human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:168–74.
  48. Lainka E, Oezbek S, Falck M, Ndagijimana J, Niehues T. Marked dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2002;110:e56.
  49. Zhang B, MacNaul K, Szalkowski D, Li Z, Berger J, Moller DE. Inhibition of adipocyte differentiation by HIV protease inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4274–7.

50. Rosso R, Parodi A, D'Annunzio G, Ginocchio F, Nicolini L, Torrisi C, et al. Evaluation of insulin resistance in a cohort of HIV-infected youth. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:655–9.
51. Haugaard SB, Andersen O, Vølund A, Hansen BR, Iversen J, Andersen UB, et al. Beta-cell dysfunction and low insulin clearance in insulin-resistant human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients with lipodystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:354–61.
52. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35:1373–81.
53. Gómez-Elias CL, Leyva-Macías LB. Alteraciones metabólicas en niños infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana secundarias a terapia antirretroviral altamente activa. *Rev Médica MD*. 2011;3:99–103.
54. Alam N, Cortina-Borja M, Goetghebuer T, Marczyńska M, Viganò A, Thorne C. Body fat abnormality in HIV-infected children and adolescents living in Europe: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59:314–24.
55. Resino S, Micheloud D, Lorente R, Bellón JM, Navarro ML, Muñoz-Fernández MA. Adipokine profiles and lipodystrophy in HIV-infected children during the first 4 years on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2011;12:54–60.
56. Guzmán-Fulgencio M, Micheloud D, Lorente R, Bellón JM, Gómez MI de J, Gurbindo MD, et al. Cardiovascular risk markers are increased in HIV-infected children with lipodystrophy syndrome. *J Infect*. 2011;62:240–3.
57. Francisci D, Giannini S, Baldelli F, Leone M, Belfiori B, Guglielmini G, et al. HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. *AIDS*. 2009;23:589–96.
58. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med*. 2005;6:114–21.
59. Tsoukas MA, Farr OM, Mantzoros CS. Leptin in congenital and HIV-associated lipodystrophy. *Metabolism*. 2015;64:47–59.
60. Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:964–75.
61. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med*. 2012;20:101–5.
62. Hatano H. Immune activation and HIV persistence: considerations for novel therapeutic interventions. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8:211–6.
63. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:278–301.
64. Mendizábal Y, Llorens S, Nava E. Hypertension in metabolic syndrome: Vascular

- pathophysiology. *Int J Hypertens*. 2013;2013.
65. Wada NI, Jacobson LP, Margolick JB, Breen EC, Macatangay B, Penugonda S, et al. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. *AIDS*. 2015;29:463–71.
  66. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, Tierney C, Jahed NC, Melbourne K, et al. Associations of inflammatory markers with AIDS and non-AIDS clinical events after initiation of antiretroviral therapy: AIDS clinical trials group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:167–74.
  67. Béténé A, Dooko C, De Wit S, Neuhaus J, Palfreeman A, Pepe R, Pankow JS, et al. Interleukin-6, high sensitivity C-reactive protein, and the development of type 2 diabetes among HIV-positive patients taking antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67:538–46.
  68. Klatt NR, Chomont N, Douek DC, Deeks SG. Immune activation and HIV persistence: implications for curative approaches to HIV infection. *Immunol Rev*. 2013;254:326–42.
  69. Steele AK, Lee EJ, Vestal B, Hecht D, Dong Z, Rapaport E, et al. Contribution of intestinal barrier damage, microbial translocation and HIV-1 infection status to an inflammaging signature. *PLoS One*. 2014;9:e97171.
  70. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipoquinas en el niño sano y con obesidad. *An Pediatr*. 2013;78:189.e1–189.e15.
  71. Gherlan I, Vladiu S, Alexiu F, Giurcaneanu M, Oros S, Brehar A, et al. Adipocytokine profile and insulin resistance in childhood obesity. *Mædica*. 2012;7:205–13.
  72. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 (Suppl 2):S2.
  73. Marcano Y, Torcat J, Ayala L, Verdi B, Lairat C, Maldonado M, et al. Funciones endocrinas del tejido adiposo. *Rev venez endocrinol metab*. 2006;4:15–21.
  74. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004;279:48487–90.
  75. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis*. 2011;203:780–90.
  76. Deeks SG, Lewin SR, Havlir D V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382:1525–33.
  77. Falcão M da CB de A, Zírpoli JC, Albuquerque VM de, Markman Filho B, Araújo NAM de, Falcão CA, et al. Association of biomarkers with atherosclerosis and risk for coronary artery disease in patients with HIV. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99:971–8.
  78. Freitas P, Carvalho D, Souto S, Sarmiento A, Medina J. Lipodystrophy: The Metabolic Link

- of HIV Infection with Insulin-Resistance Syndrome. Saxena SK, editor. *Current Perspectives in HIV Infection*. InTech; 2013. 261-299 p.
79. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Madureira AJ, Martinez E, Pereira J, et al. Adipokines, hormones related to body composition, and insulin resistance in HIV fat redistribution syndrome. *BMC Infect Dis*. 2014;14:347.
  80. Nguyen A, Calmy A, Schiffer V, Bernasconi E, Battegay M, Opravil M, et al. Lipodystrophy and weight changes: data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000-2006. *HIV Med*. 2008;9:142-50.
  81. Beregszaszi M, Dollfus C, Levine M, Faye A, Deghmoun S, Bellal N, et al. Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:161-8.
  82. Palchetti CZ, Patin RV, Gouvêa ADFTB, Szejnfeld VL, Succi RCDM, Oliveira FLC. Body composition and lipodystrophy in prepubertal HIV-infected children. *Brazilian J Infect Dis*. 2013;17:1-6.
  83. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev*. 2006;2:367-73.
  84. Magkos F, Mantzoros CS. Body fat redistribution and metabolic abnormalities in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: novel insights into pathophysiology and emerging opportunities for treatment. *Metabolism*. 2011;60:749-53.
  85. Morén C, Noguera-Julian A, Rovira N, Corrales E, Garrabou G, Hernández S, et al. Mitochondrial impact of human immunodeficiency virus and antiretrovirals on infected pediatric patients with or without lipodystrophy. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:992-5.
  86. Tsiodras S, Mantzoros C. Leptin and Adiponectin in the HIV Associated Metabolic Syndrome: Physiologic and Therapeutic Implications. *Am J Infect Dis*. 2006;2:141-52.
  87. Palios J, Kadoglou NPE, Lampropoulos S. The pathophysiology of HIV-/HAART-related metabolic syndrome leading to cardiovascular disorders: The emerging role of adipokines. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012.
  88. Estrada V, Serrano-Ríos M, Martínez Larrad MT, Villar NGP, González López A, Téllez MJ, et al. Leptin and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:32-40.
  89. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: a new link between obesity, insulinresistance and cardiovascular disease. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:388-95.
  90. Pyrzak B, Ruminska M, Popko K, Demkow U. Adiponectin as a biomarker of the



- metabolic syndrome in children and adolescents. *Eur J Med Res*. 2010;15 (Suppl 2):147–51.
91. Wang Q, Yin J, Xu L, Cheng H, Zhao X, Xiang H, et al. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of Chinese schoolchildren: comparison of two definitions and assessment of adipokines as components by factor analysis. *BMC Public Health*. 2013;13:249.
  92. 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 hypoadiponectinemia. *Diabetes Care*. 2007;30:113–9.
  93. de Courten B, Mousa A, Naderpoor N, Teede H, de Courten MPJ, Scragg R. Vitamin D supplementation for the prevention of type 2 diabetes in overweight adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:335.
  94. Orkin C, Wohl DA, Williams A, Deckx H. Vitamin D deficiency in HIV: a shadow on long-term management? *AIDS Rev*. 2014;16:59–74.
  95. Pinzone MR, Di Rosa M, Malaguarnera M, Madeddu G, Focà E, Ceccarelli G, et al. Vitamin D deficiency in HIV infection: an underestimated and undertreated epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:1218–32.
  96. Szep Z, Guaraldi G, Shah SS, Lo Re V, Ratcliffe SJ, Orlando G, et al. Vitamin D deficiency is associated with type 2 diabetes mellitus in HIV infection. *AIDS*. 2011;25:525–9.
  97. Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:109275.
  98. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*. 2009;124:e371–9.
  99. Choi AI, Lo JC, Mulligan K, Schnell A, Kalapus SC, Li Y, et al. Association of vitamin D insufficiency with carotid intima-media thickness in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2011;52:941–4.
  100. Eckard AR, Tangpricha V, Seydafkan S, O’Riordan MA, Storer N, Labbato D, et al. The relationship between vitamin D status and HIV-related complications in HIV-infected children and young adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1224–9.
  101. Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes*. 2011;2011:495101.
  102. Griffin AT, Arnold FW. Review of metabolic, immunologic, and virologic consequences of suboptimal vitamin D levels in HIV infection. *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26:516–

- 25.
103. de Jose MI, Jiménez de Ory S, Espiau M, Fortuny C, Navarro ML, Soler-Palacín P, et al. A new tool for the paediatric HIV research: general data from the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe). *BMC Infect Dis*. 2013;13:2.
104. (Centers for Disease Control and Prevention). 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age; Official authorized addenda: human immunodeficiency virus infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994;43:1–19.
105. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández Á, López-Siguero JP, López D, Sánchez E. *Estudios Españoles de Crecimiento 2010*. 2010.
106. Serra L, Aranceta J, Pérez C, Moreno B, Tojo R, Delgado A. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. In: AEP-SENC-SEEDO, editor. *Criterios para la prevención de la obesidad infantil y juvenil Documento de consenso del grupo colaborativo AEP-SENC-SEEDO Dossier de consenso*. IM&C; 2002.
107. Fortuny Guasch C, Gonzalez Montero R, Polo R, Trabajo (Grupo de. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Marzo 2008. 2008.
108. (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents). The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555–76.
109. Geffner ME, Patel K, Miller TL, Hazra R, Sillio M, Van Dyke RB, et al. Factors associated with insulin resistance among children and adolescents perinatally infected with HIV-1 in the pediatric HIV/AIDS cohort study. *Horm Res Paediatr*. 2011;76:386–91.
110. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–9.
111. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014;28:1181–91.
112. Yeste D, Carrascosa A. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. *An Pediatr*. 2011;75:1–9.
113. Estrada V, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL, de Villar NG, Zabena C, Fernández C, et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with

- antiretroviral therapy. *Metabolism*. 2006;55:940–5.
114. Alencastro PR, Wolf FH, Oliveira RR, Ikeda MLR, Barcellos NT, Brandão ABM, et al. Metabolic syndrome and population attributable risk among HIV/AIDS patients: comparison between NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI definitions. *AIDS Res Ther*. 2012;9:29.
  115. Eckel RH, Alberti KGMM, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010;375:181–3.
  116. Brown TT, Glesby MJ. Management of the metabolic effects of HIV and HIV drugs. *Nat Rev Endocrinol*. Nature Publishing Group; 2011;8:11–21.
  117. Jantarapakde J, Phanuphak N, Chaturawit C, Pengnonyang S, Mathajittiphan P, Takamtha P, et al. Prevalence of metabolic syndrome among antiretroviral-naive and antiretroviral-experienced HIV-1 infected Thai adults. *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28:331–40.
  118. Krishnan S, Schouten JT, Atkinson B, Brown TT, Wohl DA, McComsey GA, et al. Changes in metabolic syndrome status after initiation of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68:73–80.
  119. Krishnan S, Schouten JT, Atkinson B, Brown T, Wohl D, McComsey GA, et al. Metabolic syndrome before and after initiation of antiretroviral therapy in treatment-naive HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:381–9.
  120. Yeste D, Betancourth S, Gussinyé M, Potau N, Carrascosa A. Intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:405–8.
  121. (European Paediatric Lipodystrophy Group). Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*. 2004;18:1443–51.
  122. Viganò A, Zuccotti GV, Cerini C, Stucchi S, Puzzovio M, Giacomet V, et al. Lipodystrophy, insulin resistance, and adiponectin concentration in HIV-infected children and adolescents. *Curr HIV Res*. 2011;9:321–6.
  123. Scherzer R, Shen W, Bacchetti P, Kotler D, Lewis CE, Shlipak MG, et al. Simple anthropometric measures correlate with metabolic risk indicators as strongly as magnetic resonance imaging-measured adipose tissue depots in both HIV-infected and control subjects. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1809–17.
  124. Shen W, Punyanitya M, Chen J, Gallagher D, Albu J, Pi-Sunyer X, et al. Waist Circumference Correlates with Metabolic Syndrome Indicators Better Than Percentage Fat. *Obes (Silver Spring)*. 2006;14:727–36.
  125. 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 Immune Defic Syndr*. 2006;43:458–66.
126. Barlow-Mosha L, Eckard AR, McComsey G a., Musoke PM. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:1–11.
127. Blázquez D, Ramos-Amador JT, Saínez T, Mellado MJ, García-Ascaso M, De José MI, et al. Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults. *BMC Infect Dis*. 2015;15:119.
128. Yamaoka K, Tango T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2012;10:138.
129. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med*. 2015. [Epub ahead of print].
130. Espiau M, Yeste D, Noguera-Julian A, González-Tomé MI, Falcón-Neyra L, Gavilán C, et al. Metabolic syndrome in children and adolescents living with HIV. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:e171-6.
131. Batsis JA, Sahakyan KR, Singh P, Bartels SJ, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Leptin, adiposity, and mortality: results from the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988 to 1994. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:481–91.
132. Xu L, Li M, Yin J, Cheng H, Yu M, Zhao X, et al. Change of Body Composition and Adipokines and Their Relationship with Insulin Resistance across Pubertal Development in Obese and Nonobese Chinese Children: The BCAMS Study. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:389108.
133. Verkauskiene R, Dollfus C, Levine M, Faye A, Deghmoun S, Houang M, et al. Serum adiponectin and leptin concentrations in HIV-infected children with fat redistribution syndrome. *Pediatr Res*. 2006;60:225–30.
134. Chow VTK, Phoon MC. Measurement of serum leptin concentrations in university undergraduates by competitive ELISA reveals correlations with body mass index and sex. *Adv Physiol Educ*. 2003;27:70–7.
135. Thomas T, Burguera B, Melton LJ, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Riggs BL, et al. Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism*. 2000;49:1278–84.
136. Gueorguiev M, Góth ML, Korbonits M. Leptin and puberty: a review. *Pituitary*. 2001;4:79–86.

137. Langkilde A, Petersen J, Henriksen JH, Jensen FK, Gerstoft J, Eugen-Olsen J, et al. Leptin, IL-6, and suPAR reflect distinct inflammatory changes associated with adiposity, lipodystrophy and low muscle mass in HIV-infected patients and controls. *Immun Ageing*. 2015;12:9.
138. Morimoto HK, Simão ANC, de Almeida ERD, Ueda LT, Oliveira SR, de Oliveira NB, et al. Role of metabolic syndrome and antiretroviral therapy in adiponectin levels and oxidative stress in HIV-1 infected patients. *Nutrition*. 2014;30:1324–30.
139. Kim RJ, Carlow DC, Rutstein JH, Rutstein RM. Hypoadiponectinemia, dyslipidemia, and impaired growth in children with HIV-associated facial lipoatrophy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:65–74.
140. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387–97.
141. O’Callaghan PA, Fitzgerald A, Fogarty J, Gaffney P, Hanbidge M, Boran G, et al. New and old cardiovascular risk factors: C-reactive protein, homocysteine, cysteine and von Willebrand factor increase risk, especially in smokers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:542–7.
142. Fourie CMT, Schutte AE, Smith W, Kruger A, van Rooyen JM. Endothelial activation and cardiometabolic profiles of treated and never-treated HIV infected Africans. *Atherosclerosis*. 2015;240:154–60.
143. Westhorpe CL V, Schneider HG, Dunne M, Middleton T, Sundararajan V, Spelman T, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in HIV-infected individuals. *Sex Health*. 2014;11:580–2.
144. Markowicz S, Delforge M, Necsoi C, De Wit S. Cardiovascular risk evaluation of HIV-positive patients in a case-control study: comparison of the D:A:D and Framingham equations. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(Suppl 3):19515.
145. Miller TI, Borkowsky W, DiMeglio LA, Dooley L, Geffner ME, Hazra R, et al. Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children. *HIV Med*. 2012;13:264–75.
146. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*. 2014;210:1248–59.
147. Borges ÁH, O’Connor JL, Phillips AN, Rönsholt FF, Pett S, Vjecha MJ, et al. Factors Associated With Plasma IL-6 Levels During HIV Infection. *J Infect Dis*. 2015;212:585–95.

148. Best C, Struthers H, Lacity E, Royal M, Reeds DN, Yarasheski KE. Sitagliptin Reduces Inflammation and Chronic Immune Cell Activation in HIV+ Adults With Impaired Glucose Tolerance. - PubMed - NCBI. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2621–9.
149. Gutiérrez-Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Blanco-Rodríguez M, Garcés C, Rovira A, et al. [High prevalence of vitamin D deficiency among spanish obese children and adolescents]. *An Pediatr (Barc).* 2014;80:229–35.
150. Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, López-Sobaler AM, Ortega RM. Vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Minerva Pediatr.* 2011;63:11–8.
151. Conrado T, Miranda-Filho D de B, Bandeira F. Vitamin D deficiency in HIV-infected individuals: one more risk factor for bone loss and cardiovascular disease? *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:118–22.
152. Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Gangemi S, Iaria C, Cascio A. Vitamin D Deficiency in HIV Infection: Not Only a Bone Disorder. *Biomed Res Int.* 2015;2015:735615.
153. Li Vecchi V, Maggi P, Rizzo M, Montalto G. The metabolic syndrome and HIV infection. *Curr Pharm Des.* 2014;20:4975–5003.



## 12. ANEXOS

### DOCUMENTO INFORMATIVO PARA PACIENTES Y FAMILIARES

En los últimos 20 años, la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto una importante reducción en la mortalidad asociada al virus tanto en niños como en adultos. Debido a esto, sin embargo, han aumentado los problemas derivados de la administración de estos fármacos durante tiempo prolongado –principalmente trastornos en el aspecto físico y en la cantidad de grasas y azúcar en la sangre-. Se ha demostrado que estas alteraciones se asocian tanto a la infección por el propio virus como al TARGA. En los pacientes pediátricos que deberán estar expuestos a TARGA durante muchos años antes de la edad adulta, el desarrollo de estas complicaciones es especialmente preocupante debido al riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular en un futuro.

El término de síndrome metabólico (SMet) incluye estas alteraciones y se considera un factor de riesgo independiente de sufrir una enfermedad cardiovascular tanto en pacientes VIH positivos como negativos. Existen pocos datos sobre la frecuencia con que se da SMet en la población VIH pediátrica.

La detección precoz y la instauración de medidas de prevención y tratamiento del SMet en estos pacientes deben permitir reducir el riesgo de evolución a enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

Por este motivo, el médico que le atiende como experto en el manejo de su infección por VIH, ha considerado oportuna su participación en el estudio SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES QUE VIVEN CON EL VIH: RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA EDAD ADULTA. ESTUDIO EN UNA COHORTE NACIONAL DE PACIENTES VIH PEDIÁTRICOS (CORISPE), que se lleva a cabo en diferentes hospitales pediátricos españoles.

La autorización de su participación en el estudio no supondrá ningún procedimiento adicional a los controles periódicos rutinarios, no suponiendo un aumento significativo del volumen sanguíneo a extraer.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad.



De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el Dr. Pere Soler Palacín de la Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria. Teléfono: 934893140.

Su participación en este proyecto es voluntaria, tiene el derecho a no participar o a retirar el consentimiento una vez puesto en marcha el estudio. Si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Atentamente le saludan,

Pere Soler Palacín

María Espiau Guarner

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Barcelona, 29/06/2012

**CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(MENORES DE 12 AÑOS DE EDAD)**

D/Dña .....

(nombre del padre, madre o tutor)

provisto/a de DNI: .....

Declaro que:

D. PERE SOLER PALACIN como Médico especialista en Pediatría del Hospital VALL D'HEBRON me comunica las características del estudio **Síndrome metabólico en niños y adolescentes que viven con el VIH: riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)** de forma detallada y comprensible.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

Presto libremente mi conformidad para la participación de

.....,  
de quien soy representante legal en dicho estudio.

Soy consciente que la participación en este estudio es voluntaria y puedo renunciar a la misma en el momento que yo estime adecuado, así como que la renuncia a participar en el mismo no alterará el manejo clínico de la enfermedad de mi hijo o representado legal.

....., ..... de ..... de 2012

Firma del representante legal

Firma del investigador

**ASENTIMIENTO INFORMADO**

**(MAYORES DE 12 AÑOS DE EDAD)**

D/Dña .....

Provisto/a de DNI: .....

y nacido/a en fecha .....

Declaro que:

D. PERE SOLER PALACÍN como Médico especialista en Pediatría del Hospital UNIVERSITARI VALL D'HEBRON en presencia de mis padres o representantes legales (..... / DNI:.....) me comunica las características del estudio **Síndrome metabólico en niños y adolescentes que viven con el VIH: riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)** de forma detallada y comprensible.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

Se me propone y acepto mi participación en dicho estudio.

Soy consciente que mi participación en este estudio es voluntaria y puedo renunciar a la misma en el momento que yo estime adecuado, así como que la renuncia a participar en el mismo no alterará el manejo clínico de mi enfermedad.

....., ..... de ..... de 2012

Firma del participante

Firma del representante legal

Firma del investigador

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/Dña .....

provisto/a de DNI: .....

Declaro que:

D. PERE SOLER PALACIN como Médico especialista en Pediatría del Hospital VALL D'HEBRON me comunica las características del estudio **Síndrome metabólico en niños y adolescentes que viven con el VIH: riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe)** de forma detallada y comprensible.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

Presto libremente mi conformidad para la participación.

Soy consciente que la participación en este estudio es voluntaria y puedo renunciar a la misma en el momento que yo estime adecuado, así como que la renuncia a participar en el mismo no alterará el manejo clínico de mi enfermedad.

....., ..... de ..... de 2012

Firma del participante

Firma del investigador

## HOJA INFORMATIVA

Proyecto de investigación titulado: **Síndrome metabólico en niños y adolescentes que viven con el VIH: Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe). Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte.**

Investigador principal: **Dra. María Espiau Guarner**

Servicio: **Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria**

### **Objetivos:**

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de factores de riesgo que puedan influir en el Síndrome metabólico asociado a la infección por el VIH.

### **Beneficios:**

Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con el Síndrome metabólico asociado a la infección por el VIH podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que la sufren y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

### **Procedimientos del estudio:**

*Si decide participar, se le extraerá un tubo adicional de sangre (5-10 cc) en una extracción ya programada para el seguimiento habitual de su enfermedad. Si se detecta alguna alteración en el metabolismo de la glucosa, se realizará un test de tolerancia oral a la glucosa. Este procedimiento supone una venopunción adicional y una estancia mayor en el Hospital de Día de nuestro centro –de 2 horas aproximadamente-. Durante este periodo de tiempo, se realizarán extracciones de 5 mL de sangre a los 30, 60 y 120 minutos, a través de la vía colocada a tal efecto. Este procedimiento supone también la realización de una dieta especial los 3 días previos al estudio, rica en hidratos de carbono, y la ingesta de una solución de glucosa el mismo día de la prueba.*

### **Molestias y posibles riesgos:**

La toma de muestras de sangre le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección que desaparece en pocos días. Más raramente puede aparecer mareo en el momento de la

extracción de sangre. Estas molestias son las mismas que se pueden presentar en cualquier otra extracción que se realice para el seguimiento habitual de su enfermedad.

La realización del test de tolerancia oral a la glucosa puede producir malestar de estómago, náuseas y diarrea, que se autolimitan en pocas horas.

**Protección de datos personales:**

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por la investigadora principal del estudio. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de la Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el/la Dr. Pere Soler Palacín de la Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria. Teléfono: 934 893 140

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(MENORES DE 12 AÑOS DE EDAD)**

D/Dña .....

(nombre del padre, madre o tutor)

provisto/a de DNI: .....

Declaro que:

D. PERE SOLER PALACIN como Médico especialista en Pediatría del Hospital VALL D'HEBRON me comunica las características del estudio **Síndrome metabólico en niños y adolescentes que viven con el VIH: riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe). Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte** de forma detallada y comprensible.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

Presto libremente mi conformidad para la participación de ....., de quien soy representante legal en dicho estudio.

Soy consciente que la participación en este estudio es voluntaria y puedo renunciar a la misma en el momento que yo estime adecuado, así como que la renuncia a participar en el mismo no alterará el manejo clínico de la enfermedad de mi hijo o representado legal.

....., ..... de ..... de 2014

Firma del representante legal

Firma del investigador

**ASENTIMIENTO INFORMADO**

**(MAYORES DE 12 AÑOS DE EDAD)**

D/Dña .....

Provisto/a de DNI: .....

y nacido/a en fecha .....

Declaro que:

D. PERE SOLER PALACÍN como Médico especialista en Pediatría del Hospital UNIVERSITARI VALL D'HEBRON en presencia de mis padres o representantes legales (..... / DNI:.....) me comunica las características del estudio **Síndrome metabólico en niños y adolescentes que viven con el VIH: riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe). Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte** de forma detallada y comprensible.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

Se me propone y acepto mi participación en dicho estudio.

Soy consciente que mi participación en este estudio es voluntaria y puedo renunciar a la misma en el momento que yo estime adecuado, así como que la renuncia a participar en el mismo no alterará el manejo clínico de mi enfermedad.

....., .... de ..... de 2014

Firma del participante

Firma del representante legal

Firma del investigador





### 13. Certificado de dirección

El **Dr. Pere Soler-Palacín**, médico adjunto de la Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria del Hospital Universitari Vall d'Hebron y profesor asociado en la Universitat Autònoma de Barcelona, y el **Dr. Diego Yeste Fernández**, médico adjunto de la Unidad de Endocrinología del Servicio de Pediatría del Hospital Universitari Vall d'Hebron, certifican que la tesis doctoral titulada

**“Síndrome metabólico en niños y adolescentes que viven con el VIH: estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CoRISpe). Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte.”**

que presenta la licenciada **María Espiau Guarner**, ha sido realizada bajo su dirección en el programa de doctorado del Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva, la consideran finalizada y autorizan su presentación para que sea defendida ante el tribunal que corresponda para obtener el grado de Doctor en Medicina.

Dr. Pere Soler-Palacín

Dr. Diego Yeste Fernández

Bellaterra (Barcelona), .....de..... de 2017

