

HIV 감염자에서 발생하는 비에이즈 합병증

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실

김 신 우

Non-AIDS Morbidity among HIV Patients

Shin-Woo Kim

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Human immunodeficiency virus (HIV) infection and acquired immune deficiency syndrome (AIDS) have become a chronic condition rather than an acute life-threatening disease. Highly active antiretroviral treatment has dramatically increased the life expectancy of patients with HIV infection, who are now aging while receiving treatment. HIV patients are at higher risk for cardiovascular disease, diabetes, hypertension, bone disease, kidney disease, liver disease, psychiatric disease, and some non-AIDS-related cancers than patients in the general population. To avoid these non-AIDS morbidities, treating traditional age- and lifestyle-related conditions is important. Early treatment also reduces non-AIDS morbidity. Therefore, to reduce the risk for developing non-AIDS morbidity, it is crucial to start antiretroviral therapy (ART) early. Some ARTs are risk factors for the development of non-AIDS morbidities (e.g., nephrotoxicity with tenofovir). With the initial assessment and follow-up monitoring of non-AIDS morbidity, we have to consider switching ARTs to minimize adverse effects. Non-AIDS complications in HIV patients will become more important with advances in HIV therapy. (Korean J Med 2016;90:487-493)

Keywords: HIV; Acquired immunodeficiency syndrome; Comorbidity; Antiretroviral therapy, Highly active; Aging

서 론

Human immunodeficiency virus (HIV) 감염에서 ‘비에이즈 합병증(non-AIDS morbidity)’은 치료의 진보로 인한 환자들의 고령화로 인해 그 중요성이 증가되고 있다[1-3]. HIV 감염과 직접적인 관계가 있는 질환(기회 감염, 에이즈 지칭 종양, HIV의 중추신경계 감염 및 HIV 쇠약증후군, C형 및 B형 간염의 동시 감염 등) 외에 HIV 환자들에게서 증가하는 질환으로 임상에서 치료시 관심을 두고 같이 치료해야 하는 질환

들을 ‘비에이즈 합병증’으로 말할 수 있으며 이에 대한 임상에서의 중요한 부분을 기술하고자 한다. 이 질환들의 대표적인 예로 심혈관계 질환, 지방이영양증(lipodystrophy), 당뇨, 골(뼈) 질환, 신 질환, 간 질환, 정신 질환 및 에이즈 지칭 질환 외의 악성 종양, 성기능 장애 등이 있다(Table 1) [1,4,5]. HIV 감염자의 비감염성 질환이 2010년에는 29%에서 2030년에는 84%로 예측될 것으로 보고되고 있다[6]. 또한 HIV 환자의 사망에 에이즈 연관 사망은 감소하고 있고 비에이즈 질환에 의한 사망은 증가하고 있다[7]. 이는 HIV 감염 외에 비에

Correspondence to Shin-Woo Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, 50 Samduk 2-ga, Chung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel: +82-53-200-6525, Fax: +82-53-424-5542, E-mail: ksw2kms@knu.ac.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Important non-AIDS morbidity among HIV patients

Cardiovascular disease
Lipid abnormality
Lipodystrophy
Diabetes mellitus and insulin resistance
Bone disease
Renal disease
Liver disease
Cancer, non-AIDS related
Sexual dysfunction

HIV, human immunodeficiency virus; AIDS, acquired immune deficiency syndrome.

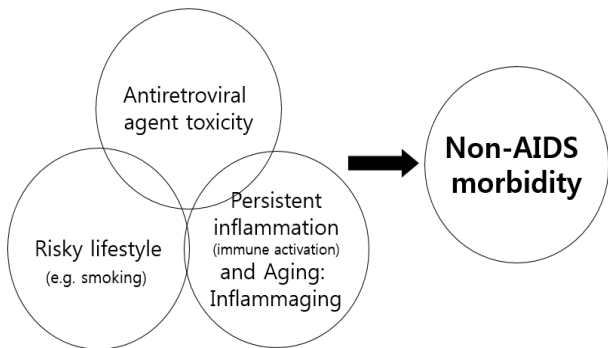


Figure 1. Etiology of non-AIDS-related morbidity of HIV patients. AIDS, acquired immune deficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.

이즈 합병증 및 동반 질환의 치료 중요성을 잘 말해 준다. 이런 동반 질환의 증가로 HIV 환자 진료시 감염 치료뿐만 아니라 종합적인 내과진료를 해야 하는 상황이 되어가고 있다. 또한 다른 전문가와의 협의 진료가 더 필요해지고 있다.

자연적인 고령화에 더하여 약제의 독성, 기존의 가지고 있는 위험 인자 및 지속적으로 존재하는 염증(inflammation) 등이 비에이즈 합병증의 발생에 영향을 준다(Fig. 1) [3,8]. 고령화와 더불어 염증이 지속하는 상태를 ‘inflammaging’이란 용어로 사용하기도 한다(Fig. 1) [9]. HIV 감염시 치료를 하지 않고 있는 상태는 비에이즈 합병증의 위험 요소가 되고 있다[10]. 최근 치료의 경향은 면역이 나빠지기 전에 빠른 항레트로바이러스 치료를 하는 것인데 이는 에이즈 연관 사망률의 감소와 주변인에 대한 감염 위험의 감소 외에도 비에이즈 합병증의 감소에도 기여한다고 판단된다[3]. 최근 START 연구에서는 CD4+ 500/μL 초과에서의 빠른 치료가 350/μL까지 기다린 후 치료하는 것에 비해 에이즈 연관 사건(event)은 0.28배 에이즈 비연관 사건은 0.61배 감소시킨 것을 보였다[11].

심혈관계 질환 및 지질이상

HIV 환자는 심근경색증, 고혈압을 포함한 심혈관계 질환의 빈도가 비감염인에 비해 높다[1,12]. 또한 급성 심근경색이나 뇌졸중 후 사망률이 HIV 감염자에서 더 높다고 보고된다[13]. 낮은 CD4+ 수는 심혈관 질환의 위험이다[12,14]. HIV 감염자의 심혈관계 질환에 대한 위험 증가에는 지속하는 염증 반응이 혈관의 동맥경화의 증가 및 plaque의 파열에 영향을 주는 것으로 여겨진다[15]. 그러므로 이 염증 반응을 줄일 수 있는 HIV 치료는 심혈관계 질환의 감소를 가져온다. Abacavir 치료는 D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) 연구 등에서 급성 심근경색의 위험을 높이는 것으로 보고되었고[7], 단백분해효소억제제(protease inhibitor, PI)도 이와 연관되는 것으로 보고된다[7]. HIV 환자에서도 일반인과 같이 심혈관계 위험을 예측하는 도구를 사용해서 심혈관계 질환의 발생 위험을 예측할 수 있다. 흔히 Framingham 점수 체계를 많이 사용하며[16], 그 외 HIV 환자에 대한 전용 예측 점수체계도 있다[17]. 심혈관계 질환의 위험 요소에 따른 비약물적 방법의 동원 및 위험 약제의 회피 및 교체를 환자 진료시 고려해야 한다[16]. 그러나 HIV 감염자에 대한 aspirin 등이 약물 처방은 같은 위험에 있는 일반인에 비해 적게 처방되는 것으로 보고되고[18] 국내도 이와 유사할 것으로 생각된다. 심혈관 질환의 위험을 줄이는 노력 중 가장 효과적이고 중요한 것은 HIV 환자에서도 금연이다[19].

고지질혈증의 동반시 HIV 환자에서도 비감염자에서와 같이 조절하는 것이 필요하다(Table 2) [20,21]. 사용되는 약제로는 statin 계열이 우선 선택된다[21]. 저밀도 지질단백질(low-density lipoprotein)을 기준으로 치료를 시작하는 경우 pravastatin (20-40 mg 하루 한 번, 시작 용량) 또는 atorvastatin (10 mg 하루 한 번, 시작 용량) 등이 우선 사용되며 simvastatin과 lovastatin은 금기이다[21]. 지질강하제의 선택시 약물 상호작용을 반드시 검토하여야 하며 PI가 특히 statin 계열과 약물상호작용이 크다[21]. 중성지방이 500 mg/dL 이상일 경우 지질강하제는 fibrate 계열이 우선 선택된다[21]. 고지질혈증을 유도하는 항레트로바이러스제는 PI가 가장 중요하며(lopinavir/ritonavir > darunavir/ritonavir 및 atazanavir/ritonavir), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor 중에서는 efavirenz가 주요 위험 인자이다. Nucleotide reverse-transcriptase inhibitor (NRTI) (stavudine > zidovudine > abacavir)들도 고지질혈증의 위험 인자이다[22]. 혈청지질 검사는 항레트로바이러스 치료 전 반드시

Table 2. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goals and cutpoints for therapeutic lifestyle changes (TLC) and drug therapy in different risk categories

Risk category	LDL goal (mg/dL)	Initiate TLC (mg/dL)	Consider drug therapy (mg/dL)
CHD or CHD risk equivalents (10-yr risk > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100-129: drug optional)
≥ 2 risk factors (10-yr risk ≤ 20%)	< 130	≥ 130	10-yr risk 10% to 20%: ≥ 130 10-yr risk < 10%: ≥ 160
0-1 risk factors	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189: drug optional)

CHD, coronary heart disease.

필요하며 6-12개월 간격으로 측정이 권유된다[21]. 지질강화제 사용에 어려움이 있는 경우 약물변경을 고려하여야 한다[21]. 지질강화제의 추가 사용과 약제의 변경(switch) 중 어떤 선택이 더 좋은지는 잘 알려져 있지 않다.

지방이영양증(lipodystrophy)

지방이영양증은 NRTI와 PI가 많이 연관된다[23]. 지방이영양증은 심혈관계 질환, 고질혈증과 연관되며 항레트로바이러스제 사용의 기간이 길수록 잘 발생한다[23,24]. 지방이영양증은 주로 얼굴과 사지의 지방위축(lipoatrophy)이 주된 문제로 나타나고 일부에서는 몸통과 목덜미 부분에 지방비대(lipohypertrophy)로 나타나기도 한다[24]. 이는 삶의 질(quality of life)의 저하 및 약제 순응도의 저하를 일으킬 수 있고 환자의 우울 등 정신적 문제를 야기할 수 있다[24]. 환자가 스스로 의학적 지식이 없어 인식하지 못할 수 있고 통증을 느끼지 않으므로 진료하는 의사가 이를 이야기하지 않으면 초기에는 잘 모를 수 있다. 지방이영양증은 정도를 1-4기(grade)로 나눈다[25]. 내과적인 치료는 효과적이지 않고 충전제(filler)의 사용이 미용적 목적과 심리적 장애를 줄이기 위해 사용될 수 있다. 본인의 피하지방이나 poly-L-lactic acid 등이 충전제로 사용되나 어떤 충전제가 효과적인지 잘 수행된 연구는 매우 부족하다[4,26]. 지방이영양증이 많이 진행된 상태에서 항레트로바이러스제의 변경은 효과가 적다고 생각된다. 1-2기에서 원인되는 약제의 변경이 이루어지는 것이 필요하다. 지방이영양증의 원인이 되는 항레트로바이러스제는 zidovudine 과 stavudine이 중요하였으나[4] 요즘은 그 사용이 매우 줄었다. Abacavir도 연관되는 것으로 보이며 PI도 위험 약제이다[4]. 약제들은 지방세포에 대한 미토콘드리아 독성과 연관되는 것으로 생각된다. 그러나 지방이영양증의 발생기전은

복잡하면서 다양한 인자가 관여되는 듯하다[26,27]. 최근의 약제들은 지방이영양증의 위험이 많이 낮은 것으로 보인다. NRTI에 의한 지방이영양증이 지속하는 경우 NRTI 제외 조합(NRTI sparing regimen)의 복합 치료를 고려해 볼 수 있겠다.

당뇨 및 인슐린 저항성

당뇨가 있는 HIV 환자는 당뇨를 악화시킬 수 있는 HIV 약물의 회피가 필요하며 PI의 회피가 필요하다[28]. 이는 PI가 인슐린 저항성을 유도하고 인슐린 분비를 감소시키기 때문이다[28]. 당뇨 환자에서 흔히 동반되는 신기능 장애가 동반되어 있는 경우 tenofovir 사용 환자에서 신기능의 장애가 더 잘 발생할 수 있다. Tenofovir 또는 이 성분이 포함된 복합제를 다른 약제로 교체해야 하는지를 추적 진료시 신사구체 여과율의 변화를 보면서 판단하여야 한다. 당뇨 교육 및 혈당 측정, 운동 요법 등에 대한 교육이 필요하다.

골 질환

HIV 환자의 골밀도는 비감염자에 비해 6.4배 감소되어 있고 골다공증은 3.7배 흔하다는 메타분석이 있다[29]. 골절도 60% 더 흔하다고 보고된다[30]. 비감염자에서 고려되는 골감소 및 골다공증의 위험 요소들 외에 HIV 치료제와 연관된 골감소의 위험도 생각해야 하며, 그 제제로는 PI와 tenofovir가 관계된다[29,31]. 50세 이상, 폐경 및 과거 골절(fragility fracture)의 병력이 있는 경우 dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 골밀도 검사의 시행이 권유된다[32]. T 점수가 2.5 이하이거나 골절이 있는 경우 bisphosphonate계 및 다른 골다공증 약물의 처방이 필요하다. 그 외 모든 HIV 감염자에서 골다공증의 위험 요소를 줄이는 금연, 운동 등의 요법도 교육이 권장된다

다[32]. 골절의 위험이 있는 경우 tenofovir와 PI를 피하는 것이 권유된다[32]. 골밀도 검사를 하기가 어려운 경우 FRAX 점수(<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>)를 사용하여 10년 내 골절 위험도를 측정해볼 수 있다. 한국인에 대한 항목도 있다. 그러나 이 점수체계는 제한된 유용성을 가진다고 생각되며[33] 국내의 경우 DXA 골밀도 검사를 직접 하는 것이 좋겠다. 골절 위험이 있는 환자(특히 고령자)에게는 낙상예방에 대한 교육이 필요하다[32].

신 질환

신 질환은 HIV 감염 자체에 의해 발생할 수 있고(예, HIV nephropathy) 또한 바이러스 간염과도 연관될 수 있지만 이는 드물다. 신기능 장애와 연관된 항레트로바이러스제는 tenofovir disoproxil fumarate (TDF), atazanavir/ritonavir, indinavir 등이다[22,34]. 임상에서 가장 흔히 접하는 신기능의 장애는 TDF의 사용과 더불어 발생하는 신기능의 이상이다[35,36]. 이는 TDF/emtricitabine 복합제가 가장 우선 추천되는 backbone 약제로 최근 수년 이상 사용되어 왔고 아직 추천 약제이기 때문이다. 2015년 미국에서 허가된 tenofovir alafenamide (TAF)는 TDF의 신기능 및 골 감소를 많이 줄이는 것이 명확히 보고되어 있다[37]. 국내에서도 조만간 사용될 수 있을 것으로 기대되며 TDF의 대부분이 TAF로 치환될 것으로 기대한다[38]. 최근 항레트로바이러스제의 booster로 사용되는 cobicistat는 혈청 크레아티닌의 증가가 관찰되지만 신독성은 아니며 신장에서 크레아티닌 배설에 필요한 MATE1 효소의 억제로 인한 검사실적 이상이다[22]. 약제 외에 일반인보다 흔한 빈도의 당뇨, 고혈압 등도 신기능의 저하에 매우 중요하므로 이에 대한 이해와 치료가 같이 이루어져야 한다. 치료 전 요 검사 및 혈청 크레아티닌 검사 후 최소 1년에 2회 추적 검사가 필요하다[34]. 단백뇨가 1+ 나오거나 사구체여과율이 60 mL/min 미만인 경우 추가적인 조사가 권장된다[34].

간 질환

HIV 환자는 간 기능 이상의 동반이 흔하고 이로 인한 사망도 비감염인에 비해 흔하다[12,39]. 이는 낮은 CD4+ 수일수록 흔하며 HIV 치료의 기간과는 관계되지 않는 것으로 보고된다[39]. 바이러스 간염, 알코올의존 등이 치료되거나 조절되는 것이 필요하며 간염의 발생을 우려해서 약제의 사용을

늦추면 안 된다. 도리어 빠른 치료가 도움이 된다고 생각된다[39]. HCV 감염의 동반은 사망률을 증가시킨다[40]. 특히 HIV 감염이 잘 치료되어 바이러스혈증이 조절되는 상황에서는 HCV 동반 감염이 비에이즈 합병증에 가장 크게 기여한다고 보고된다[41]. 최근 HCV에 대한 direct acting antiviral drug의 임상에서의 사용이 증가하고 있다. HCV를 가진 HIV 환자에서의 치료 반응은 HIV 비감염자에 비해 못하지 않다. 그러므로 이에 대한 적극적 치료를 환자와 상의하는 것이 필요하다[40].

정신 질환

HIV 환자들은 흔히 심리적인 ‘stigma(오명)’를 가지며 한국은 그 정도가 선진국에 비해 심하다. 낮은 사회경제적 상황(low socioeconomic state)이 흔하며 알코올중독이 흔하다. 알코올중독 및 정신 질환은 낮은 순응도의 위험이 된다. 우울(depression)과 불안 장애(anxiety)가 또한 흔하다. 우울에 대한 간이 선별 검사가 모든 환자에게 필요하고[42], 우울이 있는 경우 치료가 필요하며 이는 순응도 향상에 중요하다[43]. 약물의 부작용과 관련하여 efavirenz 사용시 수면 장애를 비롯한 정신적인 문제를 흔히 일으킨다[4,22]. HIV 연관 신경인지 장애(HIV-associated neurocognitive disorders)에 대한 스크리닝과 교정 가능한 요소의 발견이 환자의 순응도 향상을 위해 요구된다[44,45].

악성 종양(에이즈 지칭 질환 외)

HIV 환자의 비에이즈 연관 악성 종양의 위험으로 중요한 것은 흡연과 암을 유발할 수 있는 바이러스(HCV, B형 간염 바이러스, 인유두종바이러스) 감염이다[46]. HIV 치료는 큰 코호트 관찰 연구에서 HIV 연관 암과 비에이즈 연관 악성 종양의 빈도를 줄였다고 보고된다[47]. 항레트로바이러스의 노출과 그 기간은 암의 발생과 연관되지 않는 것으로 보인다[48]. 바이러스의 지속적 억제와 면역의 회복이 암의 발생을 줄이는데 중요하며 금연 등 전통적인 암 예방 수칙의 준수 및 주기적 검진 또한 중요하다.

성 기능 장애

HIV 환자는 성호르몬 장애가 흔하다[49]. 발기부전은 남

성에서 낮은 CD4+ 수에서 흔히 동반되며 항레트로바이러스제가 이에 대한 위험 요인이 되는 약제는 PI이다[50,51]. 흔히 간과되는 성 기능 장애는 환자에게 적극적 질문을 통한 파악과 남성의학에의 협의 진료가 필요하다.

결 론

심혈관계 질환, 지방이영양증, 당뇨, 골 질환, 신 질환, 간 질환, 정신 질환 및 에이즈 지칭 질환 외의 악성 종양, 성 기능 장애 등의 비에이즈 합병증은 HIV 환자의 사망에 에이즈 연관 사망보다 약 4배 정도 흔하다. 최근의 빠른 치료는 HIV 감염 자체와 주변인에 대한 예방 효과 외에도 비에이즈 합병증도 줄여준다. 비에이즈 합병증은 금연, 운동 등과 같은 생활습관의 변화가 필요하다. 사용하는 항레트로바이러스 약제가 위험 요소가 될 수 있다. 각 비에이즈 합병증에 대한 위험요소가 되는 항레트로바이러스를 알고 필요시 약제의 변경을 꾀하는 것이 필요하다. 최근 개발되어 사용되는 약제들은 비에이즈 합병증의 빈도는 줄어든 것이 많으나 그 관찰 기간이 짧아 장기 자료를 지켜볼 필요가 있다. HIV 환자의 비에이즈 합병증은 치료의 발전과 고령화와 더불어 더욱 중요하게 될 것이다.

중심 단어: HIV; 에이즈; 동반 질환; 고령화

REFERENCES

1. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011;53:1120-1126.
2. Marin B, Thiébaud R, Bucher HC, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:1743-1753.
3. Hsu DC, Sereti I. Serious non-AIDS events: therapeutic targets of immune activation and chronic inflammation in HIV infection. *Drugs* 2016;76:533-549.
4. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines 8.0 [Internet]. Brussels (BEL): European AIDS Clinical Society, c2016 [cited 2016 Apr 12]. Available from: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
5. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ* 2009; 338:a3172.
6. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:810-818.
7. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014;384:241-248.
8. Cresswell F, Fisher M. HIV and the ageing patient. *Medicine* 2013;41:456-460.
9. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69 Suppl 1:S4-S9.
10. Zhang S, van Sighem A, Kesselring A, et al. Risk of non-AIDS-defining events among HIV-infected patients not yet on antiretroviral therapy. *HIV Med* 2015;16:265-272.
11. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.
12. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis* 2008;47:542-553.
13. Okeke NL, Hicks CB, McKellar MS, Fowler VG Jr, Federspiel JJ. History of AIDS in HIV-infected patients is associated with higher in-hospital mortality following admission for acute myocardial infarction and stroke. *J Infect Dis* 2016 Mar 3 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw082>.
14. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis* 2010;51:435-447.
15. Nou E, Lo J, Hadigan C, Grinspoon SK. Pathophysiology and management of cardiovascular disease in patients with HIV. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 Feb 9 [Epub]. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00388-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00388-5).
16. Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7:218-230.
17. Nery MW, Martelli CM, Silveira EA, et al. Cardiovascular risk assessment: a comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD equations in HIV-infected persons. *Sci World J* 2013;2013:969281.
18. Okeke NL, Chin T, Clement M, Chow SC, Hicks CB. Coronary artery disease risk reduction in HIV-infected persons: a comparative analysis. *AIDS Care* 2016;28:475-482.
19. Petoumenos K, Reiss P, Ryom L, et al. Increased risk of cardiovascular disease (CVD) with age in HIV-positive men: a comparison of the D:A:D CVD risk equation and general population CVD risk equations. *HIV Med* 2014;15:595-603.
20. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
21. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the eval-

- uation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613-627.
22. AIDS info. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [Internet]. Rockville (US): AIDS info, c2016 [cited 2016 Apr 12]. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
 23. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48-62.
 24. Falutz J. Therapy insight: body-shape changes and metabolic complications associated with HIV and highly active antiretroviral therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:651-661.
 25. James J, Carruthers A, Carruthers J. HIV-associated facial lipoatrophy. *Dermatol Surg* 2002;28:979-986.
 26. Jagdeo J, Ho D, Lo A, Carruthers A. A systematic review of filler agents for aesthetic treatment of HIV facial lipoatrophy (FLA). *J Am Acad Dermatol* 2015;73:1040-1054.e14.
 27. Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed? *Drug Saf* 2000;23:57-76.
 28. Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Unnikrishnan A. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr* 2011;3:2.
 29. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006;20:2165-2174.
 30. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. health-care system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3499-3504.
 31. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010;24:2827-2833.
 32. McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010;51:937-946.
 33. Yin MT, Falutz J. How to predict the risk of fracture in HIV? *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:261-267.
 34. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40:1559-1585.
 35. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization, c2016. [cited 2016 Apr 12]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf.
 36. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2012;12:234.
 37. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385:2606-2615.
 38. Antela A, Aguiar C, Compston J, et al. The role of tenofovir alafenamide in future HIV management. *HIV Med* 2016;17 Suppl 2:4-16.
 39. Towner WJ, Xu L, Leyden WA, et al. The effect of HIV infection, immunodeficiency, and antiretroviral therapy on the risk of hepatic dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60:321-327.
 40. AASLD/IDSA/IAS-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [Internet]. Alexandria (US): AASLD/IDSA/IAS-USA, c2016 [cited 2016 Apr 12]. Available from: <http://www.hcvguidelines.org>.
 41. Dominguez-Molina B, Leon A, Rodriguez C, et al. Analysis of non-AIDS-defining events in HIV controllers. *Clin Infect Dis* 2016;62:1304-1309.
 42. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58:181-187.
 43. Sin NL, DiMatteo MR. Depression treatment enhances adherence to antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Ann Behav Med* 2014;47:259-269.
 44. Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *AIDS* 2013;27:2385-2401.
 45. Skinner S, Adewale AJ, DeBlock L, Gill MJ, Power C. Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009;10:246-252.
 46. Park LS, Hernández-Ramírez RU, Silverberg MJ, Crothers K, Dubrow R. Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a meta-analysis. *AIDS* 2016;30:273-291.
 47. Park LS, Tate JP, Sigel K, et al. Time trends in cancer incidence in persons living with HIV/AIDS in the antiretroviral therapy era: 1997-2012. *AIDS* 2016 Apr 8 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001112>.
 48. Chao C, Leyden WA, Xu L, et al. Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS* 2012;26:2223-2231.

49. Tripathy SK, Agrawala RK, Baliarsingha AK. Endocrine alterations in HIV-infected patients. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19:143-147.
50. Zona S, Guaraldi G, Luzi K, et al. Erectile dysfunction is more common in young to middle-aged HIV-infected men than in HIV-uninfected men. *J Sex Med* 2012;9:1923-1930.
51. Collazos J. Sexual dysfunction in the highly active anti-retroviral therapy era. *AIDS Rev* 2007;9:237-245.