

Relación entre gammaglutamil-transferasa y rigidez arterial en pacientes con infección por VIH

Martínez-Ayala Pedro, Alanis-Sánchez Guillermo Adrián, González-Hernández Luz Alicia, Andrade-Villanueva Jaime Federico, Ramos-Becerra Carlos, Ibarra-Jiménez Ruth Lisbeth, Félix-Castro Manuel Andrey, Soria-Rodríguez Raúl, Ponce-Orozco Octavio, Cardona-Müller David, Cardona-Muñoz Ernesto Germán, Loza-Salazar Aldo Daniel, González-Peña Diego Francisco, Serrano-Suárez Nicolás.

Autor para correspondencia

Pedro Martínez Ayala. Unidad de VIH, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Domicilio: Coronel Calderón 777, Colonia El Retiro, C.P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: pedro.martinez@cucs.udg.mx

Palabras clave: arteriosclerosis, cardiovascular, rigidez arterial, SIDA, VIH.
Keywords: AIDS, arterial stiffness, arteriosclerosis, cardiovascular, HIV.



Relación entre gammaglutamil-transferasa y rigidez arterial en pacientes con infección por VIH

Martínez-Ayala P^a, Alanis-Sánchez GA^b, González-Hernández LA^o, Andrade-Villanueva JF^o, Ramos-Becerra C^b, Ibarra-Jiménez RL^o, Félix-Castro MA^o, Soria-Rodríguez R^o, Ponce-Orozco O^o, Cardona-Müller D^b, Cardona-Muñoz EG^b, Loza-Salazar AD^o, González-Peña DF^o, Serrano-Suárez N^o.

Resumen

Introducción

Con la terapia antirretroviral moderna, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, la esperanza de vida en individuos infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es similar al de la población general. Debido a esto, la enfermedad cardiovascular (ECV) en VIH, además de tener una mayor incidencia, es también la principal causa de mortalidad en infectados que reciben terapia antirretroviral (TARV). Sin embargo, no está claro el grado en el que el estado inflamatorio asociado y los posibles efectos adversos de la TARV contribuyen a este elevado riesgo cardiovascular (CV). Por esta razón, la identificación de cambios subclínicos en el sistema cardiovascular, como la rigidez arterial, es importante para una correcta evaluación del riesgo CV en individuos con VIH de reciente diagnóstico. La velocidad de onda de pulso carótido-femoral (VOPcf) es un marcador de riesgo CV independiente y el estándar de oro para evaluar la rigidez arterial. Por lo cual, el objetivo del presente estudio fue el de evaluar la asociación entre factores de riesgo CV tradicionales, estado inmunológico, carga viral, función hepática y renal con la VOPcf en individuos con VIH sin tratamiento (*naïve*).

Material y Métodos

Se trata de un estudio transversal en individuos con VIH *naïve* a tratamiento. Evaluamos la VOPcf por medio de tonometría de aplanación como marcador de rigidez arterial. Así mismo, analizamos las asociaciones con carga viral (número de copias virales/mL), estado inmunológico (linfocitos T CD4+ y CD8+), lípidos séricos (colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad), proteína C reactiva (PCR) y función renal (creatinina sérica y depuración de creatinina calculada) y hepática (albúmina, gamma-glutamyl transferasa, aspartato aminotransferasa y alanina transaminasa).

Resultados

Cincuenta y un individuos (90.2% masculinos) fueron incluidos en el estudio. La media de edad fue de 33±10 años, con una prevalencia de tabaquismo de 70.5%. Así también, los individuos presentaron una prevalencia de lipoproteína de alta densidad (HDL) <40 mg/dl de 79.5%. Encontramos una asociación positiva entre gamma glutamil transferasa ($\rho=0.399$, $p<0.01$) con la VOPcf. Sin embargo, no se observaron asociaciones entre los factores de riesgo tradicionales, tabaquismo, función renal, lípidos séricos, estado inmunológico, carga viral o PCR con la rigidez arterial.

Discusión

Los individuos con VIH *naïve* a tratamiento presentaron una asociación entre rigidez arterial y GGT, un contribuyente del estrés oxidativo. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, así como los parámetros de carga viral, estado inmunológico, tabaquismo, función renal y hepática no se asociaron con la rigidez arterial.

Palabras clave: arteriosclerosis, cardiovascular, rigidez arterial, SIDA, VIH.

a. Unidad de VIH, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

b. Laboratorio de Mecánica Vascular. Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS). Guadalajara, Jalisco, México.

Autor para correspondencia

Pedro Martínez Ayala. Unidad de VIH, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Domicilio: Coronel Calderón 777, Colonia El Retiro, C.P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Contacto al correo electrónico: pedro.martinez@cucs.udg.mx

The relationship of gamma-glutamyltransferase to arterial stiffness in HIV patients

Abstract

Introduction.

With modern antiretroviral therapy, early diagnosis and treatment, life expectancy of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects is similar to that of the general population. As a result, cardiovascular disease (CVD) in HIV, besides having a higher incidence, is also the most common cause of death among subjects receiving antiretroviral therapy. However, it is not clear to which degree the associated inflammatory state and the adverse effects of antiretroviral therapy contribute to this higher risk of CVD. For this reason, identification of subclinical changes in the CV system, such as arterial stiffness, is important for a correct cardiovascular risk evaluation in newly diagnosed HIV individuals. Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) is an independent biomarker of CVD and is considered the gold standard to assess arterial stiffness. For this reason, the aim of the present study was to evaluate the association of traditional cardiovascular risk factors, immunological state, viral load, hepatic and renal function with cfPWV in HIV individuals without treatment (naïve).

Material and Methods.

We conducted a cross-sectional study in HIV naïve patients. We measured cfPWV by aplanation tonometry as marker of arterial stiffness. Likewise, we assessed the associations between viral load (number of viral copies), immunological state (T CD4 and CD8 lymphocytes), serum lipids (total cholesterol, triglycerides, and low and high density lipoproteins), C-reactive protein (PCR), and kidney (serum creatinine and creatinine clearance) and liver function (albumin, gamma-glutamyltransferase, aspartate aminotransferase and alanine transaminase).

Results.

Fifty-one individuals (90.2% males) were included in the study. Mean age was 33 ± 10 years old with a smoking prevalence of 70.5%. Additionally, individuals had a prevalence of high density lipoprotein below 40 mg/dl of 79.5%. We found a positive association between gamma-glutamyl transferase and cfPWV ($\rho=0.399$, $p<0.01$). However, we did not observe any associations between the rest of the parameters of kidney function, serum lipids, immunological state, viral load or PCR with arterial stiffness.

Discussion.

Individuals HIV treatment naïve exhibited an association between arterial stiffness and GGT, a contributor of oxidative stress. The traditional risk factors, together with parameters of viral load, immunological state, smoking habits, liver and renal function were not associated with arterial stiffness.

Key Words: AIDS, arterial stiffness, arteriosclerosis, cardiovascular, HIV.

Introducción

Debido a la terapia antirretroviral actual, el diagnóstico temprano de pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y su tratamiento oportuno, la expectativa de vida de los individuos con infección por VIH no difiere significativamente respecto a la población general¹. Como resultado, gran parte de las condiciones médicas relacionadas a la edad son comunes en esta población, por consiguiente, la enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte en pacientes con VIH que están bajo tratamiento antirretroviral². La identificación de cambios subclínicos en el sistema cardiovascular, incluyendo disfunción endotelial y el incremento en la rigidez arterial, son de suma importancia para la prevención y predicción de eventos cardiovasculares. Estudios previos han mostrado que la rigidez arterial es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares y que está asociada con mortalidad por todas las causas³.

La infección crónica por VIH es considerada un estado de inflamación persistente, el cual juega un rol importante en el envejecimiento vascular acelerado y el desarrollo de

condiciones como la enfermedad cardiovascular. En pacientes infectados por VIH, existe evidencia basada en estudios epidemiológicos que demuestra un riesgo incrementado de infarto al miocardio y evento vascular cerebral, el cual persiste aún después de ajustar por factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular^{4,5}. Lo anterior sugiere la existencia de otros factores, como la activación inmune y el estrés oxidativo, que contribuyen a los ya conocidos factores de riesgo tradicionales.

Los primeros estudios sobre rigidez arterial en pacientes con VIH revelaron una mayor rigidez arterial en pacientes con VIH respecto a sus controles. No obstante, la mayor parte de estos estudios fueron con muestras pequeñas en individuos con una mayor evolución de la enfermedad y con terapia antirretroviral establecida⁶⁻¹⁰. Para establecer el impacto de los factores asociados a VIH en la vasculatura, se necesitan estudios a gran escala que controlen cofactores como el tabaquismo, tiempo de evolución, presencia de enfermedades cardiovasculares y tipo de terapia antirretroviral. El objetivo de nuestro estudio fue establecer asociaciones entre rigidez arterial en pacientes con infección por VIH sin tratamiento

previo con marcadores de inflamación sérica, parámetros inmunológicos y metabólicos.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal en los pacientes de la Unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara. El estudio fue realizado de abril 2015 a diciembre 2017. Los criterios de inclusión incluían: a) pacientes con infección por VIH *naïve* a tratamiento mayores de 18 años, b) Ausencia de enfermedades reumatológicas, neoplásicas, así como infecciones oportunistas que se asociaran con un estado inflamatorio agregado a la infección por VIH *per se*. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Local de Investigación del Antiguo Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, además de realizarse de acuerdo a la última enmienda de la Declaración de Helsinki.

Características demográficas

Se evaluó la presencia de comorbilidades por medio de exploración física completa e interrogatorio por medio de personal de salud calificado. El peso y la altura se evaluaron con una báscula calibrada con ropa ligera y sin zapatos. El índice tabáquico se cuantificó como números de cigarrillos fumados al día, multiplicado por años durante los cuales se fumó y dividido entre 20. Tanto la exploración física como la evaluación de parámetros vasculares y serológicos se realizaron el mismo día.

Análisis bioquímico

Se realizó la toma de una muestra de sangre venosa, posterior a un ayuno de 8 horas, obtenida de la vena antecubital. Se determinó química sanguínea para evaluar función hepática (albúmina, aspartato aminotransferasa, alanina transaminasa, gamma glutamil transferasa), proteína C reactiva y perfil de lípidos que incluía colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL), por método de colorimetría con el equipo Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, USA). El conteo de linfocitos T CD4+ y T CD8+ se realizó por citometría de flujo con el equipo FACScalibur System (Beckton Dickinson, San Jose, CA). La cuantificación la carga viral de VIH-1, fue por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con el equipo COBAS Ampli-Prep/Cobas TaqMan (CA/CTM, Roche Diagnostics, Meylan, Francia). Las pruebas sanguíneas se realizaron en el laboratorio de análisis bioquímico del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Rigidez arterial

La medición de la rigidez arterial se realizó por medio de tonometría de aplanación (PulsePen, Diatechne, Milan, Italy). Las mediciones se realizaron por un investigador único entrenado, en un cuarto con temperatura controlada a 22° C. Previo a la medición, los pacientes tuvieron 15 minutos de reposo en posición supina para lograr estabilización hemodinámica. Se les instruyó a los participantes abstenerse de fumar, consumir bebidas alcohólicas o con cafeína 24

horas previas a la evaluación. Se realizaron dos mediciones consecutivas y se utilizó el promedio cuando la diferencia era menor a 0.5 m/s. De lo contrario, se realizó una tercera medición y se tomó la mediana para el análisis¹¹.

Análisis estadístico

Se reportan medias, desviación estándar y rangos para las variables numéricas y proporciones para las frecuencias de variables categóricas. Previo al análisis inferencial se evaluó la normalidad de distribución de los datos con la prueba Shapiro-Wilk. La correlación entre la rigidez arterial y las variables independientes se utilizó la Rho de Spearman o coeficiente de correlación de Pearson según su distribución. Se empleó el software SPSS versión 21 (SPSS v22, Chicago, IL, USA) para el análisis estadístico y GraphPad Prism (GraphPad Software, CA, USA) para la representación gráfica. Se consideró un nivel <0.05 a dos colas, como estadísticamente significativo.

Resultados

Se analizaron 51 individuos (90.2% masculinos) con infección por VIH *naïve* a TARV con una edad media de 33.3±10 años. Los individuos presentaron una incidencia de tabaquismo 70.5%, solo dos sujetos (4.4%) con diagnóstico de diabetes e hipertensión arterial. El promedio de los niveles de presión arterial braquial se encontraron dentro del rango normal (Tabla 1). En cuanto a la dislipidemia, la prevalencia de HDL bajo fue de 79.5%, LDL elevado en 4.5% y colesterol total elevado en 4.5% de los individuos. Se observaron niveles de hemoglobina, hematocrito y función renal dentro de parámetros fisiológicos. Se encontró además, una prevalencia de niveles de linfocitos T CD4+ <200 de 20.5% y una carga viral > 50,000 copias en el 59.1% (Tabla 2).

En el análisis bivariado, no se encontró asociación entre el perfil lipídico, tabaquismo, función renal o estado inmunológico con la VOPcf (Tabla 3). Sin embargo, entre los parámetros de función hepática, la GGT (rho=0.399; p<0.01) se correlacionó con la VOPcf (Figura 1).

Discusión

La evidencia existente señala que la población que vive con VIH, especialmente los que están en terapia antirretroviral, tienen un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular, comparado con personas no infectadas de la misma edad¹²⁻¹⁴. Se ha encontrado además, una gran proporción de isquemia miocárdica asintomática en adultos infectados con VIH, en pacientes con y sin terapia antirretroviral¹⁵. De forma interesante, la interrupción del tratamiento antirretroviral se asocia asoció con un incremento del riesgo cardiovascular a corto plazo, como se demostró en el estudio “*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*” (SMART, por sus siglas en inglés), resaltando la complicada naturaleza de los mecanismos involucrados en el riesgo cardiovascular en esta población¹⁶. En el presente estudio, con pacientes jóvenes de reciente diagnóstico de VIH, la rigidez arterial se asoció con una elevación de la GGT, el cual es un pro-oxidante del espacio extracelular, mas no con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

Tabla 1. Datos demográficos y rigidez arterial en individuos con VIH

	n= 51
Edad (años)	33 (18-58)
Sexo (H/M)	39/5
IMC (kg/m ²)	23 (16.3-32.7)
Tabaquismo	31 (70.5 %)
Diabetes Mellitus	2 (4.4%)
Hipertensión	2 (4.4%)
PAS (mmHg)	116.4 (92-140)
PAD (mmHg)	64.8 (49-97)
PAM (mmHg)	81 (67-101)
VOPcf (m/s)	7.4 (5.1-12.7)

Valores presentados en frecuencia (%) y mediana (rango) de acuerdo al tipo de variable.
Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; VOPcf, velocidad de onda de pulso carótido-femoral.

La GGT es una enzima localizada en la superficie externa de la membrana celular de múltiples tipos celulares, a excepción de los eritrocitos¹⁷, que contribuye a mantener las concentraciones de glutatión citoplásmico el cual ayuda a la defensa celular contra el estrés oxidativo. Sin embargo, en el espacio extracelular la GGT es la responsable del catabolismo del glutatión, y por ende, un pro-oxidante del espacio extracelular, vía la reducción de Fe₃⁺ a su forma bivalente y liberación de radicales reactivos de oxígeno. La liberación de estos radicales de O₂, producen oxidación de las partículas LDL en el espacio extracelular¹⁸⁻²⁰, disfunción endotelial, estimulación de la adhesión de monocitos y apoptosis en la pared vascular²¹. Varios estudios han identificado a la GGT como un marcador de riesgo para ECV, incidencia y mortalidad relacionada a cáncer^{18,22,23}. Kim y cols., encontraron en su estudio, con el puntaje de Framingham, que el riesgo a 10 años se correlacionó significativamente con los niveles de GGT, ajustando la edad, sexo, consumo de alcohol y otros factores conocidos de riesgo cardiovascular²². Así mismo, Ruttman y cols., encontraron una asociación lineal entre el nivel de GGT y el incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. En su estudio, reportaron que los hombres con niveles de GGT entre 42-55 U/L exhibían un incremento del 39% en el riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁸, que fue el rango promedio encontrado en nuestro grupo de estudio. De manera similar, los niveles > 36 U/L se asociaron con un incremento del 51% de eventos cardiovasculares fatales, siendo los hombres los que presentaron una mayor mortalidad (61%), comparado con las mujeres (16%).

Respecto a la relación entre la rigidez arterial y los niveles de GGT en pacientes con VIH, nuestros resultados

Tabla 2. Perfil lipídico, biometría hemática, función renal y hepática de los individuos con VIH

	n= 51
<i>Riesgo cardiovascular</i>	
Colesterol total (mg/dL)	151 (93-258)
HDL-c (mg/dL)	34.5 (18-81)
LDL-c (mg/dL)	90.6 (49-183)
Triglicéridos (mg/dL)	140 (43-324)
PCR (mg/dL)	4.9 (0.2-46.5)
<i>Conteo celular</i>	
Hb (g/L)	14.6 (10.3-17.9)
Hematocrito (%)	44.4 (30-55)
<i>Función renal</i>	
CrS (mg/dL)	0.86 (0.5- 1.39)
TFGe (ml/min/1.73m ²)	94.4 (46-140.6)
<i>Función hepática</i>	
AST (UI/L)	29.7 (11-72)
ALT (UI/L)	32.7 (8-130)
GGT (UI/L)	44.3 (9-250)
Albúmina (mg/dL)	4.1 (2.8-5.1)
<i>Estado inmunológico</i>	
CD4+ (cél/mcL)	428 (39-1233)
Carga viral (cél/mcL)	185,537 (1,173-2'790,000)
CD8+ totales (cél/mcL)	1,204 (351-3,529)
Razón CD4/CD8	0.39 (0.07-1.10)

Valores presentados con mediana (rango)

Abreviaturas: HDL-c, lipoproteínas de alta densidad; LDL-c, lipoproteínas de baja densidad; PCR, proteína C-reactiva; Hb, hemoglobina; CrS, creatinina; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada con la fórmula CKD-EPI; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina transaminasa; GGT, gamma glutamil-transferasa; CD4+, linfocitos T CD4+; CD8+, linfocitos T CD8+.

concuerdan con los reportados por Schillaci y cols.⁹ En su estudio encontraron una asociación directa, entre la VOPcf y los niveles séricos de GGT. Siendo la edad, la presión arterial media y los niveles de GGT los predictores independientes de la VOPcf. De manera similar, varios estudios en poblaciones sin VIH, han demostrado la asociación con rigidez arterial y niveles de GGT^{23,24}.

Tabla 3. Correlación bivariada entre VOPcf con parámetros de riesgo cardiovascular, función renal, hepática y estado inmunológico

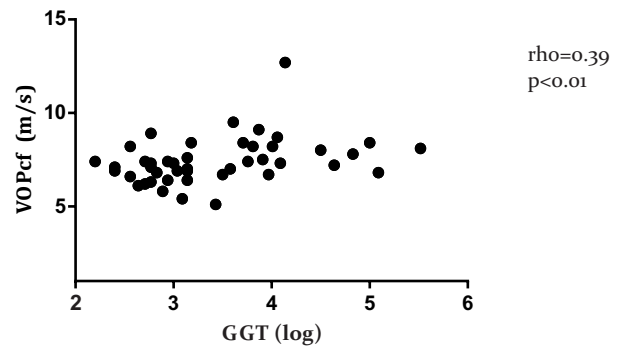
	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>Riesgo cardiovascular</i>		
Colesterol total	0.132	0.37†
HDL-c	0.181	0.24†
LDL-c	0.105	0.49*
Triglicéridos	-0.018	0.90†
PCR	0.158	0.30*
<i>Tabaquismo</i>		
Índice tabáquico	-0.139	0.47*
No. De cigarrillos/día	-0.249	0.18*
Años fumando	0.133	0.49*
<i>Función renal</i>		
CrS	-0.134	0.35†
TFGe	-0.084	0.58†
<i>Función hepática</i>		
AST	0.134	0.38*
ALT	0.168	0.26*
GGT	0.399	<0.01*
Albúmina	-0.097	0.53†
<i>Estado inmunológico</i>		
CD4+	-0.233	0.12†
CD8+ totales	-0.067	0.66*
Razón CD4/CD8	-0.221	0.15*
Carga viral	-0.064	0.67*

†Coeficiente de correlación de Pearson

*Rho de Spearman

Abreviaturas: HDL-c, lipoproteínas de alta densidad; LDL-c, lipoproteínas de baja densidad; PCR, proteína C-reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular; Cr, creatina; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada con la fórmula CKD-EPI; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina transaminasa; GGT, gamma glutamil-transferasa; CD4+, linfocitos T CD4+; CD8+, linfocitos T CD8+.

La evidencia que proviene de estudios epidemiológicos fuertemente apoya una relación directa entre GGT elevada y riesgo de un evento cardiovascular. Sin embargo, la adición de la GGT a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales

**Figura 1.** Correlación bivariada GGT y VOPcf en individuos VIH+.

no mejora los modelos predictores de eventos cardiovasculares²⁵⁻²⁷. Es necesario establecer los factores causales de este riesgo cardiovascular incrementado, para así iniciar medidas preventivas oportunas en nuestra población relativamente joven y evitar la gran carga de ECV observada en países desarrollados.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio realizado en población mexicana que explora la rigidez arterial en pacientes infectados por VIH. Es de suma importancia tener predictores de ECV en población mexicana, ya que se ha demostrado que el fenotipo vascular hispano difiere de las poblaciones caucásicas²⁸, de donde deriva la mayor parte de la evidencia correspondiente a los factores de riesgo tradicionales y de rigidez arterial con la ECV²⁹. Al explorar el grupo de pacientes *naïve* a tratamiento, nos permite excluir al tratamiento antirretroviral como una de las causas involucradas en el incremento en el riesgo cardiovascular propio de esta población, quedando como potenciales explicaciones los factores de riesgo tradicionales y el VIH *per se* como las etiologías principales.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio incluyen, la imposibilidad de establecer una asociación causal debido a su naturaleza observacional, por lo que se necesitan estudios prospectivos a gran escala para clarificar los factores de riesgo asociados en esta población. Además, no se contaron con marcadores de disfunción endotelial, ni marcadores inflamatorios que previamente han predicho riesgo de eventos cardiovasculares como la proteína C reactiva ultrasensible³⁰.

Conclusión

En pacientes con reciente diagnóstico de VIH *naïve* a tratamiento, se observó una asociación positiva entre los niveles séricos de GGT y la rigidez arterial, más no con factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Sugiriendo el incremento del estrés oxidativo como uno de los mecanismos relacionados con el deterioro de la función vascular en pacientes jóvenes con VIH.

Financiamiento y conflicto de interés

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Lewden C, Chêne G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007;46(1):72-7.
- Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Annals of internal medicine*. 2006;145(6):397-406.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318-27.
- Freiberg M, Chang C, Kuller L, Skanderson M, Lowy E, Kraemer K, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013; 173: 614-22.
- Anne-Lise P, Chang C-CH, So-Armah KA, Butt AA, Leaf DA, Budoff M, et al. Human immunodeficiency virus infection, cardiovascular risk factor profile and risk for acute myocardial infarction. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2015;68(2):209.
- Papita A, Albu A, Fodor D, Itu C, Cârstina D. Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in HIV infected patients. *Medical ultrasonography*. 2011;13(2):127.
- van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, Joven J, op't Roodt J, Rabelink TJ, et al. Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1117-23.
- Schillaci G, De Socio GV, Pirro M, Savarese G, Mannarino MR, Baldelli F, et al. Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(11):2381-5.
- Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, Mannarino MR, Helou J, Pirro M, et al. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension*. 2008;52(2):308-13.
- Seaberg EC, Benning L, Sharrett AR, Lazar JM, Hodis HN, Mack WJ, et al. Association between human immunodeficiency virus infection and stiffness of the common carotid artery. *Stroke*. 2010;41(10):2163-70.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank J, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension*. 2012;30(3):445-8.
- Friis-Møller N, Sabin C, Weber R, El-Sadr W, Reiss P, Thiebaut R, et al. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs for the D: A: D Study Group. *New England Journal of Medicine*. 2003.
- Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2003;33(4):506-12.
- Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(8):702-10.
- Carr A, Grund B, Neuhaus J, El-Sadr WM, Grandits G, Gibert C, et al. Asymptomatic myocardial ischaemia in HIV-infected adults. *Aids*. 2008;22(2):257-67.
- Group SfmOATS. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(22):2283-96.
- Castellano I, Merlino A. γ -Glutamyltranspeptidases: sequence, structure, biochemical properties, and biotechnological applications. *Cellular and molecular life sciences*. 2012;69(20):3381-94.
- Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. γ -Glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163 944 Austrian adults. *Circulation*. 2005;112(14):2130-7.
- Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, Tongiani R, De DC, Mezzetti A, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation—a potential mechanism in atherosclerosis. *Journal of investigative medicine*. 1999;47(3):151-60.
- Frey A, Meckelein B, Weiler-güttler H, Möckel B, Flach R, Gassen Hg. Pericytes of the brain microvasculature express γ glutamyl transpeptidase. *The FEBS Journal*. 1991;202(2):421-9.
- Go Y-M, Jones DP. Intracellular proatherogenic events and cell adhesion modulated by extracellular thiol/disulfide redox state. *Circulation*. 2005;111(22):2973-80.
- Kim K-N, Kim K-M, Lee D-J, Joo N-S. Serum gamma-glutamyltransferase concentration correlates with Framingham risk score in Koreans. *Journal of Korean medical science*. 2011;26(10):1305-9.
- Zhu C, Xiong Z, Zheng Z, Chen Y, Qian X, Chen X. Association of serum gamma-glutamyltransferase with arterial stiffness in established coronary artery disease. *Angiology*. 2013;64(1):15-20.
- Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E, Horikawa N, Sato T, Gong Y, et al. The relationship of gamma-glutamyltransferase to C-reactive protein and arterial stiffness. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008;18(3):211-9.
- Ndrepepa G, Braun S, Schunkert H, Laugwitz K-L, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and prognosis in patients with coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*. 2016;452:155-60.
- Kengne AP, Czernichow S, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Gamma-glutamyltransferase and risk of cardiovascular disease mortality in people with and without diabetes: pooling of three British Health Surveys. *Journal of hepatology*. 2012;57(5):1083-9.
- Kunutsor SK, Bakker SJ, Kootstra-Ros JE, Gansevoort RT, Dullaart RP. Circulating gamma glutamyltransferase and prediction of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):356-64.
- Markert MS, Della-Morte D, Cabral D, Roberts EL, Gardener H, Dong C, et al. Ethnic differences in carotid artery diameter and stiffness: the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):827-32.
- Salinas CAA, Pérez FJG, Garber IL, Chávez CV, Méndez ÓP, Romero CP. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Endocrinología. *Revista de Endocrinología y nutrición*. 2004;12(1):7-41.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein J, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195.