

Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral

Documento de Consenso de GESIDA y del Plan Nacional sobre el Sida

Esteban Martínez^a, Consuelo Fernández-Miranda^b, Ignacio Conget^a, Santiago Moreno^c, Juan Miguel Santamaría^d, Vicente Boix^e, David Dalmau^f, Agustín Muñoz-Sanz^g, Joan Romeu^h, Pere Domingoⁱ, Celia Miralles^j, Rosa Polo^k, Pompeyo Vicianá^l y Luis Guerra^m

^aHospital Clínic. Barcelona. ^bHospital 12 de Octubre. Madrid. ^cHospital Ramón y Cajal. Madrid.

^dHospital de Basurto. Bilbao. ^eHospital General Universitario. Alicante.

^fMútua de Terrassa. Terrassa (Barcelona). ^gHospital Infanta Cristina. Badajoz.

^hHospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ⁱHospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

^jComplejo Hospitalario Xeral Cies. Vigo (Pontevedra). ^kInstituto Carlos III. Madrid.

^lHospital Virgen del Rocío. Sevilla. ^mPlan Nacional sobre el Sida. Madrid.

Las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal constituyen uno de los principales problemas de salud que pueden presentar las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que reciben tratamiento antirretroviral. Las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal se encuentran con frecuencia asociadas, aunque no siempre. La etiopatogenia de estas alteraciones parece multifactorial. El tratamiento antirretroviral, probablemente con efectos diferenciales de cada familia, es una condición necesaria pero no suficiente para explicar este problema. Además del tratamiento antirretroviral podrían desempeñar un papel la propia infección por el VIH y otros factores dependientes del huésped, como la dieta, los hábitos de vida y físicos o la predisposición genética. Las alteraciones metabólicas pueden incrementar el riesgo cardiovascular en el futuro. La alteración de la distribución de la grasa corporal puede afectar

de forma grave a la calidad de vida de los pacientes que la sufren. El diagnóstico y la monitorización de las alteraciones metabólicas no resulta complicado, ya que existen rangos de referencia y medidas terapéuticas para la población general que podrían adaptarse para su uso en la población infectada por el VIH mientras no exista más información. Sin embargo, no conocemos bien las posibles diferencias fisiopatológicas de las alteraciones metabólicas respecto a las de la población general y existe el riesgo de que se produzcan eventuales interacciones entre los fármacos utilizados para las alteraciones metabólicas y los antirretrovirales. El diagnóstico de las alteraciones de la grasa corporal es clínico. No existen métodos objetivos de medida o rangos de referencia para poder cuantificar las alteraciones de la grasa corporal. Tampoco se conoce cómo se pueden prevenir o tratar de forma adecuada las alteraciones de la grasa corporal. Se han descrito diversos tratamientos consistentes en medidas no farmacológicas, cambios de medicación antirretroviral y uso de fármacos con efectos metabólicos. Cada una de estas medidas tiene a lo

sumo un efecto parcial y algunas de ellas no están exentas de riesgos. Por ello, la mejor actitud en la actualidad para tratar las alteraciones metabólicas y de la grasa corporal en pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral consiste en utilizar la información disponible de una forma juiciosa e individualizada.

Palabras clave: Dislipemia. Diabetes. Lipodistrofia. Infección por VIH.

Introducción

Fuera del contexto de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la lipodistrofia es una entidad muy rara que se asocia a defectos genéticos o a alteraciones inmunológicas^{1,2}. Coincidiendo con la introducción de los inhibidores de proteasa en el tratamiento rutinario de los pacientes infectados por el VIH, comenzaron a describirse casos de pacientes con alteración de la grasa corporal y alteraciones metabólicas³. Aunque estas descripciones recibieron el nombre de lipodistrofia, este término resulta inespecífico y confuso. Las alteraciones metabólicas y morfológicas suelen coexistir en los pacientes infectados por el VIH, aunque se desconoce hasta qué punto están interrelacionadas, ya que no necesariamente aparecen juntas^{4,5}.

Las alteraciones de la distribución de la grasa corporal comportaban un aumento de la grasa del tronco (intraabdominal, dorsocervical y mamaria) y una disminución de la grasa subcutánea que era más evidente en la cara y en las extremidades. Las alteraciones metabólicas consistían en hipertrigliceridemia con o sin hipercolesterolemia y resistencia a la insulina con o sin diabetes mellitus. Recientemente también se han descrito alteraciones en las hormonas provenientes del tejido adiposo leptina y adiponectina⁶. La leptina se correlaciona con la cantidad de grasa, mientras que la adiponectina se correlaciona con la alteración en la distribución de la grasa corporal. Aunque se han detectado alteraciones metabólicas óseas en personas infectadas por el VIH con alteraciones de la grasa corporal^{7,8}, en la actualidad se desconoce si esta asociación es casual o no.

Factores de riesgo

Las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal fueron descritas en pacientes tratados con inhibidores de proteasa

poco después de la introducción de estos fármacos en la rutina clínica^{3,9,10}. Además se ha demostrado que los inhibidores de proteasa pueden inducir alteraciones metabólicas similares en personas sanas¹¹⁻¹⁴. Por todo ello estos problemas fueron atribuidos exclusivamente a los inhibidores de proteasa en un primer momento¹⁵⁻¹⁷. En la actualidad sabemos que las alteraciones de la grasa corporal pueden afectar también a personas infectadas por el VIH que han recibido exclusivamente análogos de nucleósidos¹⁸ o en combinación con un no análogo¹⁹, aunque la inclusión de los inhibidores de proteasa en el régimen antirretroviral aumenta el riesgo y acelera la progresión de la lipodistrofia^{20,21}. Sin embargo, no todo paciente infectado por el VIH tratado con una determinada combinación de fármacos antirretrovirales desarrolla cambios de la grasa corporal después de un período de tiempo similar. Por tanto, el tratamiento antirretroviral prolongado (probablemente con efectos diferenciales dependiendo del tipo de fármacos antirretrovirales utilizado) es necesario pero no suficiente para que se produzcan alteraciones de la grasa corporal en los pacientes infectados por el VIH. Todos estos datos sugieren que, además del tratamiento antirretroviral, deben existir otros factores de riesgo no farmacológicos²². Se ha sugerido que la recuperación inmunológica podría desempeñar un papel ya que, paradójicamente, los pacientes con alteraciones de la grasa corporal suelen tener unos resultados inmunológicos y virológicos mejores que los pacientes sin cambios corporales²³⁻²⁶. Sin embargo, este hecho puede ser más indicativo de una mayor exposición a los fármacos antirretrovirales²⁷ que de un factor de riesgo independiente, ya que las alteraciones de la grasa corporal también se han documentado en pacientes primoinfectados por el VIH que han recibido tratamiento antirretroviral²⁸⁻³¹, una situación caracterizada por una relativa preservación de la cifra y de la función de las células CD4. Se han identificado algunos factores de riesgo dependientes del huésped, como el incremento de edad o el sexo femenino²⁷. Estos factores podrían estar directamente implicados o podrían ser marcadores de otros aún no descubiertos. Factores genéticos, ambientales (como la dieta o el ejercicio físico) u otros factores dependientes del huésped podrían razonablemente ejercer una influencia sobre el riesgo de alteraciones de la grasa corporal en un paciente infectado por el VIH que recibe tra-

tamiento antirretroviral, aunque estos aspectos han sido poco estudiados⁵²⁻⁵⁴. Con todos estos datos podemos concluir que la patogenia de las alteraciones de la grasa corporal parece ser multifactorial.

Las alteraciones de la distribución de la grasa corporal no habían sido reconocidas antes del uso rutinario del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), aunque un estudio que analizó datos de la época previa al TARGA constató la presencia de cambios de la grasa corporal en pacientes infectados por el VIH que no presentaban emaciación²⁵. De hecho, con anterioridad al TARGA también existían alteraciones corporales y metabólicas que tenían similitudes con las asociadas al TARGA. Algunos pacientes en el pasado perdían peso a expensas de grasa y de masa magra. En esta situación, denominada síndrome de emaciación⁵⁵, existía un gasto energético en reposo desproporcionadamente elevado, intensificado en ocasiones por infecciones oportunistas concomitantes. Además no era rara la presencia de diarrea persistente y de malnutrición. Los pacientes con síndrome de emaciación tenían un mayor riesgo de mortalidad. Por eso el síndrome de emaciación se consideró como condición definitoria de sida⁵⁶. La introducción del TARGA disminuyó intensamente la morbilidad y la mortalidad asociadas a la infección por VIH^{37,38}, aunque no ha conseguido erradicarla^{39,40}. Este beneficio sustancial, aunque limitado, del TARGA también se ha observado en el campo del metabolismo y de la composición corporal de los pacientes infectados por el VIH. Algunos estudios han descrito una mejoría del estado nutricional y un incremento de peso en las personas infectadas por el VIH con emaciación que recibieron tratamiento con TARGA que incluía inhibidores de la proteasa⁴¹⁻⁴³. Sin embargo, otros estudios han constatado una falta de ganancia de peso⁴⁴⁻⁴⁶ e incluso un elevado gasto energético en reposo^{47,48} en pacientes con TARGA a pesar del control de la replicación viral. La hipertrigliceridemia era una alteración relativamente frecuente en los pacientes con infección por VIH evolucionada⁴⁹. La patogenia de la hipertrigliceridemia previa al TARGA se asoció al incremento de ciertas citocinas, como el interferón- α y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), ambos marcadores de progresión de la infección por VIH. El TNF- α también ha sido implicado en la patogenia de las alteraciones metabólicas y de la grasa corporal en pa-

cientes infectados por el VIH⁵⁰. No obstante, a diferencia de las alteraciones metabólicas asociadas al TARGA, la hipertrigliceridemia en la infección por VIH evolucionada se asociaba generalmente a hipocolesterolemia y a un incremento de la sensibilidad a la insulina⁵¹. Las supuestas similitudes entre emaciación y lipodistrofia en pacientes infectados por el VIH han conducido a un manejo combinado de ambas entidades en ciertas revisiones y estudios^{55, 52, 55}, aunque la recomendación de tratamientos similares para ambas entidades puede generar confusión. En la actualidad debemos admitir que desconocemos si existe una relación patogénica entre lipodistrofia y emaciación en los pacientes infectados por el VIH.

Repercusión de las alteraciones metabólicas

Las alteraciones metabólicas que suelen presentar los pacientes infectados por el VIH tienen el común denominador de la resistencia a la insulina^{54,55}, que implica un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular^{56,57}. La hipercolesterolemia, particularmente las concentraciones elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), constituye un factor importante de enfermedad cardiovascular⁵⁸. La hipertrigliceridemia también puede ser un factor de riesgo. Históricamente se consideró que este riesgo estaba mediado por otros factores, como una baja concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)⁵⁸. Sin embargo, existen nuevas evidencias que sugieren que la concentración plasmática de triglicéridos puede ser un factor de riesgo independiente incluso después de ajustar para cHDL⁵⁹. La alta prevalencia de alteraciones metabólicas en los pacientes infectados por el VIH, particularmente en los que presentan cambios de la grasa corporal, se puede complicar aún más por la elevada prevalencia del hábito tabáquico en estos pacientes y la contribución potencial de la inmunooactivación debida a la infección crónica por VIH.

Hasta la introducción del TARGA, el pronóstico de los pacientes infectados por el VIH era tan malo a causa de los acontecimientos oportunistas que las consideraciones sobre otros problemas de salud a largo plazo, como la enfermedad cardiovascular o la diabetes, carecían de importancia. En la época del TARGA varios

informes sugirieron que los pacientes infectados por el VIH podían tener lesiones ateroscleróticas subclínicas con una frecuencia mayor de la esperada para la población general^{60,61}. Se han descrito casos esporádicos de acontecimientos cardiovasculares en pacientes infectados por el VIH con alteraciones metabólicas asociadas al tratamiento antirretroviral⁶²⁻⁶⁶. Estas comunicaciones anecdóticas han sido confirmadas por los resultados de un estudio nacional francés⁶⁷. Sin embargo, los estudios sobre la incidencia y la mortalidad atribuible a la enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH han estado limitados por su corto seguimiento. Un estudio reciente que analizó los cambios en las causas de mortalidad en los pacientes infectados por el VIH en la época del TARGA no halló un incremento de la mortalidad de causa cardiovascular⁶⁸.

Repercusión de los cambios corporales

Los cambios de la grasa corporal no son una rareza clínica ni un problema anecdótico. La incidencia de cambios corporales moderados o severos en pacientes sin experiencia antirretroviral que comienzan un régimen de TARGA que incluye inhibidores de proteasa se ha estimado en menos del 5% en el primer año, pero aumenta hasta el 25% en el segundo año²⁷. La prevalencia de cambios corporales es incluso mayor, afectando al 30%-80% de los pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral^{69,70}.

Los cambios corporales no son un mero problema estético. Tienen un impacto psicológico y social negativo que afecta a la calidad de vida de los pacientes⁷¹. Probablemente el impacto negativo más importante se debe a la estigmatización. Los cambios corporales, particularmente la lipoatrofia facial, pueden identificar al sida de forma similar a como lo hacía la emaciación en el pasado. El impacto psicológico puede incluir erosión de la imagen corporal y de la autoestima, problemas en las relaciones sociales y sexuales, ansiedad y depresión⁷². La repercusión psicológica en algunos pacientes puede ser tan intensa que llegue a afectar a la adhesión al tratamiento antirretroviral.

Sin embargo, el manejo de los cambios corporales en los pacientes infectados por el VIH presenta varias limitaciones y problemas que

es preciso considerar de antemano. La lipodistrofia apenas existe fuera del contexto de la infección por el VIH². A diferencia de las alteraciones metabólicas, que pueden identificarse y medirse mediante comparación con rangos de referencia^{73,74}, no existen puntos de referencia para diagnosticar objetivamente y monitorizar las alteraciones de la grasa corporal. En la actualidad el diagnóstico de las alteraciones de la grasa corporal es exclusivamente clínico. Cuanto más pronunciados sean los cambios en la grasa corporal más fácil es establecer el diagnóstico. Sin embargo, la inherente subjetividad del diagnóstico clínico constituye un sesgo para el diseño de ensayos clínicos y la evaluación de sus resultados. La grasa regional puede medirse objetivamente mediante antropometría (ratio de las circunferencias cintura-cadera y espesor de los pliegues cutáneos), densitometría (DEXA), tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM) y ecografía. Sin embargo, la aplicación de estas técnicas para el diagnóstico de las alteraciones de la grasa corporal no se encuentra estandarizada. Por el momento ningún método objetivo de medida de la grasa regional permite establecer el diagnóstico de manera automática. Es preciso considerar que existen al menos dos síndromes que pueden afectar a la grasa corporal: lipoatrofia y lipoacumulación²⁷. Aunque ambos pueden coexistir en un determinado paciente, es necesario diferenciar cada uno de ellos al considerar sus historias naturales o el efecto de posibles tratamientos. Las alteraciones de la grasa corporal no implican una variación del peso. Por ello debemos seguir considerando las posibilidades de emaciación si la lipoatrofia va asociada a pérdida de peso⁵⁵ y de hipernutrición calórica si la lipoacumulación se asocia a una ganancia de peso⁷⁵.

En la actualidad desconocemos cuál es la historia natural de la modificación de la grasa corporal en pacientes infectados por el VIH y si esta situación puede ser completamente reversible. Un estudio reciente sugería que los cambios de la grasa corporal muestran una tendencia a estabilizarse con el tiempo y que incluso algunos pacientes pueden percibir una mejoría espontánea sin modificación de la pauta antirretroviral⁷⁶. La información disponible indica que la lipoacumulación puede ser susceptible de mejorar, aunque quizá no tanto la lipoatrofia⁷⁷⁻⁷⁹ ya que se ha evidenciado apoptosis de los adipocitos del tejido subcutáneo en esta situación⁸⁰.

Evaluación y objetivos del tratamiento de la dislipemia y de la diabetes mellitus

Numerosos estudios experimentales y epidemiológicos han demostrado que la dislipemia, y especialmente la elevación del cLDL, constituye un importante factor de riesgo cardiovascular y que el descenso de este parámetro lipídico reduce el riesgo de enfermedad coronaria.

En los pacientes con infección por el VIH, en ausencia de más información, parece razonable que la evaluación y tratamiento de la dislipemia y de la diabetes se base en las recomendaciones establecidas para la población general. En todos los pacientes se deberá realizar un perfil lipoproteico (colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos) y una determinación de la glucemia después de un ayuno de al menos 12 horas⁵⁸. Cuando los valores de triglicéridos son superiores a 400 mg/dl, las fórmulas estándares para el cálculo de cLDL no son válidas. En estos pacientes la guía de intervención deberá basarse en los valores de colesterol total, cHDL y triglicéridos.

El objetivo de la evaluación y tratamiento de la dislipemia debe ser la prevención de la enfermedad aterosclerótica. Desde un punto de vista práctico, este objetivo se define por la obtención de valores de cLDL por debajo de ciertos límites, que deberán ser tanto más bajos si existe enfermedad coronaria o riesgo equivalente de dicha enfermedad (tabla 1)⁵⁸.

TABLA 1. Guía de tratamiento según los niveles plasmáticos de colesterol LDL (mg/dl)

	Estado del paciente	Objetivo de colesterol LDL	Dieta fármacos
No EC ni riesgo equivalente de EC	< 2 FR	≤ 160	≥ 190
EC y riesgo equivalente de EC	≥ 2 FR	≥ 150	≥ 150

Adaptado a la referencia 58. EC: enfermedad coronaria; riesgo equivalente de EC: diabetes mellitus, otras formas de enfermedad aterosclerótica (enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal, enfermedad sintomática de la arteria carótida), múltiples factores de riesgo que confieran riesgo de EC > 20% a los 10 años; FR: factores de riesgo que modifican los objetivos del colesterol LDL: edad: hombres ≥ 45 años, mujeres ≥ 55 años, historia familiar de enfermedad coronaria prematura (familiar en primer grado con enfermedad coronaria, varón antes de los 55 años o mujer antes de los 65 años), fumador activo, hipertensión, colesterol HDL bajo (<40 mg/dl). La presencia de colesterol HDL elevado (≥ 60 mg/dl) constituye un factor protector y permite restar un factor de riesgo.

Cuando las concentraciones de triglicéridos son superiores a 500 mg/dl, el objetivo prioritario del tratamiento de la dislipemia será prevenir la pancreatitis aguda mediante el descenso de los triglicéridos. Sólo cuando los valores de triglicéridos son inferiores a 500 mg/dl habrá que prestar atención al descenso del cLDL para reducir el riesgo de enfermedad coronaria⁵⁸.

En todo paciente que vaya a recibir tratamiento hipolipemiante se deberá descartar previamente la existencia de dislipemia secundaria a diabetes mellitus, hipotiroidismo, enfermedad obstructiva hepática, enfermedad renal crónica y fármacos que aumentan el cLDL y disminuyen el cHDL (principalmente corticoides, progestágenos y esteroides anabolizantes).

Al igual que en la población general⁸¹, los objetivos del tratamiento de la diabetes mellitus en las personas infectadas por el VIH se dirigen a evitar las complicaciones metabólicas a corto plazo (hipoglucemia, cetosis, cetoacidosis y estado hiperosmolar) y las complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo. Desde un punto de vista práctico, estos objetivos pueden perseguirse mediante un control persistente de la glucemia⁸¹.

Medidas generales para el tratamiento de las alteraciones metabólicas

La dieta debería adecuarse a la alteración metabólica predominante. La interconsulta con un experto en nutrición debería contemplarse inicialmente siempre que sea posible o al menos cuando la intervención dietética inicial no ha producido resultados favorables.

Si el problema predominante es la hipertrigliceridemia, deberían restringirse los hidratos de carbono de absorción rápida⁸². La hipertrigliceridemia severa requiere dietas con un contenido muy bajo de grasa y de la que se excluyan los azúcares y el alcohol⁸³. Los aceites de pescado o los suplementos de ácidos grasos omega-3 inhiben la síntesis de triglicéridos y pueden utilizarse en la hipertrigliceridemia severa⁸⁴.

Si el problema predominante es la hipercolesterolemia, la dieta debería restringir la grasa de origen animal e incorporar alimentos ricos en fibra⁸⁵. Los pacientes con diabetes mellitus y/o hiperlipemia deberían seguir una dieta

compuesta por un 50%-60% de hidratos de carbono (preferentemente complejos) y el consumo de proteínas debería representar el 10%-20% de todas las calorías; el consumo total de grasa debería restringirse a $\leq 30\%$ de todas las calorías, con el consumo de grasa saturada limitado a menos del 7% del total de calorías y el consumo de colesterol debería ser inferior a 200 mg/día^{58,86}.

El ejercicio aeróbico regular puede contribuir a disminuir las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y glucosa en los pacientes con hipertrigliceridemia y diabetes, respectivamente^{85,87,88}. Los programas de ejercicio físico que evitan el incremento de peso también pueden producir un descenso ligero del colesterol total⁸⁹.

El hábito tabáquico constituye un factor de riesgo cardiovascular susceptible de intervención. La alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares en la población infectada por el VIH constituye un argumento razonable para recomendar activamente la abstención de fumar.

Si las medidas generales expuestas con anterioridad no se pueden aplicar o son incapaces de mantener un buen control de la dislipemia, será necesario recomendar tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico de la dislipemia

Antes de considerar la prescripción de fármacos hipolipemiantes, el médico y el paciente deberían considerar la posibilidad de suspender los inhibidores de proteasa, en caso de que el paciente esté tomando estos fármacos. Esta consideración será tanto más necesaria cuanto más elevadas sean las concentraciones plasmáticas de lípidos. Esta actitud será más segura si el paciente presenta unas respuestas virológica e inmunológica óptimas, si no ha recibido pautas antirretrovirales subóptimas y nunca ha tomado otros fármacos antirretrovirales equipotentes con los inhibidores de proteasa^{90,91}. Los datos de los estudios disponibles indican que la resolución de la dislipemia puede no ser completa. Los mejores resultados se han comunicado con nevirapina⁹²⁻⁹⁵ y abacavir⁹⁶⁻⁹⁸. Las elevaciones plasmáticas del colesterol y de los triglicéridos pueden no resolverse con la sustitución de los inhibidores de proteasa por efavirenz⁹⁹⁻¹⁰¹, aunque la ratio HDL/LDL puede mejorar¹⁰¹.

Las estatinas deberían ser los fármacos de elección si la hipercolesterolemia es la alteración metabólica predominante¹⁰². Estos fármacos se han utilizado satisfactoriamente en los pacientes infectados por el VIH sin un riesgo de toxicidad mayor que en la población general^{103,104}. Debería evitarse el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa con simvastatina y lovastatina, que se metabolizan a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P-450, y la fluvastatina, que lo hace por la isoenzima 2C9 del mismo citocromo debido a un posible incremento de su toxicidad al inhibir dicho citocromo^{102,105}. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos son inductores del citocromo P-450 y podrían disminuir las concentraciones plasmáticas de las estatinas. La pravastatina, que no interacciona con el citocromo P-450, y la atorvastatina, que lo hace con su isoenzima 3A4 en mucha menor medida que las otras estatinas deberían constituir el tratamiento de elección en los pacientes infectados por el VIH¹⁰⁵.

Los principales efectos secundarios de las estatinas incluyen elevación, generalmente asintomática, de las enzimas hepáticas y alteraciones musculares que pueden manifestarse desde mialgias leves a rabdomiólisis grave. La incidencia de miopatía en pacientes que toman estatinas es muy baja (0,1%) y la rabdomiólisis es extremadamente rara. La miopatía es el resultado de un efecto directo de la inhibición de la HMG-CoA reductasa y es un efecto dependiente de la dosis¹⁰⁶. La miopatía es más probable cuando las estatinas se administran concomitantemente con otros fármacos o sustancias químicas que son miotóxicos *per se* o que elevan la concentración de la estatina hasta un rango tóxico. De hecho, la incidencia de miopatía se incrementa en más de 10 veces cuando las estatinas se administran de manera conjunta con gemfibrozil, niacina, eritromicina, itraconazol, ciclosporina y diltiazem, entre otros¹⁰⁶. La existencia de enfermedad hepática activa o crónica contraindica la administración de estatinas. Esta consideración es particularmente relevante, dada la prevalencia de coinfección por virus de la hepatitis C en los pacientes infectados por el VIH y por la potencial hepatotoxicidad de los fármacos antirretrovirales. En todo paciente que comience tratamiento con estos fármacos se deberá realizar un control de las aminotransferasas entre 2 y 12 semanas desde el inicio del tratamiento y posteriormente al menos cada 6 meses^{58,102}.

El tratamiento de elección de la hipertrigliceridemia son los fibratos, incluyendo gemfibrozil, fenofibrato o bezafibrato. Gemfibrozil es el que se ha utilizado con más frecuencia en los pacientes infectados por el VIH^{105,107,108}, aunque la experiencia es aún limitada. Los fibratos son generalmente bien tolerados y no es probable que produzcan interacciones con los fármacos antirretrovirales. Los fibratos, que disminuyen los valores de triglicéridos mediante un aumento de la actividad de la lipoproteinlipasa, inducen también una reducción del cLDL. Por ello los fibratos son una buena opción terapéutica en los pacientes infectados por el VIH con hipertrigliceridemia y un aumento moderado de cLDL.

Si es necesario se pueden combinar estatinas y fibratos¹⁰⁵. En este caso, y especialmente si el paciente recibe inhibidores de proteasa y/o presenta insuficiencia renal, se deberá vigilar la posibilidad de efectos adversos de las estatinas. Si aparecen síntomas musculares deberán monitorizarse las concentraciones plasmáticas de creatinfosfocinasa. Si estas concentraciones superan cinco veces el límite superior de normalidad, las estatinas deberían suspenderse. Afortunadamente la miopatía es reversible una vez que se retiran las estatinas.

Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus

La aparición de diabetes mellitus sintomática de manera inicial o el empeoramiento de la diabetes mellitus previamente estable después de comenzar tratamiento con inhibidores de proteasa deberían hacer considerar la retirada definitiva de estos fármacos. Sin embargo, en los pacientes que desarrollan diabetes mellitus no sintomática, o cuando el incremento en la glucemia plasmática en ayunas no se acompaña de cetosis, se puede intentar un tratamiento farmacológico sin necesidad de interrumpir los inhibidores de proteasa. En algunos casos la necesidad de tratamiento farmacológico de la diabetes puede disminuir e incluso desaparecer a pesar de mantener los inhibidores de la proteasa¹⁰⁹.

La prescripción de tratamiento antidiabético específico en los pacientes infectados por el VIH debe contemplar varios aspectos. Uno es el grado de hiperglucemia y la presencia de síntomas o signos de insulinopenia. Cuanto más elevada sea la glucemia, tanto más

probable será que aparezcan manifestaciones clínicas de hiperosmolaridad y cetosis o cetoacidosis. La aparición de cetoacidosis sugiere insulinopenia. Ésta puede confirmarse mediante la detección de concentraciones de insulina normales o bajas en presencia de hiperglucemia. El tratamiento con insulina debería considerarse en los pacientes con diabetes de inicio, sobre todo si existe insulinopenia. Esta situación, sin embargo, no es la más frecuente en los pacientes infectados por el VIH con diabetes. En la mayoría de los casos los fármacos antidiabéticos orales serán el tratamiento de elección.

Otro aspecto importante es la presencia o no de cambios corporales y el tipo predominante de estos cambios. Cuando los cambios corporales no son aparentes y no existen datos de insulinopenia, el tratamiento antidiabético puede orientarse a retrasar la absorción de glucosa en el intestino con fármacos como acarbosa o miglitol, o a incrementar la secreción de insulina con fármacos como sulfonilureas o repaglinide. Cuando el cambio corporal predominante es la lipoacumulación, o si existe sobrepeso, la metformina es el tratamiento de elección¹¹⁰. La metformina es generalmente bien tolerada, no se metaboliza en el cuerpo y por eso no interfiere con el metabolismo de otros fármacos concomitantes. El riesgo de acidosis láctica es excepcional si el paciente no tiene factores que causen o predispongan a la hipoxia tisular. Aunque la experiencia con metformina en pacientes infectados por el VIH es aún limitada, no se han comunicado casos de acidosis láctica, ni siquiera de hiperlactacidemia en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos^{111,112}. Si la lipoatrofia es el cambio corporal predominante, el tratamiento con tiazolidinonas parecía prometedor¹¹⁵. Sin embargo, un reciente estudio aleatorio y doble ciego con rosiglitazona no detectó mejoría de la lipoatrofia subcutánea y además se produjo hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, aunque la resistencia a la insulina mejoró¹¹⁴. Se necesitan más estudios para confirmar si el tratamiento con glitazonas resulta inútil para mejorar la lipoatrofia y si, además, se asocia con un incremento de la hiperlipemia. Por último puede ser necesario utilizar combinaciones de los fármacos antidiabéticos para conseguir el control de la diabetes mellitus.

Evaluación y objetivos del tratamiento de las alteraciones de la distribución de la grasa corporal

El diagnóstico de las alteraciones de la grasa corporal en los pacientes infectados por el VIH se basa en la presencia de cambios físicos compatibles. En la actualidad no está justificada la determinación de las medidas objetivas de la grasa regional en la rutina clínica, a menos que se valoren dentro del contexto de un estudio clínico.

Los principales objetivos del tratamiento de los cambios corporales serían minimizar su impacto físico y psicológico, evitar su progresión y tratar de revertirlos.

Medidas generales para tratar las alteraciones de la distribución de la grasa corporal

En la actualidad se desconoce cómo puede incidir la dieta en la evolución de la grasa corporal, aunque la lipoatrofia puede empeorar si la dieta es lo suficientemente restrictiva como para que el paciente pierda peso y la obesidad intraabdominal puede incrementarse si hay una ganancia neta de peso inducida por la dieta^{115,116}. Si un paciente tiene un peso que es adecuado para su edad, sexo y altura, la dieta debería contener una cantidad de calorías suficiente como para mantener el peso estable. La ganancia o pérdida de peso en un paciente infectado por el VIH puede contribuir al desarrollo de cambios corporales que pueden ser difíciles de restaurar a pesar de modificaciones ulteriores de la dieta y por eso deberían evitarse.

El ejercicio físico también puede ser importante para tratar las alteraciones de la grasa corporal. Estudios recientes han evaluado los efectos a corto plazo de un programa de ejercicio en pacientes infectados por el VIH que presentaban obesidad abdominal^{116,117}. No hubo efectos adversos. La grasa troncular fue la que más se redujo, mientras que la masa magra y la densidad ósea no variaron. En los pacientes con lipoatrofia el ejercicio físico debería realizarse con mesura, o al menos no de forma intensiva, ya que puede producirse una reducción aún mayor de la grasa subcutánea.

Ya que ningún tratamiento médico ha demostrado ser completamente satisfactorio pa-

ra resolver las alteraciones de la grasa corporal, se ha utilizado la cirugía plástica para mejorar de una manera directa los cambios corporales de lipoacumulación y lipoatrofia. La liposucción puede resultar útil para los depósitos grasos localizados y accesibles en el cuello o en las mamas^{118,119}, aunque se desconoce su eficacia a largo plazo. Por desgracia, la liposucción no se puede emplear para los depósitos de grasa intraabdominal. Se ha intentado corregir la lipoatrofia facial mediante la implantación de grasa autóloga de otra localización (generalmente, grasa subcutánea abdominal)¹²⁰ o de un material sintético denominado ácido poliláctico^{121,122}. Los resultados inmediatos de la implantación de grasa o de ácido poliláctico son satisfactorios, aunque se desconoce su eficacia a largo plazo (particularmente, la de la grasa). Existen otros materiales sintéticos, como colágeno, ácido hialurónico y silicona, que podrían utilizarse en la lipoatrofia, pero con ellos se han obtenido escasos o complicaciones inaceptables.

A pesar de que los cambios de la grasa corporal pueden ocasionar una repercusión psicológica importante, no se dispone de una intervención psicológica específica⁷¹. La cuestión del aspecto corporal, que resulta crucial para la evaluación de los cambios corporales, no es contemplada por la mayoría de los instrumentos disponibles en la actualidad para medir la calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH⁷¹. Hoy día la mejor herramienta para determinar el impacto de los cambios corporales sobre la calidad de vida debería ser una entrevista individualizada y detallada.

Sustitución de los fármacos antirretrovirales para tratar las alteraciones de la distribución de la grasa corporal

Los estudios de sustitución de los fármacos antirretrovirales con la finalidad de tratar la lipodistrofia se han basado fundamentalmente en las premisas de que exista un control de la replicación viral y de que los fármacos alternativos sean equipotentes en términos de supresión viral. Los estudios de sustitución se han agrupado en dos posibilidades. La sustitución de los inhibidores de proteasa por un inhibidor de la transcriptasa inversa no nu-

cleósido, como nevirapina⁹²⁻⁹⁵ o efavirenz⁹⁹⁻¹⁰¹, o un nucleósido, como abacavir⁹⁶⁻⁹⁸, constituyó la primera estrategia de sustitución desde el punto de vista histórico y la que cuenta con un mayor número de estudios. Otra estrategia de sustitución diferente, más reciente, ha consistido en la sustitución de estavudina por zidovudina o abacavir, aunque los estudios realizados con esta estrategia son más escasos y de menor seguimiento que los de la sustitución de inhibidores de proteasa^{77-79, 125-125}.

Los estudios disponibles sobre la sustitución de inhibidores de proteasa han obtenido resultados muy similares, con independencia del fármaco (nevirapina, efavirenz o abacavir) que los reemplazase. Ningún estudio ha comunicado que los cambios corporales hayan progresado después de la sustitución, aunque la ausencia de información sobre este asunto no significa que la progresión no existiera. Los resultados no han sido uniformes para todos los pacientes, ni tampoco predecibles para el paciente individual. La reversión completa de los cambios corporales no se ha comunicado en ningún estudio. En algunos estudios de sustitución de inhibidores de la proteasa que sugieren mejoría de la lipodistrofia, los resultados favorables se restringen a la obesidad abdominal. La lipoatrofia generalmente no mejora. El diferente comportamiento en la evolución favorable de las alteraciones metabólicas comparado con la no modificación de la grasa subcutánea tras la sustitución de los inhibidores de proteasa sugiere que estos fármacos pueden estar más implicados que los fármacos alternativos en el desarrollo de alteraciones metabólicas y la acumulación de grasa intraabdominal. También podría argumentarse que la disminución de la grasa subcutánea puede ser irreversible, ya que se ha confirmado apoptosis de los adipocitos subcutáneos en los pacientes infectados por el VIH con lipoatrofia⁸⁰. Los estudios de sustitución de los inhibidores de proteasa con el objetivo de tratar las alteraciones de la grasa corporal presentan importantes limitaciones. La mayoría de los estudios son observacionales. El diseño, los criterios de inclusión y los métodos de medida de la variación de la grasa regional no son homogéneos, lo cual dificulta la comparación de los estudios y la interpretación de las diferencias en sus resultados. Ciertas variables potencialmente importantes, como el estado nutricional o el ejercicio físico, no se han considerado. Por

otro lado, el seguimiento ha sido inferior a un año en la mayoría de estudios.

En los pocos estudios que han investigado el efecto de la sustitución de estavudina por otros inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos se ha comunicado una mejoría de la lipoatrofia. Los resultados de los estudios iniciales estaban invalidados en gran medida por una metodología inadecuada¹²⁵⁻¹²⁵. Estudios más recientes han corroborado que la sustitución de estavudina por zidovudina o abacavir o de ambos análogos de la timidina por abacavir comportaba un mejoría objetiva en la grasa subcutánea de pacientes con lipoatrofia⁷⁷⁻⁷⁹. Sin embargo, los resultados de estos estudios deben interpretarse con cautela. A pesar de que el diseño es impecable y las mediciones son objetivas, las diferencias significativas en los grupos en los que se retiró la estavudina tuvieron un impacto clínico muy escaso o nulo. La mejoría observada fue de 200-300 g⁷⁷ y de un 0,45%-0,95%⁷⁸ en la grasa de las extremidades. Esta variación fue tan pequeña que no fue apreciada ni siquiera por los pacientes. Sería muy cuestionable inferir de estos resultados que la retirada de estavudina constituye un tratamiento eficaz de la lipoatrofia.

La posibilidad de que la interrupción del tratamiento antirretroviral pudiera influir de forma favorable en la evolución de las alteraciones de la grasa corporal parece razonable¹²⁶. Sin embargo, en un estudio que incluyó a 26 pacientes infectados por el VIH, de los cuales 17 (65%) tenían cambios de la grasa corporal, la interrupción del tratamiento antirretroviral después de una median de 7 semanas no evidenció modificación de la resistencia a la insulina ni de la grasa corporal, aunque hubo una mejoría significativa de la displipemia¹²⁷. En pacientes con primoinfección por VIH-1, el tratamiento intermitente puso de manifiesto efectos claros de disminución de los parámetros lipídicos plasmáticos y de aumento de la grasa corporal coincidiendo con los períodos libres de tratamiento¹²⁸.

Fármacos con efectos metabólicos para tratar las alteraciones de la distribución de la grasa corporal

La metformina es una biguanida que mejora la sensibilidad a la insulina y constituye el tratamiento de elección de la diabetes tipo 2 en las personas obesas¹¹⁰. El principal argumento pa-

ra utilizar la metformina fue la evidencia de un incremento de la resistencia a la insulina en las personas infectadas por el VIH con alteraciones de la grasa corporal. La metformina se ha utilizado en dos estudios: uno, doble ciego, aleatorio, con dosis de 500 mg/12 horas¹¹², y otro, abierto, no aleatorio, con dosis de 850 mg/8 horas¹¹¹. En ambos estudios se observó una disminución de la grasa intraabdominal al cabo de 2-3 meses. La grasa subcutánea no se modificó en un estudio¹¹¹, pero en el otro disminuyó de forma proporcional a la reducción de la grasa intraabdominal¹¹². De esta forma la metformina podría favorecer o agravar la lipoatrofia. Un estudio reciente intentó valorar el efecto que tenían un fármaco hipotrigliceridemiante, como gemfibrozil, o un sensibilizador de la insulina, como metformina, en pacientes tratados con inhibidores de proteasa que presentaban lipodistrofia con hipertrigliceridemia y obesidad central como marcador de resistencia a la insulina¹²⁹. Cada fármaco del estudio tuvo efectos marginales sobre los parámetros metabólicos y no tuvo efectos clínicamente valorables sobre las alteraciones de la grasa corporal.

La troglitazona, la primera tiazolidindiona comercializada, ha demostrado un incremento de la grasa subcutánea en la lipodistrofia asociada¹¹⁵ o no¹³⁰ a la infección por el VIH. Por desgracia, la troglitazona fue retirada del mercado en marzo del 2000 debido al riesgo de hepatotoxicidad grave¹³¹. Rosiglitazona y pioglitazona son nuevos miembros de esta familia y hasta el momento no han demostrado tener el mismo riesgo de hepatotoxicidad que la troglitazona¹³². La tolerabilidad de estas nuevas glitazonas en los pacientes infectados por el VIH parece ser buena. Sin embargo, la rosiglitazona no ha conseguido mejorar la lipoatrofia subcutánea y además se asocia a hiperlipemia¹¹⁴.

La hormona recombinante del crecimiento (rGH) se había utilizado para tratar el síndrome de emaciación en pacientes con sida^{35,133}. Contrariamente a la insulina, la rGH tiene un efecto anabólico. En los pacientes infectados por el VIH con cambios de la grasa corporal, la concentración plasmática basal y la intensidad de la secreción de rGH están disminuidas¹³⁴ y estas alteraciones constituyen un argumento para el tratamiento con rGH. Varios estudios han investigado la utilidad de la rGH en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. En general, la dosis de rGH utilizada es de 6 mg/día por vía subcutánea. La grasa intraabdo-

minal disminuyó en todos los estudios, aunque esta mejoría desapareció tan pronto como el tratamiento con rGH cesó. En los pacientes con lipoatrofia predominante, la rGH puede exacerbar la pérdida de grasa subcutánea. Otros estudios han ensayado dosis menores de rGH (2-4¹³⁸ ó 1,4 mg/día¹³⁹) y han obtenido unos resultados similares a los de la dosis de 6 mg/día. El tratamiento con rGH es caro y puede asociarse a efectos secundarios, como edema digital, artralgia, síndrome del túnel carpiano y desarrollo o descompensación de la diabetes mellitus¹⁴⁰.

Los esteroides anabolizantes se habían utilizado con anterioridad para tratar el síndrome de emaciación en pacientes con sida³⁵. La testosterona a dosis de 200 mg/2 semanas intramuscular (i.m.) o nandrolona 100 mg/2 semanas i.m. constituyen el tratamiento de elección para varones con emaciación y déficit de testosterona. Recientemente se ha comunicado una experiencia con oximetolona, 50 mg dos o tres veces al día⁵⁵. Estos fármacos han sido utilizados para tratar las alteraciones de la grasa corporal porque su efecto anabólico sobre el músculo esquelético mejora la apariencia corporal¹⁴¹. Sin embargo, estos fármacos no tienen efecto alguno sobre la grasa corporal. Además, su uso prolongado puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad y de diabetes mellitus. El acetato de megestrol se ha utilizado a dosis de 800 mg/día por vía oral para tratar la emaciación de pacientes con sida³⁵. Sin embargo, el acetato de megestrol no debería utilizarse en pacientes con alteraciones de la grasa corporal porque puede empeorar la acumulación intraabdominal de grasa¹⁴².

Conclusiones

La actitud ante la dislipemia y la diabetes asociadas a la infección por el VIH no debería diferir de la de los correspondientes procesos en la población general. Los pacientes deberían realizar rutinariamente los análisis de sangre en ayunas. La hipertrigliceridemia *per se* constituye un objetivo de tratamiento cuando la concentración de triglicéridos es superior a 500 mg/dl. Si no es así, el objetivo de tratamiento consistirá en reducir las concentraciones de cLDL por debajo de unos determinados límites, que serán tanto más bajos si existe enfermedad coronaria o riesgo equivalente de dicha enfermedad. Las medidas generales de dieta adaptada a la alteración metabólica predominante, ejercicio aeróbico regular y aban-

dono del tabaquismo parecen sensatas y deberían plantearse como actitudes básicas en el tratamiento de las alteraciones metabólicas en pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral. Los fibratos son una buena opción cuando la hipertrigliceridemia es la alteración predominante, especialmente si va asociada a un aumento moderado de cLDL. Las estatinas, preferentemente pravastatina y atorvastatina por su ausencia de interacciones significativas sobre el citocromo P450, son una buena opción cuando la hipercolesterolemia es la alteración predominante. Si un paciente presenta una diabetes aguda sintomática o descompensación grave de una diabetes preexistente, o una dislipemia severa refractaria a tratamiento hipolipemiente en asociación temporal con la introducción de inhibidores de proteasa, debería valorarse seriamente la retirada de estos fármacos. En la mayoría de los casos la diabetes no es sintomática; en esta situación el tratamiento con antidiabéticos orales constituye una buena opción. Se puede utilizar metformina si existe resistencia a la insulina con predominio de obesidad central, aunque no está claro si las glitazonas podrán utilizarse en la lipoatrofia. Si la sensibilidad a la insulina está relativamente conservada, el tratamiento puede orientarse a retrasar la absorción de glucosa en el intestino o a incrementar la secreción de insulina. Si la diabetes es sintomática deberá tratarse con insulina.

La actitud ante las alteraciones de la grasa corporal en pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral no puede concretarse en la actualidad. Un primer paso es no minimizar el problema. Evitar modificaciones de peso con dietas inadecuadas y realizar ejercicio físico de forma moderada y regular parecen medidas sensatas y relativamente asequibles. La sustitución de fármacos antirretrovirales o el uso de fármacos con efectos metabólicos como medidas indiscriminadas con el único objetivo de tratar las alteraciones de la grasa corporal no están justificadas. Hoy por hoy sólo podemos utilizar la información disponible para actuar de forma juiciosa e individualizada ante cada paciente.

Bibliografía

1. Joffe BI, Panz VR, Raal FJ. From lipodystrophy syndromes to diabetes mellitus. *Lancet* 2001;357:1579-80.
2. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000;108:145-52.
3. Martínez E, Gatell JM. Metabolic abnormalities and body fat redistribution in HIV-1 infected patients: the lipodystrophy syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:15-9.

4. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J AIDS* 2000;23:35-45.
5. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;15:465-71.
6. Kosmiski L, Kuritzkes D, Lichtenstein K, Eckel R. Adipocyte-derived hormone levels and their correlates in the HIV lipodystrophy syndrome. Seattle: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002.
7. Hoy J, Hudson J, Law M, Cooper DA, for the PHIR investigators. Osteopenia in a randomized, multicenter study of protease inhibitor substitution in patients with the lipodystrophy syndrome and well-controlled HIV viremia. San Francisco: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2000.
8. Nolan D, Upton R, James I, McKinnon E, John M, Mallal S. Longitudinal analysis of bone mineral density in HIV-infected patients treated with HAART: changes in bone mineral density correlate with change in subcutaneous fat; with an additional independent effect of indinavir therapy to increase bone mineral density. Toronto: 2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; 2000.
9. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS* 1998;12:F37-9.
10. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-F8.
11. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, et al. Effect of zidovudine on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000;14:51-7.
12. Puro V, for the Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis. Effect of short-course of antiretroviral agents on serum triglycerides of healthy individuals. *AIDS* 2000;14:2407-8.
13. Martínez E, Casamitjana R, Conget I, Gatell JM. Protease inhibitor-associated hyperinsulinaemia. *AIDS* 1999;12:2077-9.
14. Noor M, Lo J, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001;15:11-8.
15. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351:1881-5.
16. Martínez E, Gatell JM. Metabolic abnormalities and use of HIV-1 protease inhibitors. *Lancet* 1998;352:821-2.
17. Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;339:1281-92.
18. Magde S, Kinloch-de-Loes S, Mercey D, Johnson MA, Weller IVD. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999;13:755-7.
19. Aldeen T, Wells C, Hay P, Davidson F, Lau R. Lipodystrophy associated with nevirapine-containing antiretroviral therapies. *AIDS* 1999;13:865-7.
20. Mallal SA, John M, Moore CB, et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000;14:1509-16.
21. Van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:847-55.
22. Moyle G. Mitochondrial toxicity hypothesis for lipodystrophy: a refutation. *AIDS* 2001;15:413-5.
23. Kotler DP, Rosenbaum K, Wang J, Pierson RN. Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects. *J AIDS* 1999;20:228-37.

24. Ward DJ, Delancy KM, Moorman AC, et al. Description of lipodystrophy in the HIV Outpatient Study (HOPS). San Diego: First International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; 1999.
25. Wurtz R, Ceaser S. Adipose redistribution in human immunodeficiency virus-seropositive patients: association with CD4 response. *Clin Infect Dis* 2000;31:1497-8.
26. Norbiato G, Trifiro G, Galli M, Gervasoni C, Clerici M. Fat redistribution in HIV-infected patients: a new hormonal-immune disorder? *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:951-5.
27. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357: 592-8.
28. Capiluppi B, Ciuffreda D, Sciandra M, Marroni M, Tambussi G, Lazzarin A. Metabolic disorders in a cohort of patients treated with highly aggressive antiretroviral therapies during primary HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:1861-2.
29. Miró JM, Martínez E, García F, et al. Incidence of lipodystrophy in patients with primary HIV-1 infection treated with HAART. San Francisco: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2000.
30. Miller J, Carr A, Smith D, et al. Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *AIDS* 2000; 14:2406-7.
31. Goujard C, Boufassa F, Deveau C, Laskri D, Meyer L, for the PRIMO group. Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated during primary infection. *AIDS* 2001;15:282-4.
32. Batterham MJ, Garsia R, Greenop PA. Dietary intake, serum lipids, insulin resistance and body composition in the era of highly active antiretroviral therapy: Diet FRS Study. *AIDS* 2000;14:1859-45.
33. Samaras K, Kelly PJ, Chiano MN, Spector TD, Campbell LV. Genetic and environmental influences on total-body and central abdominal fat: the effect of physical activity in female twins. *Ann Intern Med* 1999;130:873-82.
34. Zylberberg H, Nalpas B, Pol S, Brechot C, Viard JP. Is there a relationship between hepatitis C virus infection and antiretroviral-associated lipodystrophy. *AIDS* 2000;14:2055.
35. Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1740-50.
36. 1995 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41:1-19.
37. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1998;358:853-60.
38. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al, for the EuroSIDA Study Group. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV. *Lancet* 1998;352:1725-50.
39. Wong JK, Hazareh M, Gunthard HF, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of HIV viremia. *Science* 1997;278:1211-5.
40. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir of human immunodeficiency virus-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278:1295-300.
41. Silva M, Skolnik P, Gorbach S, et al. The effect of protease inhibitors on weight and body composition in HIV-infected patients. *AIDS* 1998;12:1645-51.
42. Carbonnel F, Maslo C, Beaugerie L, et al. Effect of indinavir on HIV-related wasting. *AIDS* 1998;12:1777-84.
43. Pernerstorfer-Schoen H, Schindler K, Parschalk B, et al. Beneficial effects of protease inhibitors on body composition and energy expenditure: a comparison between HIV-infected and AIDS patients. *AIDS* 1999;13:2589-96.
44. Yanovski JA, Miller KD, Kino T, et al. Endocrine and metabolic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients with evidence of protease inhibitor-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1925-51.
45. Schwenk A, Kremer G, Cornely O, et al. Body weight changes with protease inhibitor treatment in undernourished HIV-infected patients. *Nutrition* 1999;15:453-7.
46. Wanke CA, Silva M, Knox TA, Forrester J, Speigelman D, Gorbach SL. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;31:805-5.
47. Shevitz AB, Knox TA, Speigelman D, Roubenoff R, Gorbach SL, Skolnik P. Elevated resting energy expenditure among seropositive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1551-7.
48. Kosmiski LA, Kuritzkes DR, Lichtenstein KA, et al. Fat distribution and metabolic changes are strongly correlated and energy expenditure is increased in the HIV lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2001;15:1995-2000.
49. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN Jr. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:27-51.
50. Ledru E, Christeff N, Patey O, de Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor- α T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000;95: 5191-8.
51. Sellmeyer DE, Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocrine Reviews* 1996;17:518-32.
52. Scevola D, Di Matteo A, Uberti F, Minoia G, Poletti F, Faga A. Reversal of cachexia in patients treated with potent antiretroviral therapy. *The AIDS Reader* 2000;10:365-75.
53. Hengge UR, Stocks K, Unger S, et al. Randomized phase III trial of oxmetholone for the treatment of HIV wasting and lipodystrophy. Seattle: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002.
54. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001;32:150-9.
55. Schmidt HHJ. Where does insulin resistance in lipodystrophic HIV-1-positive subjects come from? *AIDS* 2001; 15:2187-8.
56. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:459-65.
57. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994;74:761-811.
58. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
59. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor independent of HDL cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;5:215-9.
60. Maggi P, Serio G, Epifani G, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000;14:F123-F8.
61. Depairon M, Chessex S, Sudre P, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals: focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001;15:329-34.
62. Henry K, Melroe H, Huebsch J, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1328.

63. Behrens G, Schmidt H, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Vascular complications associated with the use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1958.
64. Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ. Vascular complications associated with the use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1959.
65. Jütte A, Schwenk A, Franzen C, et al. Increasing morbidity from myocardial infarction during HIV protease inhibitor treatment? *AIDS* 1999;15:1796-7.
66. Koppel K, Bratt G, Rajs J. Sudden cardiac death in a patient on 2 years of highly active antiretroviral therapy: a case report. *AIDS* 1999;15:1995-4.
67. Mary-Krause M, Cotte L, Simon-Coutellier A, et al. Myocardial infarction in HIV seropositive men in the era of HA-ART treatments in France. XIII International AIDS Conference. Durban, South Africa: 2000.
68. Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, et al. Changing spectrum of mortality due to human immunodeficiency virus: analysis of 260 deaths during 1995-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32:1487-95.
69. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-9.
70. Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001;15:251-9.
71. Martínez E, García-Viejo MA, Blanch J, Gatell JM. Lipodystrophy syndrome in patients with HIV infection: quality of life issues. *Drug Safety* 2001;24:157-66.
72. Collins E, Wagner C, Walmsley S. Psychological impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. *The AIDS Reader* 2000;10:546-51.
73. Cleeman JI. Detection and evaluation of dyslipoproteinemia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998;27:597-611.
74. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 1):S5-S19.
75. Saint-Marc T, Partisani M, Poizat-Martin I, et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000;14:37-49.
76. Kingsley L, Smit E, Riddler S, et al. Prevalence of lipodystrophy and metabolic abnormalities in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Chicago: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001.
77. Carr A, Smith D, Workman C, et al. Switching stavudine or zidovudine to abacavir for HIV lipodystrophy: a randomised, controlled, open-label, multicentre, 24-week study. Seattle: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002.
78. John M, James I, McKinnon E, et al. A randomised, controlled, open-label study of revision of antiretroviral regimens containing stavudine and/or a protease inhibitor to zidovudine/lamivudine/abacavir to prevent or reverse lipodystrophy: 48-week data. Seattle: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002.
79. McComsey G, Loneragan T, Fisher R, et al. Improvements in lipodystrophy are observed after 24 weeks when stavudine is replaced by either abacavir or zidovudine. Seattle: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002.
80. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS* 1999;15:2261-7.
81. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24(Suppl 1):S35-44.
82. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Zhao G. Is there an optimal diet for the hypertriglyceridemic patient? *J Cardiovasc Risk* 2000;7:535-7.
83. Dubé MP, Sprecher D, Henry K, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000;51:1216-24.
84. Hellerstein MK, Wu K, McGrath M, et al. Effects of dietary n-3 fatty acid supplementation in men with weight loss associated with the acquired immunodeficiency syndrome: relation to indices of cytokine production. *JAIDS* 1996; 11:258-70.
85. Fernández ML. Soluble fiber and nondigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:35-40.
86. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24(Suppl 1):S44-S8.
87. Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;51:1467-75.
88. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 2001;24(Suppl 1):S51-S6.
89. Pignone MP, Phillips CJ, Atkins D, et al. Screening and treating adults for lipid disorders (2). *Am J Prev Med* 2001; 20(5 Suppl):77-89.
90. Martínez E, Podzamczar D, Ribera E, et al. Switching protease inhibitors to nevirapine, efavirenz, or abacavir: a randomized, multicenter, open-label, simplification trial. Seattle: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002.
91. Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. A randomized trial of metabolic and body composition changes in patients switching from PI-containing regimens to abacavir, efavirenz, or nevirapine. Seattle: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002.
92. Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Clinical, virological, and immunological benefit of switching the protease inhibitor by nevirapine in HAART experienced patients suffering lipodystrophy: 56-week follow-up. San Francisco: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2000.
93. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in patients under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000;14:807-12.
94. Tebas P, Yarasheski K, Powderly WG, et al. A prospective open-label pilot trial of a maintenance nevirapine-containing regimen in patients with undetectable viral loads on protease inhibitor regimens for at least 6 months. San Francisco: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2000.
95. Martínez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999; 13:805-10.
96. Opravil M, Yerly S, Lazzarin A, et al. Protease inhibitor class-sparing maintenance therapy with abacavir + lamivudine + zidovudine in patients with long-term suppression of HIV-1 RNA. San Francisco: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2000.
97. Rozenbaum W, Molina JM, Delfraissy JF, et al. Improvement of lipodystrophy in HIV-1-infected subjects switching from 2 NRTI/PI to 2NRTI/abacavir (French substudy,

- CNA50017). San Francisco: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2000.
98. Goebel FD, Walli RK for the CNA50017 study team. A novel use of abacavir to simplify therapy in PI-experienced patients successfully treated with HAART. San Francisco: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2000.
 99. Viciano P, Alarcon D, Martin P, et al. Partial improvement of lipodystrophy after switching from HIV-1 protease inhibitors to efavirenz. San Francisco: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2000.
 100. Bonnet E, Lepec R, Bluteau R, et al. Evolution of lipodystrophy syndrome and lipidic profile in HIV patients after switching from protease inhibitors to efavirenz. San Francisco: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2000.
 101. Martinez E, García-Viejo MA, Blanco JL, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000;31:1266-75.
 102. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511.
 103. Henry K, Melroe H, Huebsch J, et al. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet* 1998;352:1051-2.
 104. Murillas J, Martin T, Ramos A, Portero JL. Atorvastatin for protease inhibitor-related hyperlipidaemia. *AIDS* 1999;13:1424-5.
 105. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344:984-96.
 106. Herman RJ. Drug interactions and the statins. *CMAJ* 1999;161:1281-6.
 107. Hewitt RG, Shelton MJ, Esch LD. Gemfibrozil effectively lowers protease inhibitor-associated hypertriglyceridemia in HIV-1-positive patients. *AIDS* 1999;13:868-9.
 108. Miller J, Carr A, Brown D, Cooper DA. A randomised, double-blind study of gemfibrozil for the treatment of protease inhibitor-associated hypertriglyceridemia. Chicago: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001.
 109. Martínez E, García MA, Conget I, et al. Incidence, characteristics, and prognosis of diabetes mellitus associated with protease inhibitors. Chicago: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001.
 110. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 54). *Lancet* 1998;352:854-65.
 111. Saint-Marc T, Touraine JL. Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy. *AIDS* 1999;13:1000-2.
 112. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:472-7.
 113. Walli R, Michl GM, Muhlhaber D, et al. Effects of troglitazone on insulin-sensitivity in HIV-infected patients with protease inhibitor-associated diabetes mellitus. *Res Exp Med Berl* 2000;199:255-62.
 114. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Seattle: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002.
 115. Shevitz AH, Knox TA. Nutrition in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:1769-75.
 116. Roubenoff R, Schmitz H, Bairos L, et al. Reduction of abdominal obesity in lipodystrophy associated with human immunodeficiency virus infection by means of diet and exercise: case report and proof of principle. *Clin Infect Dis* 2002;34:590-5.
 117. Roubenoff R, Weiss L, McDermott A, et al. A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. *AIDS* 1999;13:1573-5.
 118. Ponce-de-Leon S, Iglesias M, Ceballos J, Ostrosky-Zeichner L. Liposuction for protease-inhibitor-associated lipodystrophy. *Lancet* 1999;353:1244.
 119. Wolfort FG, Cetrulo CL, Nevarre DR. Suction-assisted lippectomy for lipodystrophy syndromes attributed to HIV-protease inhibitor use. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1814-20.
 120. Levan P, Girard PM, Rozembaum W, et al. Plastic surgery: facial recontouring in lipodystrophic HIV-infected patients under HAART: our experience. Marrakech: European Symposium on Lipodystrophy and HIV Infection; 2000.
 121. Saint-Marc T. Effects of polyactic acid (New-Fill®) on bichat fat pads atrophy in HIV-infected patients under HAART. Marrakech: European Symposium on Lipodystrophy and HIV Infection, 2000.
 122. Amard P, Saint-Marc T, Katz P. The effects of polyactic acid as therapy for lipodystrophy of the face. Toronto: 2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; 2000.
 123. Polo R, Verdejo J, González-Muñoz M, et al. Lipodystrophy related to reverse transcriptase inhibitors in HAART: effect of switching stavudine therapy. San Diego: 1st International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; 1999.
 124. Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS* 1999;13:2188-9.
 125. Clark A. Improvement of facial lipodystrophy after substitution of stavudine. Toronto: 2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; 2000.
 126. Strobel M, Muller P, Claudel P. Complete reversibility of severe nucleoside-induced lipodystrophy. *AIDS* 1999;13:2606-7.
 127. Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:1955-42.
 128. Milinkovic A, Martínez E, Vidal S, et al. The effect of structured therapy interruptions on the evolution of lipid abnormalities and body fat in patients with primary HIV-1 infection. Atenas: 3rd International Workshop on Adverse Drug reactions and Lipodystrophy in HIV; 2001.
 129. Martínez E, Domingo P, Pérez-Cuevas JB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study on the effects of metformin or gemfibrozil in lipodystrophic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors. Seattle: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002.
 130. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med* 2000;133:265-74.
 131. Murphy E, Nolan JJ. Insulin sensitiser drugs. *Exp Opin Invest Drugs* 2000;9:1347-61.
 132. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
 133. Mulligan K, Tai VW, Schambelan M. Use of growth hormone and other anabolic agents in AIDS wasting. *JPEN* 1999;23(Suppl):202-9.
 134. Rietschel P, Hadigan C, Corcoran C, et al. Assessment of growth hormone dynamics in human immunodeficiency virus-related lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:504-10.

135. Wanke C, Gerrior J, Kantaros J, Coakley E, Albrecht M. Recombinant human growth hormone improves the fat redistribution syndrome (lipodystrophy) in patients with HIV. *AIDS* 1999;13:2099-105.
136. Torres RA, Unger KW, Cadman JA, Kassous JY. Recombinant human growth hormone improves truncal adiposity and «buffalo humps» in HIV-positive patients on HAART. *AIDS* 1999;13:2479-81.
137. Mauss S, Wolf E, Jaeger H. Reversal of protease inhibitor-related visceral abdominal fat accumulation with recombinant human growth hormone. *Ann Intern Med* 1999;131:315-4.
138. Snatos S. Fat redistribution syndrome and therapy with growth hormone. Cannes: 5rd International Conference on Nutrition and HIV infection; 1999.
139. Knechten H, Hohn C, Holmgren-Haas I, Jopp T, Braum I. Effects of low dose recombinant growth hormone on BIA parameters and blood lipids in HIV-infected patients with lipodystrophy. Marrakech: European Symposium on Lipodystrophy and HIV Infection; 2000.
140. Schauster AC, Geletko SM, Mikolich DJ. Diabetes mellitus associated with recombinant human growth hormone for HIV wasting syndrome. *Pharmacotherapy* 2000;20:1129-54.
141. Gold J, Batterham M. Nandrolone decanoate: use in HIV-associated lipodystrophy syndrome: a pilot study. *Int J STD AIDS* 1999;10:558.
142. Padmanabhan S, Rosenberg AS. Cushing's syndrome induced by megestrol acetate in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;27:217-8.