

Síndrome metabólico en pacientes con lipodistrofia infectados por el VIH

C. Jericó, H. Knobel, M.L. Sorli, M. Montero, A. Guelar y J. Pedro-Botet

Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Hospital del Mar. Barcelona. España.
Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

Introducción. La lipodistrofia en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede contemplarse como un factor predisponente al desarrollo del síndrome metabólico. Por dicho motivo en el presente estudio se ha evaluado la prevalencia de síndrome metabólico en estos pacientes según el tipo de lipodistrofia y los posibles factores relacionados.

Pacientes y métodos. Estudio transversal que incluyó a los pacientes mayores de 20 años, con infección por el VIH y anomalías en la distribución de la grasa corporal atendidos en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas del Hospital del Mar de Barcelona, durante el año 2003. La identificación del síndrome metabólico se estableció según los criterios del Panel III del National Cholesterol Education Program. La lipodistrofia se evaluó por exploración física y se clasificó en lipoatrofia, lipohipertrofia y formas mixtas.

Resultados. El 99% de los 260 pacientes incluidos recibía tratamiento antirretroviral. La prevalencia de síndrome metabólico fue del 23,5%. Según el patrón de lipodistrofia, la prevalencia fue del 15,1% en los pacientes con lipoatrofia aislada y del 35,2% en los que presentaban lipoacúmulo. El índice de masa corporal (*odds ratio* [OR]: 1,22; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1-1,36) fue el único factor que se asoció de forma independiente y significativa con la presencia de síndrome metabólico en los pacientes con lipodistrofia.

Conclusiones. La presencia de lipoacúmulo duplica la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes infectados por el VIH con lipodistrofia. Dado que el índice de masa corporal es el principal predictor del riesgo de aparición de síndrome metabólico en estos pacientes, deben enfatizarse las medidas dirigidas a cambiar los estilos de vida.

Palabras clave:

Lipodistrofia. Síndrome metabólico. Terapia antirretroviral. VIH.

METABOLIC SYNDROME AMONG HIV-INFECTED PATIENTS WITH LIPODYSTROPHY

Introduction. Lipodystrophy in HIV-infected patients may be a predisposing factor for metabolic syndrome. The aim of the present study was to assess the prevalence of metabolic syndrome among HIV-infected patients with lipodystrophy and to analyze the possible associated factors.

Patients and methods. A cross-sectional study was performed in HIV-infected patients aged 20 years old and older with lipodystrophy managed at the Internal Medicine and Infectious Diseases Outpatient Unit of Hospital del Mar in Barcelona (Spain), in 2003. The National Cholesterol Education Program-APT III criteria for the identification of metabolic syndrome were used. Lipodystrophy was evaluated by clinical examination and classified as lipoatrophy, lipohypertrophy and mixed forms.

Results. Ninety-nine percent of the 260 patients included were on antiretroviral therapy. The prevalence of metabolic syndrome was 23.5%. Based on the lipodystrophy pattern, the prevalence ranged from 15.1% in patients with isolated

Correspondencia: Dr. J. Pedro-Botet.
Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar.
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: 86620@imas.imim.es

Recibido el 1 de junio de 2005 y aceptado
el 10 de noviembre de 2005.

lipoatrophy to 35.2% in those with lipoaccumulation pattern. The only independent factor associated with the presence of metabolic syndrome among patients with lipodystrophy was body mass index (OR: 1.22; 95% CI, 1.1-1.36).

Conclusions. The presence of lipoaccumulation doubles the prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients with lipodystrophy. Since body mass index was the main independent predictor of metabolic syndrome in the present study, interventions aimed at lifestyle changes should be prioritized in these patients.

Key words:

HIV. Lipodystrophy. Metabolic syndrome. Antiretroviral therapy.

Introducción

El tratamiento antirretroviral de gran actividad ha modificado la evolución natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como consecuencia del restablecimiento inmunológico y de la disminución de la morbilidad asociada a las enfermedades oportunistas¹. Sin embargo, su uso se ha relacionado con la aparición de alteraciones del metabolismo lipoproteico y de los hidratos de carbono, complicaciones atribuidas a la toxicidad de los fármacos antirretrovirales. En este sentido, Carr et al² describieron en 1998 el síndrome de lipodistrofia asociado a los inhibidores de la proteasa; esta denominación agrupa las alteraciones metabólicas anteriormente descritas junto a la redistribución anómala de la grasa corporal, cuyo mecanismo etiopatogénico es la resistencia a la insulina.

El síndrome metabólico engloba un conjunto de alteraciones clínico-metabólicas en las que la insulinoresistencia desempeña un papel patogénico fundamental, comportando un notable incremento del riesgo cardiovascular. El Panel III del National Cholesterol Education Program (NCEP) propone unos criterios de fácil aplicación clínica para la identificación del síndrome metabólico³. Aunque los pacientes con infección por el VIH y lipodistrofia presentan una mayor predisposición a desarrollar un síndrome metabólico⁴, se dispone de escasos datos sobre la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes infectados por el VIH con alteraciones en la distribución de la grasa corporal⁵. Por este motivo, en el presente estudio se evalúa la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes infectados por el VIH según el tipo de lipodistrofia y los posibles factores relacionados.

Pacientes y método

Pacientes

De los pacientes con infección por el VIH atendidos en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas del Hospital del Mar de Barcelona, entre enero y diciembre de 2003, se incluyó en el estudio a los mayores de 20 años que presentaban anomalías en la distribución de la grasa corporal. Se consideraron criterios de exclusión la retirada del tratamiento antirretroviral o la presencia de signos clínicos de infección activa o enfermedad definitoria de sida durante los 3 meses previos a su inclusión, por su posible impacto en los parámetros antropométricos o bioquímicos. El protocolo de estudio, aprobado por el Comité de Ética del centro, incluía un examen físico y una extracción sanguínea.

De cada paciente se recogieron la edad, el sexo, la categoría de la infección por el VIH⁶, el grupo de riesgo para la transmisión del VIH (clasificado como usuario de drogas por vía parenteral, homosexual, heterosexual y desconocido u otros), el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección, el recuento de linfocitos CD4 *nadir*, la duración y el tipo de tratamiento antirretroviral. El examen físico incluyó la medida del peso, la talla y el perímetro de la cintura abdominal, así como la determinación de la presión arterial según las técnicas estandarizadas. La presencia de lipodistrofia se evaluó mediante la percepción por parte del paciente de cambios en la distribución de la grasa corporal y la valoración por un único investigador que la clasificó en lipoatrofia cuando existía una disminución de la grasa subcutánea periférica (cara, extremidades y nalgas), lipohipertrofia si había acumulo de grasa en la zona troncular (peri o intraabdominal, dorsocervical y mamaria) y en formas mixtas.

Determinaciones

Se realizó a los pacientes incluidos en el estudio una extracción de sangre venosa tras ayuno de 12 h. Se determinaron las concentraciones de colesterol total y triglicéridos mediante métodos enzimáticos en un analizador automático Cobas Mira (Baxter Diagnostics AG, Düringen, Suiza) y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) mediante separación por precipitación con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio. La glucemia se determinó por el método de la oxidasa. Asimismo, se determinaron el recuento de linfocitos CD4 y la carga viral (Nuclisens Easy Q HIV-1, Biomérieux, Boxtel, Holanda).

Criterios de síndrome metabólico

Según los criterios propuestos por el Panel III del NCEP³, se efectuó el diagnóstico de síndrome metabólico cuando el paciente presentaba 3 o más de los siguientes factores: glucemia plasmática en ayunas ≥ 110 mg/dl o en tratamiento con fármacos hipoglucemiantes, presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento farmacológico antihipertensivo, trigliceridemia plasmática en ayunas ≥ 150 mg/dl, cHDL inferior 40 mg/dl en varones y a 50 mg/dl en mujeres y un perímetro de cintura abdominal superior a 102 cm en varones y a 88 cm en mujeres.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de la t de Student para la comparación de medias y la prueba de la χ^2 para el análisis de las variables categóricas. Para evaluar los factores asociados a la presencia de síndrome metabólico (variable dependiente) se utilizó un modelo de regresión logística múltiple que incluía como variables independientes aquellas que mostraron un valor de $p < 0,05$ en el análisis univariante. Para el análisis de los resultados se empleó el programa estadístico SPSS, versión 11.5 para Windows.

Resultados

De los 1.016 pacientes atendidos durante el año 2003 en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, se excluyó a 209 por el criterio de la edad, haber presentado signos de infección activa, precisar ingreso hospitalario o por interrupción de la terapia antirretroviral, y a 502 que no presentaban alteraciones en la distribución de la grasa corporal. De los 305 pacientes elegibles, 260 completaron el protocolo de estudio y constituyeron la muestra definitiva que

aquí describimos. Tan sólo 2 pacientes (0,8%) con lipodistrofia, ambos en forma de lipoatrofia, no habían estado expuestos a tratamiento antirretroviral. Las características clínicas, demográficas y antropométricas de los pacientes según el tipo de lipodistrofia se exponen en la tabla 1. En la tabla 2 se describe la prevalencia de cada uno de los componentes del síndrome metabólico. Los pacientes con lipoacúmulo mostraron una frecuencia significativamente mayor de hipertrigliceridemia y de obesidad abdominal con respecto a aquellos con lipoa-

Tabla 1. Características clínicas, demográficas y antropométricas de los 260 pacientes según el patrón de redistribución grasa

Característica	Todos (n = 260)	Con lipoatrofia (n = 152)	Con lipohipertrofia (n = 24)	Con formas mixtas (n = 84)
Edad (años, media $\pm$ DE)	44,1 $\pm$ 9,1	43,5 $\pm$ 8,8	43,0 $\pm$ 8,2	45,4 $\pm$ 9,7
Varones/mujeres	190/70	127/25	11/13	52/32
IMC (kg/m ² , media $\pm$ DE)	23,0 $\pm$ 3,1	22,3 $\pm$ 2,9	24,9 $\pm$ 3,9	23,7 $\pm$ 2,8
Cintura abdominal (cm)				
Varones (media $\pm$ DE)	86,3 $\pm$ 9,1	83,2 $\pm$ 7,7	91,9 $\pm$ 8,7	92,8 $\pm$ 8,5
Mujeres (media $\pm$ DE)	83,2 $\pm$ 10,5	77,0 $\pm$ 10,3	91,8 $\pm$ 10,0	84,5 $\pm$ 7,6
Tabaquismo (%)	176 (67,7)	107 (70,4)	19 (79,2)	50 (59,5)
Grupo de riesgo (%)				
UDVP	107 (41,2)	67 (44,1)	9 (37,5)	31 (36,9)
Homosexual	94 (36,2)	59 (38,8)	6 (25,0)	29 (34,5)
Heterosexual	53 (20,4)	25 (16,4)	7 (29,2)	21 (25,0)
Otros o desconocido	6 (2,2)	1 (0,7)	2 (8,3)	3 (3,6)
Meses diagnóstico VIH (RIC)	128 (67-160)	128 (93-160)	106 (83-138)	131 (96-161)
CD4 <i>nadir</i> , cél/ml (RIC)	169 (12-270)	184 (65-291)	159 (26-262)	141 (37-248)
CD4 actual, cél/ml (RIC)	503 (219-706)	481 (302-643)	428 (269-619)	569 (362-822)
VIH ARN < 500 copias/ml (%)	176 (67,7)	103 (67,8)	18 (75,0)	55 (65,5)
Categoría VIH [*]				
A (%)	95 (36,7)	58 (38,7)	4 (17,4)	33 (37,9)
B (%)	37 (14,4)	19 (12,6)	3 (13,0)	15 (17,2)
C (%)	128 (48,9)	73 (48,7)	16 (69,6)	39 (44,9)
Meses TAR (RIC)	89 (47-112)	89 (67-109)	76 (64-104)	90 (75-119)
Exposición a TAR				
Nunca expuesto a TAR (%)	2 (0,8)	2 (1,3)	0	0
Nunca expuesto a IP (%)	39 (15,0)	27 (17,8)	5 (20,8)	7 (8,3)
IP expuesto o actual (%)	219 (84,2)	123 (80,9)	19 (79,2)	77 (91,7)

IMC: índice de masa corporal; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; RIC: rango intercuartil; TAR: tratamiento antirretroviral; IP: inhibidores de la proteasa.

*A: asintomático, infección por el VIH aguda o linfadenopatía generalizada; B: sintomático sin pertenecer a categoría A o C; y C: sida.

Tabla 2. Prevalencia de los componentes del síndrome metabólico en los 260 pacientes según el patrón de redistribución grasa

Criterios	Todos (n = 260)	Con lipoatrofia (n = 152)	Con lipoacúmulo* (n = 108)
PA $\geq$ 130/85 mmHg	86 (33,1%)	49 (32,2%)	37 (34,3%)
cHDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres	114 (43,8%)	64 (42,1%)	50 (46,3%)
Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl	143 (55%)	72 (47,4%)	71 (65,7%)
Glucosa $\geq$ 110 mg/dl	36 (13,8%)	20 (13,2%)	16 (14,8%)
Perímetro de cintura > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres	38 (14,6%)	8 (5,3%)	30 (27,8%)

PA: presión arterial; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

*Lipoacúmulo incluye las formas con lipohipertrofia y las formas mixtas de lipodistrofia.

Tabla 3. Asociación entre la edad, el sexo, las características de la infección por el VIH, el tratamiento antirretroviral y la presencia de síndrome metabólico en los 260 pacientes con lipodistrofia

	Pacientes con síndrome metabólico n = 61 (23,5%)	Pacientes sin síndrome metabólico n = 199 (76,5%)	p
Edad (años, media $\pm$ DE)	46,1 $\pm$ 10,6	43,4 $\pm$ 8,5	0,048
Sexo			
Varón (%)	44 (72,1)	146 (73,4)	0,87
Mujer (%)	17 (27,9)	53 (26,6)	
IMC (kg/m ² , media $\pm$ DE)	24,6 $\pm$ 2,7	22,5 $\pm$ 3,0	0,0001
Tabaquismo actual			
Sí (%)	34 (55,7)	142 (71,4)	0,028
No (%)	27 (44,3)	57 (28,6)	
Grupo riesgo			
UDVP (%)	17 (27,9)	90 (45,2)	0,018
Otros (%)	44 (72,1)	109 (54,8)	
Categoría VIH*			
A (%)	18 (29,5)	66 (33,2)	0,64
B + C (%)	43 (70,5)	133 (66,8)	
Meses desde diagnóstico del VIH (rango)	110 (90-146)	133 (93-160)	0,11
CD4 <i>nadir</i> , células/ml (rango)	141 (65-231)	181 (53-286)	0,23
CD4 actual, células/ml (rango)	464 (316-656)	522 (307-730)	0,68
VIH ARN < 500 copias/ml			
No (%)	36 (59,0)	140 (70,4)	0,11
Sí (%)	25 (41,0)	59 (29,6)	
Meses TAR (rango)	87 (64-105)	89 (70-112)	0,64
Exposición a TAR			
Nunca expuesto a TAR (%)	0	2 (1,0)	0,64
Nunca expuesto a IP (%)	8 (13,1)	31 (15,6)	
Expuesto a IP (%)	53 (86,9)	166 (83,4)	

IMC: índice de masa corporal; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; TAR: tratamiento antirretroviral; IP: inhibidor de la proteasa.

*A: asintomático, infección por el VIH aguda o linfadenopatía generalizada; B: sintomático sin pertenecer a categoría A o C; y C: sida.

trofia aislada (el 65,7 frente al 47,4%; $p = 0,004$, y el 27,8 frente al 5,3%; $p < 0,0001$, respectivamente). Globalmente, 61 pacientes con lipodistrofia presentaban 3 o más componentes, por lo que la prevalencia de síndrome metabólico fue del 23,5%. Al analizar la prevalencia de síndrome metabólico según el patrón de lipodistrofia, los pacientes con lipoacúmulo mostraron una prevalencia significativamente mayor con respecto a los que presentaban lipoatrofia (el 35,2 frente al 15,1%; $p < 0,0001$).

Las características de los pacientes infectados por el VIH y lipodistrofia con y sin síndrome metabólico se recogen en la tabla 3. En el análisis univariante la edad, el índice de masa corporal, el tabaquismo activo y el grupo de riesgo para la transmisión del VIH, distinto de la venopunción de drogas, se asociaron de forma significativa con la presencia de síndrome metabólico. Sin embargo, en el modelo logístico de regresión múltiple sólo el índice de masa corporal mantuvo una asociación significativa e independiente con la presencia de síndrome metabólico (*odds ratio* [OR], 1,22; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1-1,36) (tabla 4). Al efectuar el mismo análisis, pero clasificando a los pacientes según el patrón de lipodistrofia, no se

obtuvo en ninguno de los subgrupos factores independientemente asociados al síndrome metabólico (datos no mostrados).

Discusión

La prevalencia de síndrome metabólico utilizando los criterios del Panel III del NCEP³ en los pacientes infectados por el VIH que presentaban lipodistrofia fue del 23,5%, similar a la descrita en población general americana y europea⁷⁻¹⁰. Sin embargo, al valorar la prevalencia de síndrome metabólico según el patrón de redistribución grasa, se objetivó que en los pacientes con lipoacúmulo la prevalencia se incrementó más del doble en comparación con los que presentan lipoatrofia. Esta variabilidad en la prevalencia de síndrome metabólico según el tipo de lipodistrofia podría explicar, en parte, la elevada proporción de pacientes con síndrome metabólico en el estudio de Hadigan et al⁵, ya que, además de otras diferencias con la población del presente estudio, el 83,5% de los participantes presentaban lipoacúmulo aislado o formas mixtas de lipodistrofia.

Aunque los cambios en la distribución de la grasa corporal pueden observarse en pacientes no ex-

Tabla 4. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) para la presencia de síndrome metabólico según las variables seleccionadas en el análisis de regresión logística

Variables	OR ajustada (IC del 95%)	p
Edad (por incremento de 10 años)	1,13 (0,80-1,59)	0,49
Índice de masa corporal	1,22 (1,10-1,36)	0,0001
Tabaquismo	1,12 (0,57-2,23)	0,73
Grupo de riesgo	1,44 (0,69-2,99)	0,32

puestos al tratamiento, por lo general acontecen en pacientes que reciben terapia antirretroviral¹¹, y su desarrollo se ha relacionado con la exposición continuada a inhibidores de la proteasa y a fármacos no análogos de nucleósidos, al incremento de la edad, a los estadios sintomáticos de la infección por el VIH y a la carga viral indetectable¹². La lipodistrofia presenta, por tanto, un origen multifactorial donde con elevada frecuencia coexisten formas de lipoatrofia y acúmulo de grasa en un mismo paciente¹². Sin embargo, la exposición a los inhibidores de la proteasa se ha relacionado de forma característica con la resistencia a la insulina y el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipoproteico junto a la redistribución de la grasa¹¹, mientras que los análogos de nucleósidos y la propia infección por el VIH se asocian a disfunción mitocondrial que facilita la apoptosis de los adipocitos causante de la lipoatrofia^{13,14}.

Por otra parte, la importancia del índice de masa corporal como único factor independientemente asociado a la presencia de síndrome metabólico en el presente estudio viene corroborada por la revitalización del concepto de individuos metabólicamente obesos con normopeso, recientemente definido por St-Onge et al¹⁵. De este modo, la identificación del síndrome metabólico mediante los criterios del Panel III estaría especialmente justificada en los pacientes que, paralelamente al desarrollo de lipodistrofia, presenten un aumento del peso corporal a consecuencia del acúmulo de grasa.

Las limitaciones del presente estudio se derivan de su diseño transversal, por lo que no debemos olvidar, por un lado, la posible variabilidad temporal que pueden experimentar los parámetros evaluados y, por otro, que los hallazgos descritos representan sólo asociaciones y no implican causalidad. En relación con la evaluación de la lipodistrofia, la utilización de criterios clínicos podría infraestimar su prevalencia real, ya que ésta es más frecuente en sus formas leves o moderadas¹². Sin embargo, no existe todavía consenso para la utilización de las

técnicas de cuantificación de la grasa corporal por la falta de estandarización metodológica¹⁶ y dificultad de su aplicación en la práctica clínica¹⁷. Por otra parte, no se ha analizado el efecto de los diferentes fármacos antirretrovirales dado el número de pacientes incluidos y que la gran mayoría de éstos había recibido en algún momento evolutivo tratamiento con inhibidores de la proteasa.

Sobre la base de la mayor esperanza de vida junto a la creciente exposición a la terapia antirretroviral de los pacientes con infección por el VIH, es fácil pronosticar un incremento en la prevalencia de síndrome metabólico en estos pacientes durante los próximos años, sobre todo en aquellos con patrón de lipoacúmulo. Desde un punto de vista terapéutico, y dejando aparte las posibles sustituciones de fármacos antirretrovirales¹⁸, debemos recordar las evidencias disponibles acerca de la importancia del cambio de estilo de vida, especialmente en situación de sobrepeso/obesidad abdominal para la población con y sin infección por el VIH^{19,20}.

Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
2. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998;12:F51-8.
3. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-96.
4. Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordóñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients. Prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care*. 2005;28:144-9.
5. Hadigan C, Meigs JB, Wilson PWF, D'Agostino RB, Davis B, Basgoz N, et al. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clin Infect Dis*. 2003;36:909-16.
6. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*. 1992;41(RR-17):1-19.
7. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002;28:364-76.
8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
9. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmona R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med*. 2003;14:101-6.
10. Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gómez-Gerique JA, et al. Central adiposity determines prevalence differences of the metabolic syndrome. *Obes Res*. 2003;11:1480-7.

11. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS*. 2003;17 Suppl 1:S141-8.
12. Miller J, Carr A, Emery S, Law M, Mallal S, Baker D, et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med*. 2003;4:293-301.
13. Miró O, López S, Pedrol E, Rodríguez-Santiago B, Martínez E, Soler A, et al. Mitochondrial DNA depletion and respiratory chain enzyme deficiencies are present in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients with HAART-related lipodystrophy. *Antivir Ther*. 2003;8:333-8.
14. Miró O, López S, Martínez E, Pedrol E, Milinkovic A, Deig E, et al. Mitochondrial effects of HIV infection on the peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients who were never treated with antiretrovirals. *Clin Infect Dis*. 2004;39:710-6.
15. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care*. 2004;27:2222-8.
16. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005;352:48-62.
17. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet*. 2003;361:726-35.
18. 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;3:805-10.
19. Roubenoff R, Weiss L, McDermott A, Heflin T, Cloutier GJ, Wood M, et al. A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. *AIDS*. 1999;13:1373-5.
20. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:611-9.