

Lipodistrofia y alteraciones metabólicas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tratados con inhibidores de la proteasa

F.J. del Valle Gutiérrez y F.J. Gómez Rodrigo

Servicio de Medicina Interna. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Antecedentes. Se ha descrito que la terapéutica antirretroviral de gran actividad induce el desarrollo de lipodistrofia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperglucemia.

Objetivo y métodos. Describir la frecuencia y las características clínicas de las alteraciones de los lípidos plasmáticos y de la lipodistrofia en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tratados durante un período mínimo de 18 meses con fármacos antirretrovirales.

Resultados. Se analizó a 154 pacientes que recibieron tratamiento con distintos inhibidores de la transcriptasa inversa, de los cuales 66 recibieron también tratamiento con indinavir, 59 con saquinavir y 29 con ritonavir. Desarrollaron lipodistrofia 65 pacientes (42,2%), el colesterol total antes del tratamiento en este subgrupo de pacientes era de $170,2 \pm 43,8$ mg/dl (media \pm DE), y al final del tratamiento fue de $208,2 \pm 59,8$ mg/dl ($p = 0,001$); la cifra de triglicéridos antes del tratamiento era de $147,3 \pm 91,0$ mg/dl, y después del mismo ascendió a $265,5 \pm 277,2$ mg/dl ($p = 0,003$). Al final del período de tratamiento, del total de los 154 pacientes incluidos en el estudio, en 38 (24,7%) el colesterol total era superior a los 240 mg/dl y en 38 (24,7%) los triglicéridos eran superiores a 200 mg/dl. Los cambios en los lípidos plasmáticos precedieron a la aparición de las manifestaciones de lipodistrofia y de las distintas variables analizadas; la administración de zidovudina se asoció con la aparición de lipodistrofia.

Conclusión. El tratamiento antirretroviral de gran actividad produce un aumento significativo del colesterol total y de los triglicéridos plasmáticos que precede a la aparición de lipodistrofia. Una notable proporción de pacientes después del tratamiento presentan concentraciones plasmáticas de colesterol y/o triglicéridos por encima de los valores deseables.

Palabras clave:

Antirretrovirales. Colesterol. Lipodistrofia. Sida. Triglicéridos.

LIPODISTROPHY AND METABOLIC ABNORMALITIES IN PATIENTS INFECTED WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS RECEIVING TREATMENT WITH PROTEASE INHIBITORS

Background. A syndrome of lipodystrophy, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and hyperglycemia has been described in patients receiving antiretroviral therapy.

Objective and methods. To describe the frequency, clinical characteristics and changes in serum lipids in patients infected by the human immunodeficiency virus with a follow-up of 18 months.

Results. One hundred and fifty four patients were analysed. All of them received treatment with several reverse transcriptase inhibitors. Indinavir, saquinavir and ritonavir were added to treatment in 66, 59 and 29 patients, respectively. Sixty five patients (42.2%) developed lipodystrophy. In this subgroup, total cholesterol before therapy was 170.2 ± 43.8 mg/dl (mean \pm SD) and after treatment was 208.2 ± 59.8 mg/dl ($p = 0.001$), and serum triglycerides before therapy were $147.3 \pm$

91.0 mg/dl, and more to 265.5 ± 277.2 mg/dl after treatment. At the end of follow-up, 38 patients (24.7%) had serum cholesterol above 240 mg/dl and 38 patients (24.7%) had serum triglycerides higher than 200 mg/dl. Changes in plasma lipids preceded the development of lipodistrophy and only zidovudine was associated with the development of lipodistrophy.

Conclusion. This study suggests that antiretroviral therapy induces a significant increase of serum cholesterol and triglycerides that precedes the development of lipodistrophy. A high proportion of patients showed serum cholesterol and/or triglycerides above the desirable levels.

Key words:

Antiretroviral therapy. Cholesterol. Lipodistrophy. Aids. Triglycerides.

Introducción

Después de la administración prolongada de terapia antirretroviral de gran eficacia, se han descrito diversas alteraciones metabólicas que se han relacionado con el tratamiento con inhibidores de la proteasa y que incluyen lipodistrofia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperglucemia¹⁻⁶, aunque estas alteraciones pueden observarse también con menor frecuencia en pacientes con regímenes terapéuticos sin inhibidores de la proteasa, e incluso en pacientes no tratados⁷⁻⁹. Las alteraciones lipídicas en los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa consisten en el aumento del colesterol total, de los triglicéridos, del cLDL y de los ácidos grasos libres, con una disminución del cHDL^{9,10}. Por tanto, la dislipemia que presentan estos pacientes es aterogénica^{9,11,12} y, por otra parte, la importante hipertrigliceridemia hace que también esté aumentado el riesgo de padecer pancreatitis aguda¹³. Dado que la eficacia de la terapia hipolipemiente en la prevención de dichas complicaciones está firmemente establecida¹⁴⁻¹⁷ y la esperanza de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está aumentando en los últimos años^{18,19}, es de gran interés práctico el conocimiento de estas alteraciones lipídicas para el diseño de acciones preventivas. En relación con el riesgo de aparición de lipodistrofia, se ha sugerido que la pauta terapéutica inicial no debería incluir un inhibidor de la proteasa, y que estos fármacos deben sustituirse en los pacientes que desarrollan trastornos metabólicos por un antirretroviral no análogo de los nucleótidos, dado que la terapia de mantenimiento con sólo dos nucleóti-

dos se ha demostrado menos eficaz que la terapia triple²⁰⁻²². Sin embargo, dicha estrategia no parece ser plenamente eficaz, ya que se ha observado la aparición de dislipemias en pacientes tratados con efavirenz²³ y lipodistrofia después de la administración de nevirapina²⁴, aunque al cambiar el inhibidor de la proteasa por nevirapina las alteraciones metabólicas pueden revertir parcialmente²⁵.

Estos hechos hacen que sea necesario un mejor conocimiento de la frecuencia de las alteraciones metabólicas, los mecanismos de producción, los factores desencadenantes y agravantes, y la gravedad de las mismas. En el presente estudio hemos revisado las características clínicas de una serie de pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral triple.

Pacientes y métodos

En enero de 1997 iniciamos un protocolo de terapéutica triple antirretroviral, que incluía un inhibidor de la proteasa, a todos los pacientes infectados por el VIH que acudían al Hospital Severo Ochoa. Los criterios de inclusión fueron: presencia de síntomas relacionados con el VIH, número de linfocitos CD4 menor de 500 células/mcl y carga viral superior a 30.000 copias/ml. Fueron excluidos los menores de 18 años y los mayores de 70 años, las mujeres embarazadas y las lactantes, los pacientes con diabetes mellitus o enfermedad orgánica grave y todos aquellos que, por su situación clínica, requerían manejo individualizado. La elección del inhibidor de la proteasa quedó a elección del profesional que atendió al paciente, dentro de un marco general que evitara mezclas subóptimas y los antagonismos o interacciones farmacodinámicas no deseables. Para el análisis de la serie se incluyeron a los pacientes que llevaban más de 15 meses de tratamiento y más de 2 años de abstinencia de consumo de heroína, en el caso de los adictos a esta sustancia.

El diagnóstico de lipodistrofia se estableció cuando, de acuerdo con el paciente y los familiares, se observó pérdida de grasa periférica o acumulación central indudable. A los efectos de este estudio se estableció el diagnóstico de hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia cuando las concentraciones plasmáticas de colesterol total y triglicéridos eran superiores a 240 y 200 mg/dl, respectivamente²⁶, y de hiperglucemia si la glucemia basal era superior a 110 mg/dl²⁷.

La primera visita después del inicio del tratamiento antirretroviral se realizó a las 4 semanas de iniciado el mismo. La segunda visita se llevó a cabo a los 2 meses y las visitas sucesivas cada 3 meses, hasta conseguir carga viral negativa, tras lo cual se espaciaron los controles a cada 4 meses. En todas estas visitas, además de los controles de laboratorio habituales, se determinó la carga viral por un método de reacción en cadena de la polimerasa y un recuento de linfocitos CD4.

Para las variables discontinuas se ha usado la prueba del chi cuadrado, y para las continuas la de la t de Student para dos muestras. Se han realizado una análisis de la variancia y una prueba de Turkey o una prueba Games Howell cuando ha sido apropiado.

Resultados

Un total de 154 pacientes cumplían los criterios de inclusión para poder ser analizados en este estu-

Tabla 1. Características generales de los pacientes y relación con el hecho de que desarrollen o no lipodistrofia durante el período de seguimiento

	Lipodistrofia (n)	Sin lipodistrofia (n)	Total (n)	p
Varones	43	64	107	0,277
Mujeres	22	25	47	
Ex adictos	29	37	66	0,416
No adictos	36	52	88	
Fumadores	33	65	98	0,006
No fumadores	32	24	56	
Pretratamiento AZT	49	63	112	0,328
Sin pretratamiento				
AZT	16	26	42	
Pretratamiento DDI	48	55	103	0,123
Sin pretratamiento				
DDI	17	34	51	
Pretratamiento DDC	6	4	10	0,324
Sin pretratamiento				
DDC	59	85	144	
Indinavir	29	37	66	0,930
Saquinavir	24	35	59	0,930
Ritonavir	12	17	29	0,930

AZT: zidovudina; DDI: didanosina; DDC: zalcitabina.

dio. La edad media fue de $36,1 \pm 7,5$ (media \pm DE) años (rango, 18-68). En el momento de la inclusión en el estudio ningún paciente presentaba lipodistrofia y 65 (42,2%) la desarrollaron durante el período de seguimiento. Quince de ellos (23,1%) tuvieron pérdida de grasa periférica, cinco (7,7%) acumulación de grasa abdominal y 44 (67,7%) pérdida de grasa periférica y acumulación abdominal. Además, tres presentaron joroba de búfalo, uno de ellos (1,5%) como única manifestación clínica. El colesterol total antes del tratamiento era de $166,9 \pm 40,3$ mg/dl (rango, 87-317). En 5 pacientes (3,2%) el colesterol era superior a los 240 mg/dl. Los triglicéridos eran de $153,1 \pm 185,0$ mg/dl (rango, 35-2.203), en 29 de ellos (18,8%) la trigliceridemia era superior a 200 mg/dl. Después del tratamiento antirretroviral 38 pacientes (24,7%) presentaron hiper-

colesterolemia y 38 (24,7%) presentaron hipertrigliceridemia, 32 moderada y 6 grave.

Las características generales de los pacientes en relación con el desarrollo o no de lipodistrofia se exponen en la tabla 1. Los pacientes con lipodistrofia habían recibido zidovudina en una proporción significativamente mayor que los que no desarrollaron distrofia ($p = 0,019$). Por otra parte, el colesterol total, los triglicéridos, la carga viral y el número de CD4 antes de iniciar el tratamiento no presentaban diferencias entre los que posteriormente desarrollaron o no lipodistrofia.

En la tabla 2 se recogen los parámetros lipídicos en condiciones basales y después del tratamiento en relación con el desarrollo o no de lipodistrofia. No se ha observado correlación entre la lipodistrofia y cada uno de los inhibidores de la proteasa administrados. En cambio, sí hubo diferencias en el aumento del colesterol total y de los triglicéridos según el inhibidor de la proteasa administrado (tabla 3). No se encontró correlación entre las múltiples variables y la aparición de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia. Por último, las distintas variables después del tratamiento, como el descenso de la carga viral a los 6 meses, el aumento de los linfocitos CD4 después de 12 meses de tratamiento, los efectos secundarios del tratamiento o el grado de cumplimiento del mismo, tampoco se correlacionaron con el desarrollo de lipodistrofia.

Discusión

Hemos encontrado un porcentaje elevado de sujetos que desarrollan lipodistrofia tras el tratamiento prolongado con terapia triple que incluye un inhibidor de la proteasa, lo que está de acuerdo con las descripciones previas en la bibliografía¹⁻⁶. La mayoría de ellos desarrollaron la forma completa de lipodistrofia, actualmente denominada mixta⁹. Una cuarta parte de los pacientes desarrollaron hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia

Tabla 2. Concentraciones de lípidos (media \pm DE) antes y después del tratamiento antirretroviral en relación con el desarrollo o no de lipodistrofia durante el mismo y pacientes que presentaban hiperlipemia después de finalizado el período de estudio

	Lipodistrofia	Sin lipodistrofia	Total	p
Colesterol pretratamiento	$170,2 \pm 43,8$	$164,0 \pm 37,7$	$166,9 \pm 40,3$	0,390
Triglicéridos pretratamiento	$147,3 \pm 91,0$	$157,4 \pm 239,2$	$153,1 \pm 185,0$	0,737
Colesterol postratamiento	$208,2 \pm 59,8^a$	$182,3 \pm 43,2$	$193,3 \pm 52,3^c$	0,002
Triglicéridos postratamiento	$265,5 \pm 277,2^b$	$159,9 \pm 147,3$	$204,4 \pm 217,6^d$	0,003
Hipercolesterolemia postratamiento*	23 (35,4)	15 (16,8)	38 (24,7)	0,013
Hipertrigliceridemia postratamiento*	23 (35,4)	15 (16,8)	38 (24,7)	0,013

*Número de pacientes (%); ^a $p = 0,001$ respecto al pretratamiento; ^b $p = 0,003$ respecto al pretratamiento; ^c $p < 0,001$ respecto al pretratamiento; ^d $p = 0,003$ respecto al pretratamiento.

Tabla 3. Concentración media de colesterol total y triglicéridos (mg/dl) y (rango) antes y después del tratamiento con inhibidores de la proteasa

	Colesterol total pretratamiento	Colesterol total postratamiento	Triglicéridos pretratamiento	Triglicéridos postratamiento
Indinavir	167,5 (97-286)	201,4 (98-337)	148,5 (39-559)	213,5 (36-1.606)
Saquinavir	166,4 (87-317)	173,4 (92-254)	168,0 (35-2.203)	164,0 (37-956)
Ritonavir	168,0 (103-270)	215,7 (115-364)	132,3 (47-348)	266,0 (47-1.169)
Homogeneidad de variancias	F = 0,903	F = 0,001	F = 0,420	F = 0,029
ANOVA bivalente	0,982	0,000	0,677	0,029
Saquinavir con indinavir*		0,002		0,361
Saquinavir con ritonavir*		0,005		0,109
Ritonavir con indinavir*		0,540		0,616

*Test Games Howell *post hoc* de ANOVA para determinar las diferencias entre los distintos inhibidores de la proteasa cuando las variancias son desiguales.

después del tratamiento. En la mayor parte de los casos, las alteraciones observadas fueron leves, aunque casi un 50% de los pacientes superaron los valores de lípidos a partir de los cuales se recomienda intervenir sobre los mismos.

Aunque se ha descrito que la edad, el sexo y la etnia cumplen un papel importante en el desarrollo de la lipodistrofia^{28,29}, no hemos observado en el presente estudio relación entre la edad y sexo y el desarrollo de lipodistrofia; en relación con otros factores, sí hemos encontrado que se asocia con el hábito tabáquico. Por lo que respecta al hecho de que un mayor número de los pacientes que recibían zidovudina presentaron lipodistrofia, probablemente podría explicarse teniendo en cuenta que ambas variables dependen de la gravedad y duración de la enfermedad. En este sentido, los pacientes que desarrollaron lipodistrofia tenían una concentración basal más elevada de triglicéridos, una mayor carga viral y un menor número de linfocitos CD4 que los que no la desarrollaron, lo que hace pensar en la existencia de una mayor duración y gravedad de la enfermedad²⁸. El grado avanzado de la enfermedad implica también la administración previa de zidovudina antes de la inclusión en el estudio. Por tanto, los datos del presente trabajo sugieren que los pacientes con lipodistrofia tenían una situación clínica más avanzada y grave antes de entrar en el protocolo de tratamiento retroviral de gran eficacia. El mecanismo de producción de la lipodistrofia en estos pacientes es desconocido⁶, aunque podría estar en relación con el hecho de que los inhibidores de la proteasa inhiben el citocromo p450³⁰, y éste es fundamental para el mantenimiento de los depósitos de glutatión reducido³¹ que, a su vez, evita el estrés oxidativo; un mecanismo patogénico posible previamente señalado³², así como la oxidación de lipoproteínas³³. En este senti-

do, el ritonavir es el que tiene más potencia inhibidora del citocromo p450 y es precisamente el que se asocia con un porcentaje mayor de desarrollo de lipodistrofia. Por el contrario, el saquinavir, que es el de menor potencia inhibidora, es el que se asocia con un menor desarrollo de lipodistrofia.

La concentración de colesterol total y triglicéridos aumenta durante el tratamiento, siendo más acusado en el grupo de pacientes que desarrollan lipodistrofia. Probablemente ambas alteraciones compartan un mecanismo de producción común dependiente del uso de inhibidores de la proteasa como ha sido demostrado para sujetos sanos tratados con ritonavir¹⁰. Un hecho importante con trascendencia terapéutica es que las alteraciones lipídicas, principalmente la hipertrigliceridemia, se manifiestan más tempranamente que la lipodistrofia, por lo que en cierta manera podrían considerarse precursores o marcadores del futuro desarrollo de esta enfermedad. Dado que el saquinavir tiene un escaso poder inductor de lipodistrofia y alteraciones lipídicas³⁰, y la nevirapina y el efavirenz se asocian con una baja frecuencia de alteraciones metabólicas, e incluso se ha descrito mejoría cuando se ha suspendido el tratamiento previo y se han administrado estos últimos fármacos^{20,21,25}, podrían ser útiles en estas situaciones. La importancia clínica de la dislipemia en estos pacientes está fuera de duda ya que más de la mitad de ellos son susceptibles de recibir tratamiento no farmacológico de acuerdo con las actuales guías terapéuticas²⁶. En la actualidad, no conocemos la eficacia, tolerancia y los posibles efectos secundarios de los distintos hipolipemiantes en este tipo de pacientes. Por ello, es necesaria la realización de estudios principalmente para el tratamiento de la hiperlipemia mixta considerando las posibilidades del ácido nicotínico, fibratos, ácidos grasos de la serie ome-

ga-3 y estatinas³⁴⁻³⁷. La elevación del colesterol y los triglicéridos plasmáticos fue diferente según el inhibidor de la proteasa utilizado, siendo significativas las diferencias para el colesterol entre los pacientes que recibían indinavir o ritonavir y saquinavir. Llama la atención la ausencia de diferencias significativas para el valor de los triglicéridos con los distintos fármacos, que quizá pueda deberse al tamaño de la muestra.

La ausencia de relación entre las alteraciones metabólicas y la lipodistrofia con la eficacia terapéutica antirretroviral, evaluada esta última con la carga viral y los linfocitos CD4, apunta a un escaso papel de la propia enfermedad en las primeras. En conclusión: *a)* la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia y la lipodistrofia son complicaciones frecuentes en los pacientes tratados con terapéutica antirretroviral de gran eficacia, principalmente si incluye ritonavir o indinavir; *b)* de todas las variables analizadas, sólo el hábito de no fumar y la toma de zidovudina se relacionan con la lipodistrofia y ninguna de ellas se relaciona con la aparición de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, y *c)* las alteraciones lipídicas en el plasma se presentan tempranamente respecto a la aparición de lipodistrofia y, por tanto, pueden ser predictoras del desarrollo de la misma y puede resultar útil su detección para cambiar de antirretroviral^{25,38-40} o bien para la introducción de medidas terapéuticas adecuadas³⁴⁻³⁷.

Agradecimiento

Agradecemos a la Dra. del Valle su desinteresada ayuda en la preparación del presente artículo.

Bibliografía

- Carr A, Samaras K, Burton S, Freun I, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance due to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 51-58.
- Viraben R, Alquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS* 1998; 12: 37-39.
- Miller K, Jones E, Yanovski J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351: 871-875.
- Lo J, Mulligan CK, Tai VW. "Buffalo hump" in men with HIV infection. *Lancet* 1998; 351: 867-870.
- De Luca A, Murri R, Damiano F, Ammas A, Antinori A. "Buffalo hump" in HIV infection. *Lancet* 1998; 352: 320.
- Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis on HIV protease inhibitors associated syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351: 1881-1883.
- Madge S, Kinloch-Deloes S, Tyrer M, Johnson MA. Lipodystrophy in patients naïve to protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: 735-737.
- Polo R, Verdejo J, Gómez Cano M et al. Lipodystrophy related to NRTI inhibitors in HAART Therapy. Cannes: III Conference on nutrition and HIV infection, abril 1999 (abstract p. 10).
- Thierry Saint M, Partisani M, Poizot I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R 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.
- Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti DI, Achari R, Leonard JM et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000; 14: 51-57.
- Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 694-696.
- Assmann G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-739.
- Dickson AP, O'Neil J, Imrie CW. Hypertriglyceridaemia, alcohol abuse and acute pancreatitis. *Br J Surg* 1984; 71: 685-688.
- Levine GN, Keaney JF Jr, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332: 512-521.
- Johnson B, Johannesson M, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost-effectiveness of cholesterol lowering. Results from the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Eur Heart J* 1997; 17: 1001-1007.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Robins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JV, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
- Pallela FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
- Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJP, O'Shaughnessy MV, Schetcher MT et al. Improved survival among HIV infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998; 279: 450-454.
- Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stamford J et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1865-1873.
- Montaner JSG, Reis P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine and zidovudine for HIV infected patients: the INCAS trial: Italy, the Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA* 1998; 279: 930-937.
- Havir DV, Marschner IV, Hirsch MS et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 1261-1268.
- Graul A, Rabasseda X, Castaner J. Efavirenz. *Drugs of the future*. 1998; 23: 133-141.
- Aldeen J, Wells C, Hay P. Correspondence: Lipodystrophy associated with nevirapine-containing antiretroviral therapies. *AIDS*, 1999; 13: 865-867.
- Martínez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell J. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 Protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999; 13: 805-810.
- Cleeman JJ. Detection and evaluation of dyslipoproteinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 597-611.
- 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 (Supl 1): 5-19.
- Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 465-471.
- Safrin S, Grunfeld G. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 2493-2505.
- Flexner C. HIV-protease inhibitors. *Drug therapy*. *N Engl J Med* 1998; 338: 1281-1292.
- Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9748-9752.
- Valle FJ, Gómez J, Mendivil J, Marco J, García-Meabe B, Solís J. Lipodystrophy and hypertriglyceridemia following protease inhibition.

- tor (PI) therapy. Description of a series and proposal of a new pathogenic mechanism based on an increase in free radicals concentration. Lisboa: 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, 1999.
33. Steinberg D, Parthasarathy, Carew TE, Knoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
34. Grundy SM, Mok HYT, Zech L, Berman M. Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. *J Lipid Res* 1981; 22: 24-36.
35. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Hello P et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-age men with dyslipidemia: safety in treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-1245.
36. Harris WS, Connor WE, Illingworth DR, Foster DM. The mechanism of the hypotriglyceridemic effect of dietary omega-3 fatty acids in man. *Clin Res* 1984; 32: 560.
37. Daving J, Montigny M, Dufour R. HMG-CoA reductase inhibitors: a look back and a look ahead. *Can J Cardiol* 1992; 8: 843-864.
38. Mayers D, Jemsek J, Eyster E et al. A double blind, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability and antiviral activity of efavirenz (EFV, Sustiva, DMP 266) in combination with open-label zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) in HIV-1 infected patients (DMP 266-004). Ginebra: 12th World AIDS Conference, 28 junio-3 julio 1998. Abstract 22340.
39. Tashima K, Staszewski S, Morales-Ramírez J et al. A phase III, multicenter, randomized, open-label study to compare the antiretroviral activity and tolerability of efavirenz (EFV) + indinavir (IDV) versus EFV + zidovudine (ZDV) + lamivudine (3TC) versus IDV + ZDV + 3TC at 36 weeks (Study 006). Chicago: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 31 enero-5 febrero, 1999. Abstract LB-16.
40. Fessel WJ, Haas DW, Delapenha RA et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to determine the effectiveness and tolerability of the combination of efavirenz (EFV, Sustiva, DMP266) and indinavir (IDV) versus indinavir in HIV-infected patients receiving nucleoside analogue (NRTI) therapy at 24 weeks. Ginebra: 12th World AIDS Conference, 28 junio-3 julio 1998. Abstract 22343.