

## PRÁCTICA DIARIA

# Lipodistrofia en pacientes VIH positivos

Soledad Sáenz, Ricardo Bosch y Enrique Herrera

Cátedra y Servicio de Dermatología. Facultad de Medicina.  
Hospital Clínico Universitario. Málaga. España.

La lipodistrofia en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), también conocida como síndrome de redistribución grasa, es una afección de aparición relativamente reciente cuya prevalencia no está aún establecida por completo, pero que cada vez podemos observar con mayor frecuencia en la consulta. Sus características clínicas no están totalmente definidas por lo que, a veces, su diagnóstico puede resultar difícil. Lo que parece claro en la actualidad es que los fármacos antirretrovirales, y dentro de ellos los inhibidores de la proteasa, desempeñan un papel importante en las alteraciones morfológicas y metabólicas que presentan estos enfermos. Cabe esperar que los progresos que se están produciendo, fruto de la continua e intensa investigación en este campo, consigan en un futuro no lejano evitar las antiestéticas consecuencias de esta redistribución grasa y, lo que es más importante, las graves consecuencias a las que pueden conducir las alteraciones del metabolismo lipídico.

### CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS LIPODISTROFIAS

Las lipodistrofias son un grupo de enfermedades que afectan al tejido graso, produciendo una disminución o aumento del mismo en todo el organismo o en una parte de él<sup>1</sup>. Fueron descritas por primera vez por Mitchell en 1885<sup>2</sup> y, desde entonces, se han ido incorporando numerosos casos de etiología y clínica muy diferentes.

Existen diversas formas de clasificación de las lipodistrofias. En la tabla I se expone una de estas clasificaciones en función de que su causa sea hereditaria o adquirida y de la extensión del tejido graso afectado.

Entre las de carácter familiar, la mayoría se transmiten de forma autosómica recesiva, mientras que son muchos los factores implicados en las que aparecen de forma esporádica. Algunos desempeñan un papel fundamental y claro en el desarrollo de la enfermedad, mientras que en otras ocasiones no se encuentra una causa clara que explique su aparición. Dentro de estos facto-

res<sup>3</sup> podemos destacar algunas infecciones (varicela, parotiditis, mononucleosis infecciosa, osteomielitis, etc.), traumatismos repetidos, fármacos (insulina, corticoides, antirretrovirales), etc.

Por otro lado, respecto a la extensión y localización de la lipodistrofia, podemos dividirlas en generalizadas cuando afectan a todo el tejido graso del organismo, tanto del tejido subcutáneo como de la grasa visceral, o localizadas si sólo afectan a una zona concreta del subcutis, dando lugar a un cuadro caracterizado por depresiones en distintas áreas, con escasa trascendencia para la salud general del paciente pero que tiene a menudo una repercusión estética importante.

Además de modificaciones morfológicas, las lipodistrofias ocasionan a menudo alteraciones metabólicas importantes, que precisan un tratamiento de manera más urgente que la propia afección del tejido graso. Entre estos trastornos destacan el aumento de triglicéridos y de colesterol, y el desarrollo de resistencia insulínica, que en algunos pacientes predispuestos puede convertirse en una diabetes mellitus franca<sup>4</sup>. En el caso de las lipodistrofias familiares podemos encontrar, además, alteraciones en otras localizaciones, como hernias inguinales, hepatoesplenomegalia, aspecto acromegálico, hirsutismo, *acantosis nigricans*, alteraciones menstruales, acroosteólisis, alopecia, atrofia cutánea, displasia ungueal, etc.

### LIPODISTROFIA EN PACIENTES VIH POSITIVOS

Desde que en los años ochenta aparecieron los primeros casos de infección por el VIH, numerosas enfermedades, algunas ya conocidas y otras no, se han ido asociando a esta infección. Cada una de ellas se presenta de forma característica, según la etapa de desarrollo en que se encuentra la enfermedad: infecciones oportunistas diversas, afecciones tumorales como los linfomas o el sarcoma de Kaposi, leucoencefalopatía periventricular multifocal y otras.

La lipodistrofia que desarrollan algunos pacientes infectados por el VIH fue descrita por primera vez hace

TABLA I. Clasificación de las lipodistrofias

1. Lipodistrofias familiares
  - Lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip)
  - Lipodistrofia familiar parcial
    - Forma Dunnigan
    - Forma Kôbberling
    - Forma con displasia mandibuloacral
  - Otros tipos.
2. Formas adquiridas
  - Lipodistrofias generalizadas
    - Lipodistrofia adquirida generalizada (síndrome de Lawrence)
    - Lipodistrofia adquirida parcial (síndrome de Barraquer-Simons)
    - Lipodistrofia en pacientes infectados por el VIH
  - Lipodistrofias localizadas
    - Inducida por fármacos
    - Inducida por presión
    - Por paniculitis
    - Centrífuga
    - Idiopática

Correspondencia: Dr. E. Herrera.  
Cátedra de Dermatología. Facultad de Medicina.  
Campus de Teatinos, s/n. 29010 Málaga. España.  
Correo electrónico: dermafacc@uma.es

TABLA II. Fármacos antirretrovirales más empleados actualmente

INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	INHIBIDORES NO ANÁLOGOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	INHIBIDORES DE LA LA PROTEASA
Zidovudina /AZT (Retrovir®) Didanosina/ddI (Videx®) Zalcitabina/ddC (Hivid®) Estavudina/d4T (Zerit®) Lamivudina/3TC (Epivir®) Abacavir/ABC (Zialgen®)	Nevirapina (Viramune®) Delavirdina (Rescriptor®) Efavirenz (Sustiva®)	Indinavir (Crixivan®) Ritonavir (Norvir®) Saquinavir (Invirase®, Fortovase®) Nelfinavir (Viracep®)

unos 5 años, aproximadamente<sup>5,6</sup>, y se caracteriza por una pérdida de tejido graso de las extremidades, tanto inferiores como superiores, mientras que se produce un aumento de la grasa visceral y una acumulación de la misma en el abdomen y la zona posterior del cuello, dando lugar a lo que se denomina «joroba de búfalo», y en las mujeres en el pecho por influjo estrogénico<sup>7</sup>. Por ello, a este tipo de lipodistrofia se la conoce también como síndrome de redistribución grasa. No hay una pérdida de tejido graso en términos absolutos, sino que se produce un cambio en el lugar de depósito del mismo. A estas alteraciones morfológicas se asocian, como en otros tipos de lipodistrofias, alteraciones metabólicas, las más importantes de las cuales son el aumento de triglicéridos y de colesterol en el suero<sup>5-8</sup>.

La aparición de esta enfermedad se asoció en un principio a los inhibidores de la proteasa, ya que su descripción coincidió con la difusión del uso de estos fármacos en los EE.UU. Sin embargo, con posterioridad estas alteraciones morfológicas y metabólicas se detectaron en pacientes que estaban siendo tratados con otros fármacos, y que nunca habían estado expuestos a los inhibidores de la proteasa<sup>9</sup>.

La prevalencia de esta enfermedad se ha estimado que es de un 18-70% en los pacientes expuestos a los inhibidores de la proteasa<sup>7</sup>, asociado o no a fármacos antirretrovirales pertenecientes a otros grupos. Estas diferencias tan amplias en la frecuencia de su observación son debidas a que no existen, por el momento, estudios lo suficientemente amplios para su determinación exacta. Además, al ser un síndrome de reciente descripción no existen criterios diagnósticos claros que nos permitan reconocer y diagnosticar de una forma tajante esta enfermedad. La prevalencia de la lipodistrofia en pacientes que nunca han sido expuestos a inhibidores de la proteasa asciende a un 27%<sup>7</sup>.

## ETIOLOGÍA

Muchos han sido los factores que se han considerado en los estudios, tanto prospectivos como retrospectivos, realizados en pacientes infectados por el VIH para intentar alcanzar una conclusión firme sobre cuáles de ellos tienen mayor efecto en la alteración de la distribución del tejido graso, que cada vez con mayor frecuencia se observa en esta población. Los que han sido evaluados de forma más estrecha han sido los fármacos antirretrovirales y, dentro de ellos, los inhibidores de la proteasa, pero también han sido considerados la carga viral, el estado inmunológico de los pacientes, la duración de la in-

fección, el tiempo durante el que han estado sometidos a tratamientos específicos, las características socioeconómicas, el uso de terapias alternativas, el grupo étnico, el sexo, etc.

En 1988 surgió el primer fármaco antirretroviral, la zidovudina o AZT, y a partir de ese momento han ido incorporándose nuevas sustancias con el fin de controlar la replicación viral y mejorar el estado inmunológico de los pacientes. Actualmente, existen tres grupos de antirretrovirales con mecanismos de acción diferentes (tabla II), y cuya asociación en la denominada HAART (*highly active antiretroviral therapy*) ha conseguido disminuir de forma considerable las enfermedades que se asocian a la infección por el VIH.

Como contrapartida, el uso de estos fármacos se ha acompañado de la aparición de numerosos efectos secundarios, reflejados en una abundantísima bibliografía sobre el tema<sup>10-20</sup>. Entre estos efectos se inscribe la lipodistrofia de reciente aparición.

Los efectos de los inhibidores de la proteasa sobre el tejido graso han sido estudiados ampliamente, demostrando que constituyen un factor de riesgo claro en el desarrollo de lipodistrofia. Entre ellos, el indinavir es el de mayor potencia y el más usado. Miller et al<sup>21</sup> pusieron de manifiesto que los pacientes expuestos a este fármaco presentan una disminución del tejido adiposo subcutáneo y un aumento del tejido adiposo visceral abdominal, con diferencias estadísticamente significativas si lo comparamos con pacientes que nunca han sido tratados con indinavir. En este estudio se puso de manifiesto que la duración del tratamiento influye también en la aparición de la sintomatología, de forma que cuanto más larga es la exposición al mismo, mayor aumento de la grasa visceral se produce.

Dentro de los inhibidores de la transcriptasa inversa, el fármaco más implicado ha sido la estavudina, con un aumento del riesgo de lipodistrofia de un 35% tras un año de tratamiento, seguido de la lamivudina, cuyo riesgo es de un 32% por año<sup>7</sup>. Según el estudio de Carr et al<sup>22</sup>, mientras que los inhibidores de la proteasa producen una distribución del tejido graso global, la estavudina afecta sobre todo al subcutis, principalmente a las extremidades, y la lamivudina provoca aumentos de la grasa abdominal y de la localizada en la cara posterior del cuello.

La carga viral, el estado inmunológico del paciente, el sexo, la situación socioeconómica del enfermo y las terapias alternativas no parecen influir en el desarrollo de esta afección.



**Figura 1.** Aspecto musculoso con vasos marcados debido a la disminución de la grasa subcutánea en las extremidades inferiores.



**Figura 2.** Aumento del diámetro abdominal por aumento de la grasa visceral.

De igual forma, las alteraciones metabólicas que aparecen en estos pacientes han sido relacionadas con la exposición a los inhibidores de la proteasa<sup>5,23,24</sup> y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos<sup>25</sup>, produciendo un aumento del colesterol total con disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), un aumento de los triglicéridos y una tendencia al alza de los ácidos grasos.



**Figura 3.** Depósito de grasa en la parte alta de la espalda insinuando la imagen denominada en «cuello de búfalo».



**Figura 4.** Marcada desaparición de la grasa facial que hace muy marcados los pliegues.

## CLÍNICA

La lipodistrofia descrita en pacientes VIH positivos se caracteriza por una alteración en los depósitos grasos normales, de forma que el tejido subcutáneo de piernas y brazos disminuye de forma llamativa, quedando los vasos sanguíneos muy superficiales y los paquetes musculares muy marcados, lo que da a los pacientes un aspecto atlético (fig. 1). Por otra parte, la circunferencia abdominal aumenta considerablemente a expensas del tejido graso visceral (fig. 2), lo que se ha puesto de manifiesto en los diferentes estudios mediante pruebas de imagen, como la tomografía axial computarizada o la resonancia nuclear magnética<sup>23,26-28</sup>. Además, se produce una acumulación grasa en la cara posterior del cuello (joroba de búfalo) (fig. 3) y un aumento del pecho en las mujeres. Otras alteraciones morfológicas que aparecen en esta enfermedad son la pérdida de la bolsa grasa de Bichat de las mejillas y de la grasa de la zona frontal, lo que produce una marcada prominencia de los arcos zigomáticos y mandibulares que confiere a estos pacientes un aspecto caquéctico (figs. 4 y 5).

A pesar de estas alteraciones en los depósitos grasos, el peso global de los pacientes no se modifica, por lo que mantienen su índice de masa corporal después del tratamiento antirretroviral<sup>21</sup>.





**Figura 5.** Imagen de delgadez extrema (caquexia), debida a la desaparición de la grasa facial.

Todo lo indicado ha motivado la utilización para este cuadro de distintas denominaciones, como síndrome de redistribución grasa, enfermedad de pseudo-Cushing, pseudocaquexia, síndrome de obesidad troncular o lipodistrofia periférica.

Las alteraciones del metabolismo lipídico afectan principalmente a los triglicéridos, que pueden alcanzar cifras que duplican, e incluso triplican, los valores normales. El aumento del colesterol es también evidente. Se produce principalmente a expensas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con una disminución de las HDL. Los ácidos grasos en algunos pacientes también presentan un ligero aumento.

En cuanto al metabolismo de los hidratos de carbono, los valores de glucosa suelen ser normales. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan una alteración en la prueba de sobrecarga de glucosa por desarrollo de resistencia insulínica<sup>29</sup>. La aparición de diabetes mellitus de tipo 2 sólo ocurre en pacientes predispuestos<sup>4</sup>.

Estas alteraciones metabólicas y la obesidad troncular producen un aumento del riesgo cardiovascular, y se han comunicado complicaciones importantes, como coronariopatías graves e infarto de miocardio en pacientes jóvenes<sup>30</sup>. También se han descrito casos de pancreatitis aguda asociada a un aumento importante de los triglicéridos<sup>31,32</sup>.

En estos pacientes no se han detectado alteraciones del eje hipotálamo suprarrenal, con valores normales de cortisol en la sangre y de sus derivados en la orina de 24 h, de ácido úrico, de apolipoproteínas A y B, y de los valores de testosterona, FSH y LH.

Además, se han descrito otras alteraciones que no se han incluido como características del síndrome de redistribución grasa por su poca especificidad, como hipertensión arterial, neuropatía periférica, disfunción sexual en varones, alteraciones menstruales en mujeres, pérdida de cabellos, sequedad de la piel y disminución de crecimiento de las uñas<sup>7</sup>.

Por último, es importante destacar el estado inmunológico de estos pacientes. El tratamiento antirretroviral agresivo al que suelen estar sometidos (HAART) mantiene, en general, una carga viral apenas detectable y un re-

cuento linfocitario que suele estar dentro de la normalidad, por lo que las alteraciones del tejido graso y su aspecto caquético no se pueden relacionar con la infección por el VIH.

## PATOGENIA

El mecanismo por el que se produce este nuevo trastorno no es bien conocido por el momento. Se han propuesto diferentes hipótesis que intentan explicar tanto las alteraciones en el metabolismo lipídico y glucémico como los cambios morfológicos, y la manera en que los inhibidores de la proteasa actúan en esta localización.

Carr et al<sup>5</sup> basan su hipótesis en las homologías existentes entre la proteasa viral y algunas proteínas humanas, como los receptores de las lipoproteínas de baja densidad y la proteína intracitoplasmática que capta el ácido retinoico. Como consecuencia de esta semejanza, los inhibidores de la proteasa impiden la captación de los ácidos grasos que forman parte de los triglicéridos, al bloquear la acción de la lipoproteinlipasa presente en el endotelio vascular. Por este mismo mecanismo, también queda frenada la captación de triglicéridos en el hígado. Como consecuencia de todo ello se producen un marcado aumento de los triglicéridos en la sangre y una disminución de la grasa periférica. La grasa central es, desde un punto de vista metabólico, mucho más activa que la periférica, por lo que no resulta afectada por el referido bloqueo de las lipasas, que quizás no llegue a ser completo.

Esta hiperlipidemia altera, a su vez, el metabolismo glucídico, ya que interfiere en el receptor insulínico produciendo una resistencia a la insulina aunque, en individuos sanos, los valores de glucosa suelen mantenerse dentro de los límites de la normalidad.

Por otra parte, se produce una alteración importante del metabolismo del ácido retinoico. El citocromo P4503A facilita la transformación del ácido retinoico en ácido cis-9-retinoico<sup>33</sup> el cual, al unirse a su receptor, inhibe la apoptosis de los adipocitos y estimula la diferenciación de los mismos. Los inhibidores de la proteasa impiden la transformación del ácido retinoico en ácido cis-9-retinoico y bloquean la unión de éste con su receptor. Con ello se promueve la muerte adipocitaria y se inhibe la diferenciación del tejido graso. Ambas acciones son mucho más intensas en la grasa periférica que en la grasa troncular, ya que la acción del ácido cis-9-retinoico a través de sus receptores nucleares es mucho mayor a nivel periférico. Esto explica la pérdida de tejido graso en la extremidades y en la zona facial en estos pacientes, conservando o incluso aumentando la grasa abdominal visceral y la grasa del pecho en las mujeres, bajo el influjo estrogénico.

Además, esta alteración en el ciclo del ácido retinoico se ha considerado responsable de otras alteraciones referidas por los pacientes, como la sequedad de mucosas, la caída del cabello o las alteraciones ungueales, que coinciden con los efectos secundarios que aparecen con la administración oral de retinoides.

Otros autores han propuesto hipótesis diferentes<sup>4</sup>. Todas se basan igualmente en el parecido de la proteasa viral con proteínas humanas, como las que se encargan del catabolismo de la insulina. De esta forma, estas proteínas quedarían inhibidas y se produciría una hiperinsulinemia que, aunque en un principio motivaría un aumento de la lipogénesis y del tejido graso, al mantenerse durante tiempo desarrolla una resistencia insulínica, con la consecuente estimulación de la lipólisis, un aumento de triglicéridos en sangre y pérdida de tejido adiposo. Además, la hiperinsulinemia estimula la salida de glucosa desde el hígado, lo que en individuos predispuestos podría llegar a desarrollar diabetes mellitus tipo 2.

## TRATAMIENTO

En el tratamiento de las lipodistrofias en general no existe una solución suficientemente satisfactoria hasta el momento. En el caso de la lipodistrofia en los pacientes VIH positivos, se han efectuado estudios con diferentes tratamientos, pero en ningún caso se ha conseguido corregir las alteraciones morfológicas y metabólicas por completo, aunque sí se ha logrado cierta mejoría.

Aunque probablemente sea el adelgazamiento de la cara y las extremidades lo que más preocupe a los pacientes, uno de los primeros objetivos en esta enfermedad es corregir el aumento exagerado de lípidos en la sangre, por el riesgo cardiovascular que suponen. Para ello, la primera medida es instaurar un tratamiento hipolipemiente que controle estas cifras. En la elección del fármaco a emplear debemos tener en cuenta su vía de metabolización, ya que en estos pacientes muchos de los citocromos están inhibidos por los tratamientos antirretrovirales<sup>34</sup>. Los fármacos más usados en estos casos son el gemfibrozilo y la atorvastatina.

En cuanto a las alteraciones en el metabolismo glucídico, generalmente no es necesario establecer un tratamiento, y basta con un control rutinario de las cifras de glucosa, que será normal en la mayor parte de las ocasiones.

Para las alteraciones morfológicas, hasta el momento se han llevado a cabo estudios con hormona del crecimiento recombinante<sup>35</sup>, obteniéndose una corrección parcial del tejido graso y también de las alteraciones metabólicas. Sin embargo, con este tratamiento es necesario efectuar controles periódicos de la glucemia, ya que la hormona del crecimiento puede producir un aumento importante de sus concentraciones. Otros tratamientos que se han probado han sido con análogos de la testosterona, aunque su seguridad y eficacia aún no están confirmadas.

La sustitución de antirretrovirales inhibidores de la proteasa por otros de otros grupos o por otro del mismo grupo pero de menor potencia<sup>36</sup> (nelfinavir por indinavir) también han logrado en algunos casos una reversión completa de las alteraciones morfológicas, aunque los valores de colesterol no suelen revelar ningún cambio.

En pacientes con importante atrofia del tejido graso facial existe la posibilidad de emplear tratamientos qui-

rúrgicos que corrijan su aspecto antiestético y, sobre todo, estigmatizante. Hasta el momento se han utilizado diferentes materiales de relleno que se depositan en la dermis y que, de forma transitoria o permanente, consiguen una mejoría estética. Para ello, se usan materiales inertes, que se introducen en una o varias sesiones y que producen una mínima reacción inflamatoria en la zona. También mediante la liposucción se pueden disminuir los depósitos grasos de la cara posterior del cuello, pero en el abdomen las posibilidades son escasas pues, como se ha indicado, el aumento del diámetro de la cintura se debe fundamentalmente al incremento de la grasa visceral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Foster DW. The lipodystrophies and other rare disorders of adipose tissue. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1998; p. 2209-14.
2. Mitchell SW. Singular case of absence of adipose matter in the upper half of the body. *Am J Med Sci* 1885;90:105-6.
3. Garg Abhimanyu. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000;108:143-52.
4. Martínez E, Gatell J. Metabolic abnormalities and use of HIV-1 protease inhibitors. *Lancet* 1998;352:821-2.
5. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freud J, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:51-8.
6. Herry I, Bernard L, de Truchis P, Perronne C. Hypertrophy of breast in a patient treated with indinavir. *Clin Infect Dis* 1997;28:1937-8.
7. Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, Harris M, Montessor V, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001;15:231-9.
8. Thiebaut R, Daucourt V, Mercie P, Ekouevi DK, Malvy D, et al. Lipodystrophy, metabolic disorders and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000;31:1482-7.
9. Kotler DP, Rosenbaum K, Wang J, Pierson RN. Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol* 1999;20:228-37.
10. Mandell GL. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995.
11. Aguirrebengoa K, Torres MT. Análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa: utilidad en los pacientes adultos infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;14(Supl 1):3-9.
12. Lamivudine and stavudine: useful additions to the available nucleoside analogues. *Drugs Ther Perspect* 1996;8:1-6.
13. Crowe S, Cooper DA, Chambers DE. Antiretroviral therapies for HIV. *Med J Aust* 1996;164:290-6.
14. Nevirapine useful in combination HIV therapy. *Drugs Ther Perspect* 1997;9:1-5.
15. More new drugs for HIV and associated infections. *Med Lett Drugs Ther* 1997;39:14-6.
16. Rubio A, Romeu J, Viciano P, Redondo C. Inhibidores de la proteasa del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;14(Supl 1):10-4.
17. Moyle G, Gazzard B. Current knowledge and future prospects for the use of HIV protease inhibitors. *Drugs* 1996;51:701-12.
18. New drugs for HIV infection. *Med Lett Drugs Ther* 1996;38:35-7.
19. Noble C, Faulps D. Saquinavir. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection. *Drugs* 1996;52:93-112.
20. Perry CM, Benfield P. Nefinavir. *Drugs* 1997;54:81-7.
21. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, et al. Visceral abdominal-fat associated with use of indinavir. *Lancet* 1998;351:871-5.
22. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14:25-32.
23. Carr A, Samaras K, Christolm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 1998;352:1881-3.
24. Christeff N, Melchior JC, de Truchis P, Perronne C, Núñez EA, et al. Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations. *AIDS* 1999;13:2251-60.

25. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F, Rouviere O, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999;13:1659-67.
26. Enzi G, Gasparo M, Biondetti P, Fiore D, Sanisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomograph. *Am J Clin Nutr* 1986;44:739-46.
27. Baumgartner RN, Heymsfield SB, Roche AF, Bernardino M. Abdominal composition quantified by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1988;48:936-45.
28. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1351-61.
29. Wanke CA. Epidemiological and clinical aspects of the metabolic complications of HIV infection: the fat redistribution syndrome. *AIDS* 1999;13:1287-93.
30. Henry K, Melroe H, Huebsch J. Severe premature coronary disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1328.
31. Perry RC, Cushing HE, Deeg MA, Hermundson J, Levine C, et al. Ritonavir, triglycerides and pancreatitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:161-2.
32. Stricker RB, Man KM, Bouvier DB, Prince MJ. Pancreatorenal syndrome associated with combination antiretroviral therapy in HIV infection. *Lancet* 1997;349:1745-6.
33. Pfahl M, Chytil F, Goldberg DA, Mendiola AE. Regulation of metabolism by retinoic acid and its receptors. *Annu Rev Nutr* 1996;257-83.
34. Wierzbicki AS, Reynolds TM, Crook MA. Lipid lowering therapy in patients with HIV infection. *Lancet* 1998;352:1782.
35. Torres R, Unger KW, Tetler J, Peters BS. Treatment of dorsocervical fat pads (buffalo hump) and truncal adiposity with serostim (recombinant human growth hormone) in patients with AIDS maintained on HAART. 12th World AIDS Conference. Geneva, junio 1998 (abstract 32164).
36. 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.