



Lipodistrofi akibat Anti Retroviral

Abraham Simatupang

Bagian Farmakologi dan Pusat Pelayanan dan Studi HIV
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

ABSTRAK

HIV dan AIDS telah menjadi pandemi. Lebih dari 30 juta orang terinfeksi HIV terutama di daerah Afrika-Sahara. Penyakit ini dahulu memiliki tingkat kematian tinggi, namun semenjak digunakannya *Highly Active Anti Retroviral Therapy* (HAART), mortalitas penyakit ini menurun dengan drastis, bahkan mengubah status AIDS menjadi penyakit kronis layaknya hipertensi dan diabetes mellitus. Penurunan morbiditas dan mortalitas HIV dan AIDS meningkatkan kualitas hidup Orang Dengan HIV dan AIDS (ODHA) secara signifikan, namun di samping itu, efek samping jangka panjang anti retroviral (ARV) bermunculan, di antaranya terkait dengan sistem kardiovaskuler. Lipodistrofi salah satu keadaan akibat komplikasi metabolik dan distribusi lemak yang terganggu banyak ditemui pada pasien dengan terapi kombinasi analog nukleosida dan protease inhibitor (PI). Prevalensi lipodistrofi antara 30-50%. Tetapi menurut beberapa penelitian, hubungan antara PI dan lipodistrofi masih belum jelas. Perlu dilakukan penggantian NRTI atau PI yang menyebabkan lipodistrofi.

Kata kunci: HIV dan AIDS, HAART, lipodistrofi, sindroma metabolik

Pendahuluan

Infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV) yang diikuti penurunan sistem kekebalan tubuh, *Acquired Immune-Deficiency Syndrome* (AIDS) telah menjadi pandemi. Lebih dari 33 juta orang terinfeksi HIV dan diperkirakan 2,1 juta orang meninggal karena AIDS. Lebih 70% kasus kematian tersebut terjadi di daerah Afrika-sub Sahara.¹ Di tahun 80an akhir dan 90an awal, HIV diterapi dengan anti retroviral (ARV) golongan analog nukleosida tunggal seperti zidovudine (azathioprine). Namun angka kematian tetap tinggi; demikian pula setelah ada ARV lain seperti zalcitabine, didanosine dan stavudine, keadaan belum berubah secara signifikan.²

Setelah laporan penelitian European-Australian DELTA Study (1996)³ dan American ACTG 175 (1996)⁴, terjadi terobosan terapi HIV yaitu dua nukelus analog sekaligus lebih efektif daripada monoterapi. Regimen yang saat ini biasa diberikan, yang termasuk dalam *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) terlihat dalam **Tabel 1**. Di hampir semua rujukan pengobatan, terutama pengobatan lini pertama, regimen yang diberikan mengandung sekurang- kurangnya 2 NRTI + PI atau 1 NRTI + 1 NNRTI + 1 PI.

Tabel 1. Antiretroviral yang tersedia berdasarkan golongannya (modifikasi dari Hoffmann, 2006)²

Nama dagang	Singkatan	Obat	Pembuat
Nucleoside & Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)			
Combivir	CBV	AZT+3TC	GSK
Retrovir	AZT	Zidovudine	GSK
Duviral		AZT+3TC	Kimia Farma
Triviral	Gabungan NRTI & NVP	AZT+3TC+NVP	Kimia Farma
Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)			
Viramune	NVP	Nevirapine	Boehringer Ingelheim
Sustiva	EFV	Efavirenz	BMS/MSD
Protease Inhibitor (PI)			
Kaletra	LPV	Lopinavir/ritonavir	Abbot
Viracept	NFV	Nelfinavir	Roche/Pfizer
Fusion Inhibitor			
Fuzeon	T-20	Enfuvirtide	Roche
Coreceptor antagonist			
Maraviroc	CCR5-antagonist		Pfizer
Vicriviroc	CCR5-antagonist		Schering-Plough

Catatan: tidak semua ARV di atas tersedia di Indonesia. Pemerintah menyediakan ARV dasar (lini pertama) dari golongan NRTI, NNRTI dan PI secara gratis sesuai dengan program pemerintah maupun bantuan dana dari Global Fund for AIDS, Tuberculosis and Malaria (GF-ATM), Clinton Foundation, dll. ARV Lini ke-2 dan ke-3, tersedia juga di Indonesia, namun tidak termasuk dalam program pemerintah, pasien harus membayar/membeli sendiri ARV tersebut.



Meskipun morbiditas dan mortalitas turun signifikan⁵, namun prognosis timbulnya AIDS atau kematian sebagai *end-point* tidak hanya bergantung pada HAART, tapi berbagai faktor a.l. usia, jumlah CD4 dan jumlah virus (*viral load*) dan status klinis ODHA saat pengobatan dimulai⁶ (**Tabel 2**).

Di tengah kesuksesan penurunan angka kesakitan dan angka kematian ODHA karena HAART, banyak muncul efek samping akibat HAART. Salah satu yang dipersoalkan adalah lipodistrofi, di samping efek samping lain yang juga cukup berat seperti anemia berat, lekopenia, asidosis laktat, neuropati perifer, dan nefrotoksik.⁷

Tabel 2. Hazard ratios progresivitas menuju AIDS atau kematian, menurut model Weibull⁶

Usia (tahun)	Hazard ratio (95% CI)	
	AIDS atau kematian	Kematian
7-29	1	1
30-39	1,08 (0,81-1,45)	1,35 (0,73-2,51)
40-49	1,12 (0,83-1,50)	1,41 (0,75-2,65)
≥50	1,51 (1,11-2,06)	3,09 (1,65-5,83)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	1	1
Perempuan	0,98 (0,82-1,17)	1,05 (0,77-1,42)
Faktor risiko untuk transmisi		
Kontak homoseksual (laki-laki)	1	1
Pengguna narkoba suntik	1,41 (1,19-1,66)	2,44 (1,86-3,20)
Kontak heteroseksual	0,90 (0,76-1,06)	0,84 (0,62-1,15)
Lainnya	0,97 (0,78-1,21)	0,90 (0,60-1,34)
Stadium klinis		
Std. A/B (menurut CDC)	1	1
Std. C (menurut CDC)	1,41 (1,23-1,62)	2,07 (1,62-2,63)
Nilai basis CD4 (sel/μL)		
<50	1	1
50-99	0,74 (0,62-0,89)	0,72 (0,53-0,99)
100-199	0,52 (0,44-0,63)	0,66 (0,49-0,90)
200-349	0,24 (0,20-0,30)	0,36 (0,25-0,51)
≥350	0,18 (0,14-0,22)	0,22 (0,15-0,34)
Muatan virus plasma (copies/mL)		
≥100.000	1	1
10.000-100.000	0,73 (0,62-0,84)	0,79 (0,61-1,02)
1000-10.000	0,90 (0,71-1,14)	1,18 (0,80-1,74)
<1000	0,73 (0,52-1,01)	0,53 (0,26-1,09)

CDC: Centers for Disease Control & Prevention (USA)

HIV dan Sistem kardiovaskuler

Gangguan metabolik sering terjadi pada ODHA baik tanpa ARV ataupun dengan ARV. Risiko kejadian kardiovaskuler meningkat seiring dengan faktor risiko yang dimiliki oleh ODHA. Perubahan pola metabolik pada ODHA dikaitkan dengan patogenesis HIV dan juga karena ARV.⁸⁻⁹

Tabel 3. Perubahan metabolisme lipida pada pasien HIV tanpa dan dengan PI⁸

Pasien terinfeksi HIV naïve			
↑	Trigliserida		
↑	VLDL		
↑	VLDL, rasio pembentukan trigliserida		
↑	LDL partikel kecil dan padat		
Pasien yang diterapi dengan regimen PI			
↑	Trigliserida		
↑	Kolesterol total		
↑	VLDL, IDL, LDL, kolesterol	↓	Pasca prandial delipidasi
↑	Apo B-100	↓	Transfer VLDL ke IDL/LDL
↑	Apo E	↓	Rasio katabolik VLDL & LDL
↑	Apo C-III	↓	Aktifitas hepatic lipase
↑	Produksi VLDL	↓	Aktifitas lipoprotein lipase

VLDL: very-low density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, IDL: intermediate-density lipoprotein

Risiko infark miokard pada ODHA yang tidak terpapar obat kombinasi ARV lebih rendah yaitu 0,24 (95% CI; 0,07-0,89) dibandingkan yang menerima kombinasi ARV kurang dari 2 tahun (1,34; CI 95%; 0,58-3,10) dengan yang terpapar antara 2-3 tahun (1,98, 95% CI; 0,94-4,15) dan yang terpapar > 4 tahun (2,55; 95% CI; 1,25-5,20) (P < 0,001 untuk *trend*).¹⁰ Kejadian penyakit arteri koronaria (*coronary artery disease*) yang ditandai dengan plak aterosklerotik post-mortem juga dilaporkan oleh Morgello (2002).¹¹

Lipodistrofi

Lipodistrofi ditandai dengan berkurangnya lemak subkutan baik regional maupun menyeluruh, peningkatan lemak visceral daerah perut, hipertrofi mamma (ginekomastia) dan penumpukan lemak di dorsoservikal atau lebih dikenal dengan *buffalo hump*.¹²⁻¹⁵ Selain terkait HIV, keadaan ini dapat terjadi secara kongenital atau *familial partial dystrophy* meskipun prevalensinya sangat rendah. Umumnya bentuk ini dikaitkan dengan gangguan metabolik yang kompleks dan sulit ditangani.¹⁶



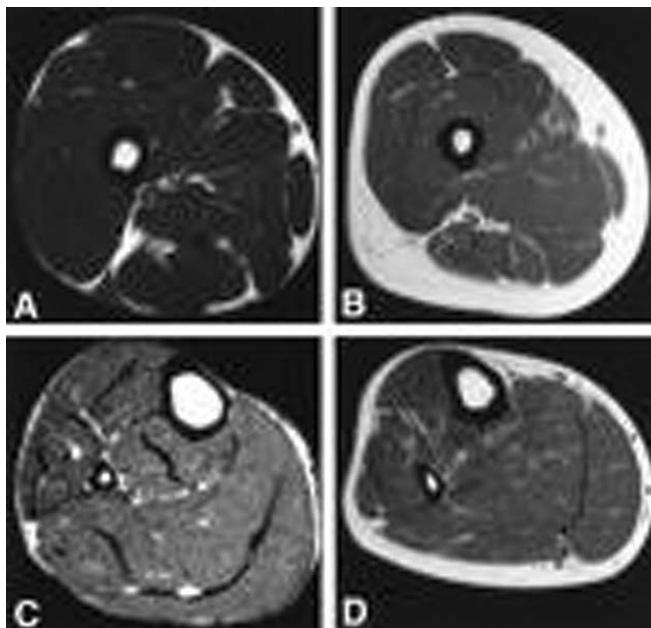
Kebanyakan kasus terjadi pada ODHA yang diterapi dengan Protease Inhibitor (PI).^{13,17} Heath et al (2001)¹⁷ mendapatkan kejadian lipodistrofi terkait dengan bertambahnya usia (AOR 1,03; 95% CI 1,01; 1,04), penggunaan terapi alternatif (AOR 1,46; 95% CI 1,06; 2,01), penggunaan PI (AOR 2,63, 95% CI, 1,89; 3,66) dan lamanya penggunaan stavudine dibandingkan lamivudine (AOR 1,32, 95% CI; 1,13; 1,53).



Figure 1 Left and right A 52-year-old human immunodeficiency virus (HIV)-1-infected man presented with a football-sized mass in the dorsal cervical area ("buffalo hump"). It had existed as a minor area of fullness for several years, but had dramatically increased in size over the preceding year, after the protease inhibitor indinavir was added to his antiretroviral regimen.

Gambar 1. Buffalo hump (punuk kerbau): salah satu bentuk lipodistrofi di daerah dorsoservikal (www.virusmyth.com/aids/pics/buffalo.jpg)

Meskipun belum ada petunjuk praktis pemeriksaan dan diagnosis lipodistrofi, Behrens (2006) mengemukakan cara yang dapat dipakai dalam penentuan kasus dan penilaian lipodistrofi (tabel 4).¹⁶



Gambar 2. Gambaran potongan melintang ODHA dengan lipodistrofi. Terlihat akumulasi lemak visceral, namun di satu sisi, terjadi lipoatrofi atau penipisan jaringan lemak subkutan terutama di daerah muka (Sumber: www.gfmer.ch/.../gendis_detail_list.php?cat3=582)

Tabel 4. Definisi kasus dan sistem penilaian lipodistrofi (Behrens, 2006)¹⁶

Parameter		OR	95% CI	Nilai p	Skor*
Demografi					
Gender	Laki-laki	1,0			0
	Perempuan	9,33	3,86-22,52	< 0,001	22
Usia (tahun)	≤40	1,0			0
	> 40	2,02	1,20-3,4	0,008	7
Lamanya infeksi HIV	≤4 tahun	1,0			0
	> 4 tahun	3,11	1,69-5,71	< 0,001	11
Kategori CDC	A	1,0			0
	B	1,32	0,73-2,39	0,361	3
	C	1,92	1,02-3,61	0,043	7
Klinis					
Rasio pinggang-pinggul (<i>waist-hip</i>)	0,1	1,34	1,06-1,69	0,014	Kalikan 29
Metabolik					
HDL-kolesterol	0,1 mM	0,87	0,81-0,94	< 0,001	Kalikan -14
Anion gap	1 mM	1,10	1,04-1,166	0,001	Kalikan 1
Komposisi tubuh					
VAT:SAT	≤ 0,45	1,0			0
	0,45-0,83	0,82	0,38-1,76	0,613	-2
	0,83-1,59	1,40	0,62-3,18	0,416	3
	> 1,59	3,70	1,44-9,55	0,007	13
Trunk:limb fat ratio	1,0	1,72	1,12-2,66	0,014	Kalikan 5
Leg fat ratio	> 21,4	1,0			-16
	14,5-21,4	1,27	0,57-2,87	0,559	-14
	8,8-14,5	2,32	1,00-5,40	0,051	-8
	≤ 8,8	5,04	1,90-13,35	0,001	0

Menurut Carr & Law (2003) model ini memiliki sensitivitas 79% (95% CI, 70-85%) dan spesifisitas 80% (95% CI, 71-87%).

* Skor lipodistrofi final didapatkan dengan menambahkan skor dari setiap variabel dan dibagi 43 (konstanta). Skor final ≥ 0 berarti lipodistrofi sedangkan < 0, berarti tidak ada lipodistrofi.

CDC: Center for Disease Control and Prevention; HDL: high-density lipoprotein; VAT: visceral adipose tissue; SAT: subcutaneous adipose tissue.



Derajat ringan-beratnya lipodistrofi dapat diukur dengan patokan tertentu (**tabel 5**).

Tabel 5. Derajat lipodistrofi menurut Carr dan Law (2003)¹⁸

Skala ringan-berat	Skor lipodistrofi
0	< 0
1	0-9,9
2	10-14,9
3	15-22,9
4	23

Harus diakui bahwa sampai saat ini, belum ada kesepakatan tentang patokan pengukuran dan diagnosis lipodistrofi. Selain itu, beberapa butir parameter pengukuran menggunakan teknik radiologi (CT, MRI) sehingga dari segi klinis memiliki kesulitan tersendiri.

Protease Inhibitor dan ARV penyebab lipodistrofi dan lipotrofi

Protease inhibitor termasuk HAART dan secara nyata, bersama-sama dengan golongan NRTI dan NNRTI telah menurunkan morbiditas dan mortalitas HIV dan AIDS secara nyata. Protease inhibitor menghambat enzim protease HIV yang berfungsi memotong poliprotein *gag-pol* virus menjadi subunit fungsional. Bila protease dihambat dan fungsi proteolitik enzim tersebut dicegah maka akan terbentuk partikel virus yang tidak infeksiif.¹⁹

Studi tentang lipodistrofi pada anak-anak di Senegal²⁰ dan Brazil²¹ menunjukkan bahwa frekuensi lipodistrofi tertinggi pada anak yang mendapat PI. Dari 30% anak yang mendapat PI, 60% terkena lipodistrofi dan dislipidemia; dan 53,3% menderita lipodistrofi dari 80% anak yang mendapatkan HAART. Anak-anak yang mendapat HAART dengan PI memiliki prosentase yang besar terkena lipodistrofi campuran.²¹ Dari studi Senegal didapatkan bahwa lama rata-rata pengobatan dengan HAART 5,4 tahun dan ARV yang diberikan terutama zidovudine, stavudine dan PI. Prevalensi lipodistrofi sedang dan berat sebesar 31,1% (95% CI, 24,3-37,9).²⁰

Orang terinfeksi HIV mengalami peradangan kronis di seluruh tubuh, akibatnya tubuh memberikan reaksi, juga terhadap metabolisme lemak dan glukosa, sehingga sering dikaitkan dengan sindrom metabolik. Komplikasi metabolik infeksi HIV dan HAART terutama PI adalah karena resistensi insulin yang menyebabkan penurunan kapasitas jaringan adipose perifer untuk menyimpan lemak, dan lemak yang beredar disimpan di daerah visceral. Hal ini menyebabkan rasio lemak visceral (perut) dan pinggul meningkat sedangkan di tempat lain terjadi atrofi lemak subkutan terutama daerah wajah dan paha. ²²⁻²³

Perubahan kadar kolesterol, trigliserid dan glukosa plasma juga sering terlihat.²⁴ Stres oksidatif yang diinduksi oleh NRTI dan PI pada sel lemak mungkin salah satu faktor utama terbentuknya lipodistrofi.²⁵⁻²⁹ Caron et al (2009) menunjukkan bahwa PI menurunkan ekspresi PPARgamma, mekanisme genetik untuk program diferensiasi dan sensitifitas insulin, yang pada akhirnya menyebabkan lipotrofi.³⁰ Stavudine dan lamivudine, golongan NRTI analog timidin, memiliki faktor risiko besar menimbulkan lipodistrofi, beberapa penelitian membuktikan sekaligus menganjurkan agar penggunaan analog timidin diganti dengan analog non-timidin, misalnya abacavir atau tenofovir.³¹⁻³³

Simpulan

Di era HAART saat ini, angka kematian AIDS telah turun drastis. Karena pengobatan dengan HAART berlangsung lama, sedangkan beberapa obat HAART, seperti PI dan NRTI atau NNRTI memiliki efek samping pada sistem kardiovaskuler, maka timbul persoalan baru dalam kualitas hidup ODHA. Tindakan pencegahan seperti penurunan faktor risiko melalui diet, pengobatan hipertensi, hiperkolesterolemia dan diabetes mellitus pra-pengobatan ARV perlu dibiasakan. Di samping itu, perlu juga dilakukan perubahan pemberian ARV yang "pro-lipodistrofi" seperti stavudine, lamivudine (NRTI) dengan lopinavir, dan ritonavir (PI) ke abacavir, atau tenofovir.

DAFTAR PUSTAKA

- UNAIDS. AIDS epidemic update 2007. UNAIDS Switzerland.
- Hoffmann C, Fiona M. ART 2006. Perspective in HIV Medicine 2006. Hoffmann C, Jürgen KR, Bernd SK (Eds.) Flying Publisher. Paris. pp: 89-93.
- Bello: a randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet 1996; 348: 283-91.
- Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. N Engl J Med 1996; 335: 1081-90.
- 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; 338:853-60.
- Egger M, Margaret M, Genevieve C, Andrew NP et al. Prognosis oh HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet 2002; 360: 119-28.
- Hoffmann C, Fiona M. ART 2006. Perspective in HIV Medicine 2006. Hoffmann C, Jürgen KR, Bernd SK (Eds.) Flying Publisher. Paris. pp: 94-129.
- da Silva EFR, Giuseppe B. New Options in the Treatment of Lipid Disorders in HIV-Infected Patients. The Open AIDS Journal 2009; 3, 31-7.
- Krings P, Till H. HIV and cardiac disease in HIV Medicine 2006. Hoffmann C, Jürgen KR, Bernd SK (Eds.) Flying Publisher. Paris. pp: 619-27.
- The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. N Engl J Med 2003; 349:1993-2003.
- Morgello S, Mahboob R, Yakushina T, et al. Autopsy findings in a HIV-infected population over 2 decades. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 182-90.
- Koller 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 Retroviro 1999; 20: 228-37.
- Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998; 12:F51-8.
- Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. Lancet 1998; 12: F51-8.
- Rosenburg HE, Mulder J, Stepovick KA, Giordano MF. "Protease paund" in HIV patients receiving protease inhibitor therapy. Incidence, risks and endocrinologic evaluation. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, USA, 1998 (Abstract 408).
- Behrens G, Reinhold ES. Lipodystrophy syndrome in HIV Medicine 2006. Hoffmann C, Jürgen KR, Bernd SK (Eds.) Flying Publisher. Paris. pp: 301-16.
- Heath KV, Robert SH, Keith JC, Marianne H, Valerie M, Michael V O'Shaughnessy, Julio SGM. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. AIDS 2001, 15:231-9.
- Carr A, Law M. An objective lipodystrophy severity grading scale derived from the Lipodystrophy Case Definition Score. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33: 571-6.
- Hoffmann C, Fiona M. ART 2006. Overview of antiretroviral agents in HIV Medicine 2006. Hoffmann C, Jürgen KR, Bernd SK (Eds.) Flying Publisher. Paris. pp: 115-22.
- Mercier S, Gueye NF, Coumral A, Fontbonne A, Copin N, Ndiaye I, Dupuy AM, Cames C, Sow PS, Ndiye I, Delaporte E, Simondon KB. Lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-1-infected adults on 4- to 9-year antiretroviral therapy in Senegal: a case-control study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 51 (2): 224-30.
- Saini RO, de Souza FI, Battistini TR, Pitta TS, Fernandes AP, Tardini PC, Fonseca FL, Dos Santos VP, Lopez FA. Lipodystrophy in children and adolescents with acquired immunodeficiency syndrome and its relationship with the antiretroviral therapy employed. J Pediatr (Rio J). 2009; 85 (4): 329-34.
- Barbato G, Iacobellis G. Metabolic syndrome associated with HIV and highly active antiretroviral therapy. Curr Diab Rep. 2009; 9 (1): 37-42.
- Unachukwu CN, Uchenna DI, Young EE. Endocrine and metabolic disorders associated with human immune deficiency virus infection. West Afr J Med. 2009; 28 (1): 3-9.
- da Silva EFR, Katia C B, David S L. Lipid Profile, Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Syndrome in a Group of AIDS Patients. Arq Bras Cardiol 2009; 93(2):107-111.
- M. Caron, M. Audic, A. Vissan, C. Vigouroux, and J. Capeau. Contribution of mitochondrial dysfunction and oxidative stress to cellular premature senescence induced by antiretroviral thymidine analogues. Antiviral Therapy, 2008; 13, 1: 27-38.
- A. Rudich, R. Ben-Romano, S. Etzion, and N. Boshan. Cellular mechanisms of insulin resistance, lipodystrophy and atherosclerosis induced by HIV protease inhibitors. Acta Physiologica Scandinavica, 2005; 183, 1: 75-88.
- C. Lagathu, B. Eustace, M. Prot, et al. Some HIV antiretrovirals increase oxidative stress and alter chemokine, cytokine or adiponectin production in human adipocytes and macrophages. Antiviral Therapy, 2007; 12, 4: 489-500.
- M. Caron, M. Audic, B. Donadille, et al. Human lipodystrophies linked to mutations in A-type lamins and to HIV protease inhibitor therapy are both associated with prelamrin A accumulation, oxidative stress and premature cellular senescence. Cell Death and Differentiation 2007; 14, 10: 1759-67.
- R. Ben-Romano, A. Rudich, S. Etzion, et al. Nelfinavir induces adipocyte insulin resistance through the induction of oxidative stress: differential protective effect of antioxidant agents. Antiviral Therapy, 2006; 11, 8: 1051-60.
- Caron M, Vigouroux C, Bastard JP, Capeau J. Antiretroviral-Related Adipocyte Dysfunction and Lipodystrophy in HIV-Infected Patients: Alteration of the PPARgamma-Dependent Pathways. PPAR Res. 2009; 2009: 507141.
- van Vonderen MG, van Aghmael MA, Hassink EA, Milinkovic A, Brinkman K, Geerlings SE, Ristola M, van Eeden A, Danner SA, Reiss P. MEDICLAS study group. Zidovudine/lamivudine for HIV-1 infection contributes to limb fat loss. PLoS One. 2009 May 21;4(5):e5647.
- Tebas P, Zhang J, Hafner R, Tashima K, Shevitz A, Yarasheski K, Berzins B, Owens S, Forand J, Evans S, Murphy R. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen. J Antimicrob Chemother. 2009; 63 (5): 998-1005.
- Gerschenson M, Kim C, Berzins B, Taiwo B, Libutti DE, Choi J, Chen D, Weinstein J, Shore J, da Silva B, Belsey E, McCormsey GA, Murphy RL. Mitochondrial function, morphology and metabolic parameters improve after switching from stavudine to a tenofovir-containing regimen. J Antimicrob Chemother. 2009; 63 (6): 1244-50.