



Introducción

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) causa una enfermedad sistémica crónica que lleva al compromiso multiorgánico, lo que puede determinar también la afectación del sistema endocrino. Sus células huésped son los linfocitos CD4+, los macrófagos, las células de la microglía y las células dendríticas residentes en mucosas (células de Langerhans). La respuesta inmunitaria del huésped, liderada por los linfocitos T CD8, controla pero no elimina la replicación del virus, haciendo persistente la viremia. Aunque la carga viral permanezca estable, los linfocitos T CD4+ comienzan a descender con la consecuente disminución de la función inmune. Sumado a esto, la estimulación inmunológica continua por las proteínas virales resulta en inflamación sistémica que se correlaciona con progresión de la enfermedad.

Antes de la disponibilidad de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), el VIH se encontraba entre las fuentes más importantes de morbimortalidad en el mundo entero. Desde la introducción de esta modalidad terapéutica en la década de 1990, la mortalidad disminuyó en más del 60%, lo que mejoró notablemente la esperanza de vida entre las personas infectadas. Se describieron varios efectos secundarios que pueden limitar a largo plazo la tolerabilidad y eficacia de la terapia antirretroviral; entre ellos se encuentran las alteraciones del metabolismo de los lípidos, la glucosa y el hueso (dislipidemia, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, diabetes, síndrome de lipodistrofia, disminución de la densidad mineral ósea [DMO]). Se pueden observar diversos trastornos endocrinos, entre ellos disfunción tiroidea, suprarrenal y gonadal. Estas alteraciones pueden ser consecuencia del compromiso directo de las glándulas por el propio virus, o bien por infecciones oportunistas o neoplasias asociadas. También pueden originarse como consecuencia de algunas drogas utilizadas en el tratamiento, desnutrición y/o mediadores de respuesta inflamatoria sistémica.

En los pacientes VIH positivos se verifica una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes. Esta situación podría ocurrir como consecuencia de la pérdida de la inmunocompetencia, o en el marco de la terapia antirretroviral que se asocia con recuperación de la inmunidad. Los pacientes tratados logran la restauración de su función inmune, lo que determina una disminución de la morbimortalidad por infecciones oportunistas. Sin embargo, una minoría puede sufrir un deterioro clínico paradójico debido a la restauración de la capacidad de respuesta inflamatoria frente a antígenos infecciosos como no infecciosos, conocido como síndrome de reconstitución inmune (SIRI). Dentro de la primera semana de iniciada la TARGA, se describen reducción importante de la carga viral e incremento bifásico en el número de linfocitos T CD4+ circulantes. En la primera fase, se produce redistribución del tejido linfoide; en la segunda fase, se observa incremento de los linfocitos CD4 y CD8 tímicos no expuestos a antígenos.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	24/04	09/05

Simultáneamente, aumenta la producción de citoquinas, con cambio del patrón inmunológico que resulta en mayor síntesis de interleuquina (IL) 2 e interferón gamma. La disfunción ocasionada por la infección viral del timo y el inicio de la terapia antirretroviral lleva a incremento sostenido y rápido en la liberación de linfocitos T, ocasionando, en algunos casos, la hiperplasia de este órgano. El intervalo entre el inicio de la terapia y la instalación del SIRI es muy variable; la mayoría de los eventos ocurren dentro de las primeras 8 semanas luego del inicio de la TARGA. Esta alteración se asocia con el desarrollo de enfermedades autoinmunes, que son precipitadas o exacerbadas por los cambios inmunológicos que ocurren luego de la supresión de la replicación del VIH.

Función Adrenal

Las adrenales representan el órgano endocrino más afectado en la infección por VIH.

Causas de Disfunción Adrenal en Pacientes VIH Positivos
<i>Glándula adrenal</i>
Efecto directo del VIH
Infecciones: citomegalovirus, tuberculosis, <i>Cryptococcus</i> , <i>Nocardia</i> , <i>M. avium</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>P. jiroveci</i>
Infiltración neoplásica: sarcoma de Kaposi, linfoma, carcinoma adrenocortical
Hemorragia adrenal
Drogas (ketoconazol, rifampicina, fenitoína)
Efecto inhibitorio mediado por citoquinas (reversible)
<i>Unidad hipotálamo-hipofisaria</i>
Infección pituitaria
Alteraciones del eje mediados por citoquinas
Drogas: corticoides, acetato de megestrol

Se han propuesto varios mecanismos patogénicos para el hipercortisolismo en pacientes con sida, que incluyen la desviación del metabolismo de andrógenos suprarrenales a cortisol (estrés crónico), el aumento de las concentraciones plasmáticas de proteína transportadora de cortisol (CBG) con la progresión de la enfermedad, la estimulación directa de la corteza adrenal (IL-1; IL-6; interferón alfa) y el efecto directo de la GP120 induciendo hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS).

A pesar del cortisol sérico basal elevado, existe respuesta subnormal a la corticotrofina (ACTH), lo que sugiere una **insuficiencia adrenal relativa** (8% a 14% en infección temprana, 50% en sida). Existe correlación negativa entre los niveles de cortisol y el recuento de linfocitos CD4+. Las alteraciones funcionales subclínicas son mucho más frecuentes, mientras que la insuficiencia adrenal franca ocurre en menos de 5%.

Resistencia Glucocorticoidea

Un subgrupo de pacientes con sida tienen manifestaciones clínicas compatibles con insuficiencia suprarrenal (hipotensión arterial, astenia, hiperpigmentación de mucosas) en paralelo con un eje HHS hiperfuncionante desde el punto de vista bioquímico (hipercortisolismo con moderado incremento de los niveles de ACTH). En estos enfermos se describe un síndrome de resistencia periférica a los glucocorticoides debido a alteraciones adquiridas del receptor GR (aumento de la densidad de receptores, disminución de la afinidad por el sustrato).

Este fenómeno puede ser secundario a la acción alterada de las citoquinas (IL-2 e IL-4). Otra posible explicación es el aumento de la expresión de la variante GR-beta respecto a la isoforma GR-alfa. La isoforma GR-alfa es la mediadora principal de la actividad de los glucocorticoides y la isoforma GR-beta inhibe la acción del GR-alfa. Por lo tanto, el aumento de la isoforma GR-beta conduce a un efecto glucocorticoideo disminuido.

Se observan valores disminuidos de dehidroepiandrosterona (DHEA), lo cual puede inducir empeoramiento del estado inmune por cambios en el patrón de producción de citoquinas de T_h1 (respuesta celular: interferón gamma, IL-2, IL-12) a T_h2 (respuesta humoral: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10). El DHEA es aún más bajo en pacientes VIH positivos con lipodistrofia. Este aumento en la relación cortisol/DHEA es un factor predictivo de progresión de enfermedad.

La identificación de pacientes VIH positivos con alteración adrenal es un desafío y su presencia requiere tratamiento con glucocorticoides. El *screening* de rutina no está recomendado en pacientes asintomáticos. Debería sospecharse alteración funcional adrenal en enfermos con hipotensión ortostática, dolor abdominal sin etiología clara, hipoglucemia, hiperkalemia, hiponatremia, anorexia y pérdida de peso. En caso de requerir tratamiento con corticoides debe tenerse en cuenta que se podría empeorar o predisponer a infecciones como herpes simple, infecciones virales o micóticas y sarcoma de Kaposi.

Función Tiroidea

Síndrome de Eutiroideo Enfermo

Esta afección era frecuente en pacientes con sida, con una prevalencia de hasta el 16%. Se considera un mecanismo de adaptación normal, por lo que no es necesario el reemplazo hormonal, sino sólo control estricto para asegurar que el paciente no tenga una afección subyacente.



Hipotiroidismo Subclínico

La tasa de hipotiroidismo subclínico en pacientes infectados por el VIH y no tratados (antes de la aparición de la TARGA) oscilaba entre 7.7% y 10.6%, con una mayor predisposición en el sexo masculino. En sujetos bajo terapia antirretroviral, la prevalencia es variable entre 1.2% hasta 17.6% (mediana de 5%), con mayor frecuencia en el sexo masculino. Las tasas de prevalencia más elevadas se observaron en estudios con un número pequeño de pacientes (Tabla 1).

En un estudio prospectivo que evaluó a 2347 pacientes en Londres, se demostró un aumento en la incidencia de hipotiroidismo de 0.9 casos a 10.7 casos (intervalo de confianza de 95%: 6.9 a 15.8) por cada 10 mil personas/año, antes y después de la introducción de la terapia antirretroviral, respectivamente. Aún hoy se discute si existe asociación entre la terapia antirretroviral y el desarrollo de alteraciones tiroideas, sin poder definirse con seguridad su mecanismo causal.

Desde las primeras descripciones se han sugerido varias hipótesis, como la relación entre los inhibidores de la proteasa ([IP], como el ritonavir) sobre la señalización del ácido retinoico y la regulación de la tirotrófina (TSH), así como la asociación entre lipodistrofia y la disminución de los niveles de leptina con inhibición de la producción de glucocorticoides a nivel suprarrenal, con consecuente reducción de los niveles de hormona liberadora de tirotrófina (TRH).

En cuanto a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa ([INTR], como la estavudina) se asoció el tiempo de uso con el desarrollo de toxicidad mitocondrial en las células foliculares tiroideas y la aparición de tiroiditis autoinmune, dada la alteración en la regulación y aumento en la producción de IL-2 y factor de necrosis tumoral alfa, en asociación con el incremento de receptores para estos mediadores en las células tiroideas.

Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa ([INNTR]: efavirenz, nevirapina) se asociaron con incremento de los anticuerpos antitiroideos, aunque estudios más recientes sugieren que el mecanismo fisiopatológico estaría relacionado con la inhibición de la proliferación, diferenciación y reprogramación de las células tiroideas, como se evidenció en el carcinoma anaplásico de tiroides. Otras teorías relacionan la coinfección por virus de hepatitis C y el recuento bajo de linfocitos T CD4+ como factores de riesgo para el desarrollo de anticuerpos antitiroideos.

En un estudio italiano se demostró que los pacientes no tratados que iniciaban terapia antirretroviral presentaban mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico en comparación

con aquellos que ya estaban tratados por al menos 1 año antes del inicio del estudio. Esto sugiere un efecto agudo de la terapia antirretroviral sobre la función tiroidea.

Tabla1. Prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico en Pacientes VIH Positivos			
<i>Casuística</i>	<i>Pacientes (n)</i>	<i>Sexo masculino</i>	<i>Hipotiroidismo subclínico</i>
Merenich y col	40 (sin TARGA)		8%
Beltrán y col	343 (total) 65 sin TARGA 278 con TARGA	67%	7.69% 6.6%
Quirino y col	678 (total) 60 sin TARGA 627 con TARGA	65%	8.3% 7.3%
Calza y col	84 (total) 35 sin TARGA 49 con TARGA	54% 53%	0% 12.2%
Madeddu y col	202 (total) 20 sin TARGA 182 con TARGA	70% 66%	0% 5%
Bongiovanni y col	190 (total) G1: 97 (TARGA por 1 año) G2: 47 (sin TARGA) G3: 46 (inicio de TARGA)	62.9% 63.8% 69.6%	14.4% 10.6% 8.7%
Grappin y col	212	71%	8.5%
Brockmver y col	31	100%	17.6%
Collazos y col	202	95%	3.5%
Madge y col	1565	79%	2.5%
Nelson y col	2437	78.6%	1.2%
Gómez Q y col	636	85.5%	15.7%

En la población general con hipotiroidismo subclínico, los niveles de TSH pueden normalizarse hasta en el 60% de los casos cuando estos pacientes son seguidos por alrededor de 5 años. Esta situación depende del valor de TSH y de la presencia de anticuerpos antitiroideos. En cambio, la frecuencia de recuperación de la función tiroidea podría no ser tan elevada en la población infectada por el VIH, por lo que siempre debe reevaluarse la función tiroidea durante el seguimiento a largo plazo de estos pacientes. Aunque algunos de los estudios previos en pacientes VIH positivos muestran que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico sería más elevada, esto no parece ser así cuando



es comparada con los grandes ensayos que evaluaron dicha prevalencia en la población general, como la encuesta NHANES III (n = 16533) que la estimó en 4.3%, el estudio Whickham (n = 2779), con prevalencia de 7.5% en mujeres y 2.8% en varones, y el estudio Colorado (n = 25862), con tasas de 9.5%. Las guías actuales sugieren un beneficio del tratamiento hormonal de reemplazo con levotiroxina en pacientes con valores de TSH > 10 mUI/L, mientras que existe escasa evidencia sobre el beneficio de tratar a los pacientes con valores de TSH entre 4.5 y 10 mUI/L. El tratamiento debe ser individualizado y basado en los riesgos y beneficios de la terapia hormonal. Se necesitan más estudios para evaluar los beneficios del tratamiento del hipotiroidismo subclínico en pacientes infectados por VIH, sin embargo se podría recomendar un enfoque similar que para los individuos no infectados.

Hipotiroxinemia Libre Aislada

El hallazgo de un nivel bajo de T4 libre con TSH normal se ha demostrado con frecuencia en infectados por el VIH, con una prevalencia que osciló entre 1.3 y 6.8% en diferentes estudios. Existe asociación entre hipotiroxinemia libre aislada con un recuento bajo de linfocitos T CD4+ y el uso de estavudina. No hay estudios que demuestren beneficio del tratamiento hormonal de reemplazo en estos pacientes asintomáticos. Sería razonable un seguimiento periódico con reevaluación de la función tiroidea cada 6 a 12 meses.

SIRI y Enfermedad de Graves

Las primeras publicaciones de asociación entre enfermedad de Graves y SIRI datan de 1998. No obstante, la mayoría de los estudios publicados no estimaron la prevalencia ni la incidencia de esta entidad, debido a que sólo son informes de casos aislados. Por consiguiente, se puede inferir que la enfermedad de Graves asociada con el SIRI secundario a terapia antirretroviral sería probablemente subdiagnosticada.

La prevalencia estimada de hipertiroidismo en la población general es de alrededor del 0.5%, según datos de Estados Unidos. Respecto a la prevalencia en la población infectada por VIH, diferentes estudios retrospectivos realizados en Londres, Hong Kong y el Noroeste de Europa estimaron esta tasa en 1.01%, 1.1% y 1.5%, respectivamente. Esto sugiere una probable asociación entre hipertiroidismo y terapia antirretroviral.

En cuanto a la incidencia, una investigación británica reportó un aumento de la tasa de hipertiroidismo de 0.4/ 10 000 (fase previa a la TARGA) a 3.4 por cada 10 000 personas/año (intervalo de confianza del 95%: 1.5 a 6.8) en el período posterior a esta terapia, en asociación con el uso de IP. Por lo tanto, la mayoría de los estudios argumentan que el desarrollo de enfermedad de Graves sería una consecuencia de la reconstitución inmunológica.

En cuanto a los casos descriptos hasta el momento, la media de edad al momento del diagnóstico fue de 39 años (rango: 24 a 55 años), con igual relación entre hombres y mujeres. La media de tiempo desde el comienzo de la terapia antirretroviral al diagnóstico de enfermedad de Graves fue de 19 meses (rango: 15 a 58 meses). El recuento de linfocitos T CD4+ demostró ser un 75% mayor en el grupo de pacientes que desarrolló el hipertiroidismo cuando se lo comparó con el grupo eutiroideo en uno de los estudios analizados, demostrando indirectamente el efecto fisiopatológico que tendría el SIRI. Los casos de hipertiroidismo se presentaron generalmente en pacientes con sida.

Función Gonadal

Hipogonadismo Masculino

Representa una de las complicaciones endocrinas más prevalentes en la infección por VIH. El grado de disfunción gonadal depende del estadio de la enfermedad; su frecuencia aumenta con la progresión de la afección, el síndrome de emaciación y la edad. La prevalencia documentada durante la era previa y posterior a la TARGA se estima en 50% y 25%, respectivamente.

La etiología es multifactorial:

- Malnutrición
- Infección por el VIH *per se*: interfiere con el funcionamiento de las células de Leydig; en la enfermedad avanzada puede interferir con el eje hipotálamo-hipofisario
- Niveles elevados de citoquinas proinflamatorias: la IL-1 reduce la producción de testosterona a nivel testicular y la liberación de gonadotrofinas
- TARGA
- Neoplasias asociadas con el VIH
- Infecciones oportunistas: agentes como *M. avium*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, citomegalovirus o *Pneumocystis jiroveci* pueden inducir hipogonadismo primario (testicular) y/ o secundario, al causar inflamación testicular en forma directa, con fibrosis y disrupción del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, en orden respectivo.
- Drogas: ketoconazol (inhibe la síntesis de testosterona; en dosis altas induce hipogonadismo, ginecomastia y disfunción sexual); acetato de megestrol (suprime el eje gonadal); opioides (afección de la secreción de hormona liberadora de gonadotrofinas y efecto directo sobre las células de Leydig)

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, seguida de la confirmación bioquímica. El déficit androgénico se asocia con pérdida de masa magra, resistencia a la insulina, anemia, depresión, osteoporosis y dislipidemia.

Su manejo terapéutico es similar al de los pacientes VIH negativos. La corrección del déficit de testosterona en pacientes VIH positivos mejora la función sexual, la libido y el estado de ánimo.

Se advierte que, en etapas tempranas de la infección por VIH, se informaron niveles normales o elevados de testosterona. Estas concentraciones disminuyen con la progresión de la enfermedad, en forma paralela a la disminución del recuento de linfocitos CD4+. También disminuye la DHEA y aumenta la globulina transportadora de hormonas sexuales.

Hipogonadismo Femenino

Los datos son escasos en cuanto al hipogonadismo en mujeres infectadas con VIH. La anovulación y amenorrea se informan en hasta el 50% de las mujeres con recuentos bajos de linfocitos CD4+. El enfoque de tratamiento es comparable al del hipogonadismo masculino.

Homeostasis del Hueso

La infección prolongada por VIH se vincula con descenso de la DMO. La población afectada es relativamente joven; con la evolución crónica se espera un elevado número de fracturas por fragilidad, con la consiguiente morbimortalidad asociada.

En la infección por VIH se observa un desacople en la formación y la resorción ósea:

- activación de citoquinas (factor de necrosis tumoral): *up regulation* del ligando de la osteoprotegerina (RANKL) con aumento de resorción ósea
- inducción de la activación de los osteoclastos por acción de la proteína viral gp120
- inhibición de los osteoblastos por la TARGA (sobre todo los IP). La iniciación de la terapia antirretroviral, independientemente del tipo de fármaco, se asocia con una reducción clínicamente significativa de la DMO de hasta el 6%.

Las condiciones patológicas descritas entre estos pacientes están relacionadas con la desmineralización ósea y la osteonecrosis. La evidencia vincula a la osteonecrosis en pacientes infectados por VIH en la era previa a la TARGA con el uso de corticoides, el alcoholismo, la presencia de una enfermedad definitiva de sida y recuentos bajos de CD4.

Actualmente, la prevalencia de osteoporosis en estos pacientes se estima entre 3% y 33%. Los factores de riesgo asociados incluyen la infección de larga data, un bajo índice

de masa corporal, corticoterapia a largo plazo, tabaquismo, alcoholismo, deficiencia asociada de vitamina D, uso de TARGA e hipogonadismo.

La deficiencia de vitamina D es altamente prevalente entre estos pacientes, incrementando el riesgo de osteopenia y osteoporosis. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la alta frecuencia, entre ellos: la ingesta oral deficiente, comorbilidades coexistentes que llevan a malabsorción, disfunción hepática y/o renal. Las citoquinas proinflamatorias, como el interferón alfa, inhiben la 1-alfa hidroxilasa, lo que lleva a un defecto en la hidroxilación renal de 25(OH)-vitamina D a 1,25(OH)₂-vitamina D.

Conclusiones

En la actualidad, la disfunción endocrina secundaria a la infección por el VIH o infiltración de las glándulas es poco frecuente, a partir de la disponibilidad de la terapia antirretroviral. Por el contrario, el efecto inflamatorio crónico sigue siendo un importante contribuyente en la patogénesis de los trastornos endocrinos en la era de la TARGA. Aunque las características clínicamente evidentes de los trastornos endocrinos son poco frecuentes, se debe hacer énfasis para su detección y eventual tratamiento, porque, de no ser tratados, se asocian con alta mortalidad.

Bibliografía

1. Kibirige D and Ssekitoleso R. Endocrine and metabolic abnormalities among VIH-infected patients: A current review. *I J of STD and AIDS* 2013; 2: 603-11.
2. Brown T. The effects of VIH-1 infection on endocrine organs. *Best Practice and Research & Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 403-13.
3. Dysfunction of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis in VIH infection and disease. *Hormones* 2008; 7: 205-16.
4. Beltran S, Lescure FX, Desailoud R, et al. Increased prevalence of hypothyroidism among human immunodeficiency virus-infected patients: a need for screening. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 579-83.
5. Quirino T, Bongiovanni E, Ricci E, et al. Hypothyroidism in VIH-infected patients who have or have not received HAART. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 596-7.
6. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Subclinical hypothyroidism in VIH infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 361-3.
7. Madeddu G, Spanu A, Chessa F, et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 375-83.
8. Bongiovanni M, Adorni F, Casana M, et al. Subclinical hypothyroidism in VIH-infected subjects. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1086-9.



9. Grappin M, Piroth L, Verge's B, et al. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in VIH patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 1070–2.
10. Brockmeyer N, Kreuter A, Bader A, Seemann U, Reimann G. Prevalence of endocrine dysfunction in VIH-infected men. *Horm Res* 2000; 54: 294–5.
11. Collazos J, Ibarra S, Mayo J. Thyroid hormones in VIH-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: evidence of an interrelation between the thyroid axis and the immune system. *AIDS* 2003; 17: 763–5.
12. Madge S, Smith CJ, Lampe FC, et al. No association between VIH disease and its treatment and thyroid function. *VIH Med* 2007; 8: 22–7.
13. Nelson M, Powles T, Zeitlin A, et al. Thyroid dysfunction and relationship to antiretroviral therapy in VIH-positive individuals in the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 113-4.
14. Gómez Q. CH, Vesga G JF, Lowestein de ME, y col. Detección de hipotiroidismo en un programa de atención de VIH/SIDA en un hospital de Bogotá, Colombia. *Rev Chil Infect* 2011; 28: 59-63.
15. Weetman A. Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Practice and Research & Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 693-702.
16. Abelleira E, Cross G, Pitoia F. Disfunción tiroidea en adultos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Medicina*, 2014: in press.
17. Crum N, Furtek K, Olson P, et al. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among VIH-infected men during the pre- and post HAART eras: diagnosis, pathogenesis, and management. *AIDS Patient Care STDs* 2005; 19: 655-71.
18. Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, et al. Mechanisms of androgen deficiency in VIH infected among women with wasting syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4120-6.
19. Borderia M, Gibellinib D, Vescini F, et al. Metabolic bone disease in VIH infection. *AIDS* 2009; 23: 1297-1310.
20. Glesby M, Hoover D and Vaamonde C. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *J Infect Dis* 2001; 184: 519-23.
21. Mallon P. VIH and bone mineral density. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 1-8.
22. Yin M and Stein E. The effect of antiretrovirals on vitamin D. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 406-8.