

8

Un syndrome de dénutrition spécifique

La dénutrition est une des complications majeures du sida. Son importance est telle que le centre de contrôle des maladies d'Atlanta (CDC) considère qu'au cours du sida, une perte de poids supérieure à 10 % a la même valeur pronostique qu'une infection opportuniste ou une néoplasie secondaire. Le *wasting syndrome* est ainsi caractérisé par une perte supérieure ou égale à 10 % par rapport au poids habituel, avec asthénie, fièvre ou diarrhée chronique et ce en l'absence d'autre étiologie que l'infection rétrovirale elle-même (Grunfeld et Kotler, 1991).

Alors que les thérapeutiques spécifiques antirétrovirales et que les traitements des infections et néoplasies secondaires du sida progressent, les aspects nutritionnels de la maladie sont sous-évalués et restent confidentiellement du domaine de quelques spécialistes. Pourtant, en attendant la mise au point de thérapeutiques permettant l'éradication du virus ou l'arrêt de sa réplication, l'amaigrissement et la dénutrition restent une cause importante de morbidité et de mortalité au cours du sida (Kotler et coll., 1985; Kotler et coll., 1989; Chlebowski et coll., 1989).

La dénutrition est la première cause d'immunodépression dans le monde. Hughes et coll. (1974) ont montré que la malnutrition protéique augmente l'incidence de pneumopathies à *Pneumocystis carinii* chez les enfants immunodéprimés. La mortalité infantile dans les pays en voie de développement passe ainsi de 1 % à 18 % en cas de malnutrition sévère, les causes de mortalité étant essentiellement infectieuses (Chandra et coll., 1983).

En l'absence de facteurs d'agression de l'organisme, la dénutrition par carence d'apport exclusive conduit chez l'homme à une adaptation métabolique visant à épargner la masse maigre; la privation alimentaire conduit à la mort lorsque le poids atteint 66 % du poids idéal (Brozec et coll., 1946; Cahill, 1970; Fliederbaum, 1979). L'analyse de la relation entre la perte de poids et la survie au cours du sida a également montré que la mort survient en moyenne à 66 % du poids idéal (Kotler et coll., 1989). La perte de masse cellulaire active, qui est le principal composant fonctionnel de la masse non grasse - muscles et viscères essentiellement, pourrait être un meilleur déterminant du décès des malades. Ainsi, en l'absence d'intervention nutritionnelle, le décès des malades atteints de sida survient quant ils ont perdu environ la moitié de leur masse maigre (Kotler et coll., 1989). Chez les patients cancéreux, la mort survient également après déplétion de la masse musculaire (Heymsfield et coll., 1992).

Ces études suggèrent que l'importance de l'amaigrissement, plutôt que sa cause, conditionne la survie. En théorie, les thérapeutiques qui permettraient de maintenir la masse cellulaire active pourraient prolonger la survie. Cependant, plusieurs travaux ont montré qu'il n'y avait pas de lien direct entre l'amaigrissement et l'évolution de l'immunodépression au cours du sida, même si l'amaigrissement est un facteur d'immunodépression.

Contrairement aux observations faites dans le jeûne, la perte de masse grasse ne semble pas proportionnelle à la perte de poids (Kotler et coll., 1989). Les malades atteints du sida perdent préférentiellement de la masse maigre en épargnant relativement leurs réserves adipeuses. L'adaptation métabolique visant à préserver les réserves protéiques ne semble pas efficace. La composition corporelle de patients séropositifs - mesurée par impédancemétrie à deux fréquences, selon la technique de Boulier et coll. (1990) - montre en effet une perte de masse maigre supérieure à celle de la masse grasse, et l'existence d'une hyperhydratation extracellulaire qui conduit à sous-estimer et même masquer la perte de masse cellulaire active. Les mêmes résultats sont retrouvés par d'autres méthodes de mesure de la composition corporelle telles que celle utilisant le potassium 40 (Kotler et coll., 1989).

Balance énergétique

La stabilité pondérale nécessite un parfait équilibre entre les dépenses énergétiques totales et les ingesta. C'est la notion de balance énergétique. Les dépenses énergétiques sont en fait la somme de trois postes principaux

- la dépense énergétique de repos (DER), qui représente chez le sujet normal 70 à 75 % des dépenses quotidiennes;
- la thermogénèse alimentaire, qui représente 10 % des dépenses journalières;
- la dépense énergétique liée à l'activité physique, qui représente 15 à 20 % des dépenses du nyctémère.

Si le niveau des ingesta excède les dépenses quotidiennes, l'excédent calorique est stocké dans la masse cellulaire ou dans le tissu adipeux. à l'inverse, lorsque le niveau des ingesta est inférieur à celui des dépenses énergétiques, le déficit conduit à une perte de protéines viscérales et/ou de tissu adipeux, qui sont alors utilisées comme substrat énergétique.

Ce déficit de la balance énergétique peut être dû soit à une augmentation des dépenses énergétiques (hypermétabolisme), soit à une diminution des ingesta (anorexie) ou de leur absorption intestinale. Dans la plupart des états d'agression aiguë de l'organisme, la cause de l'amaigrissement se situe entre ces deux extrêmes. L'interprétation d'un amaigrissement et d'une diminution du stock des protéines viscérales doit donc toujours prendre en compte cet équilibre entre les ingesta, les pertes et les dépenses énergétiques.

Plusieurs groupes ont rapporté l'existence d'une augmentation significative de la DER chez les patients séropositifs asymptomatiques, même à un taux normal en lymphocytes CD4⁺ (Hommes et coll., 1990; Melchior et coll., 1991; Hommes et coll., 1991). Cette dépense énergétique de repos augmente de 10 % en moyenne, et peut atteindre 30 à 40 % au cours des infections opportunistes au sida (Melchior et coll., 1993); cette augmentation n'est alors plus compensée par une augmentation parallèle de la prise alimentaire.

En l'absence d'infection secondaire surajoutée, la stabilité pondérale peut être obtenue (Kotler et coll., 1990; Hommes et coll., 1991), probablement grâce à une compensation de l'hypermétabolisme par l'augmentation des ingesta (Dworkin et coll., 1990). En cas de surinfection, l'amaigrissement est très sensible sur une courte période; il est alors secondaire à la conjonction des modifications métaboliques et de la diminution des ingesta (Grunfeld et coll., 1992a).

Cependant, pour d'autres auteurs, l'hypermétabolisme ne semble pas être la cause majeure du wasting syndrome, sa contribution quantitative restant faible. En fait, le rôle de l'augmentation de la dépense énergétique de repos dans le phénomène d'amaigrissement reste inconnu et, théoriquement, une élévation de la prise de calories pourrait compenser toute perte d'énergie.

Récemment, une étude chez des patients infectés, pour lesquels la dépense énergétique totale est mesurée par la technique du double marquage de l'eau montre qu'il n'y a pas d'augmentation de la dépense énergétique des 24 heures même chez les sujets ayant perdu du poids et présentant une augmentation de la dépense énergétique de repos (Macallan et coll., 1995a). Selon ce travail, c'est la réduction de la prise de calories qui est le facteur déterminant du changement de poids. La même équipe a démontré une augmentation du turn-over protéique mesuré par le marquage à la leucine ¹³C, c'est-à-dire une augmentation du catabolisme protéique musculaire à jeun (Macallan et coll., 1995b). Celle-ci serait l'explication de l'augmentation de la dépense énergétique de repos. Dans la même étude, les auteurs ont démontré qu'une perfusion d'un mélange ternaire de macronutriments (glucose, acides aminés et lipides) inhibe le catabolisme de jeune comme chez les sujets témoins.

Ceci permet de mieux comprendre comment s'installe la dénutrition de l'infection par le VIH. L'augmentation du coût énergétique du turn-over protéique fragilise d'autant plus le malade que la prise alimentaire diminue. On peut ainsi comprendre l'efficacité " nutritionnelle " de la nutrition artificielle.

Presque toutes les études métaboliques ont exclu les patients avec diarrhée sévère. Anomalies de l'architecture intestinale, malabsorption et diarrhées sont fréquentes au cours du sida (Chlebowski et coll., 1989). Même si l'agent pathogène est identifié dans certains cas (cryptosporidies, microsporidies, isospora...), bon nombre de patients présentent une diarrhée d'étiologie inconnue. Si le virus VIH peut être retrouvé en grande quantité dans la muqueuse intestinale, aucune relation claire n'a pourtant été établie entre sa présence et les perturbations fonctionnelles observées. La contribution de la malabsorption au déficit de la balance énergétique n'a pas été étudiée. Il est probable qu'un certain nombre de malades ayant une diarrhée sévère, au moins en partie liée à une malabsorption, diminuent leur ingesta afin de diminuer leur diarrhée (Martin et coll., 1991).

Métabolismes protéique et lipidique au cours du sida

Alors qu'au cours du sida, l'amaigrissement porte essentiellement sur la masse protéique, très peu d'études ont été consacrées à ce sujet. En l'absence d'infection secondaire, la synthèse et la dégradation protéique diminueraient chez les patients atteints du sida (Stein et coll., 1990), situation qui ressemble plus à l'adaptation au jeûne qu'à d'autres modèles d'infection. Les auteurs émettent l'hypothèse que la diminution de synthèse protéique serait à l'origine des difficultés de ces malades à maintenir leur stock de protéines viscérales. Il en serait autrement au cours des infections secondaires, situation dans laquelle la négativation de la balance azotée serait liée à un hypercatabolisme transitoire. Pour d'autres, le turn-over protéique pourrait être globalement augmenté au cours du sida (Macallan et coll., 1992). Chez les patients, l'apport énergétique par voie veineuse freinerait le catabolisme protéique et positiverait la balance azotée comme elle le fait chez les témoins. Quoi qu'il en soit, et contrairement à ce que l'on observe dans les états infectieux aigus, la sensibilité à l'insuline semble plutôt augmentée dans le sida (Hommes et coll., 1991).

Les taux de triglycérides plasmatiques sont élevés chez les patients atteints de sida, même à un stade précoce de l'infection et de façon totalement indépendante de l'amaigrissement (Robin et coll., 1988; Grunfeld et coll., 1989a; Grunfeld et coll., 1992b). La synthèse hépatique des triglycérides est augmentée et le catabolisme des VLDL (lipoprotéines riches en triglycérides) est ralenti (Grunfeld et coll., 1992b). Les acides gras libres plasmatiques augmentent, suggérant une augmentation de la lipolyse périphérique.

Il n'y a cependant aucun lien évident entre ces perturbations et l'amaigrissement.

Médiateurs de l'amaigrissement

Il semble que la réponse de l'hôte à une infection puisse directement entraîner des perturbations métaboliques par le biais de médiateurs telles que les cytokines, parmi lesquelles le Tumor Necrosis Factor (TNF ou cachectine) (Grunfeld et Feingold, 1991). Beutler et Cerami (1987) ont montré que de nombreuses infections accompagnées d'un amaigrissement sont associées à une hypertriglycéridémie. Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'une diminution de l'élimination des VLDL, par diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase, conduirait à la diminution de l'intégration et du stockage des triglycérides (TG) dans le tissu adipeux. Le surnageant de macrophages activés fait maigrir des rongeurs auxquels il est administré quotidiennement et diminue l'activité de la lipoprotéine-lipase de cultures d'adipocytes. Dans ces mêmes cellules, la lipogenèse est inhibée et la lipolyse accrue. Le facteur "cachectisant" isolé fut identifié comme étant le TNF. Ce facteur purifié, obtenu par recombinaison génétique, diminue la synthèse des acides gras et augmente *in vitro* la lipolyse dans les adipocytes (Patton et coll., 1986; Grunfeld et Feingold, 1991). Il a également été démontré que l'interleukine 1 et différents interférons ont les mêmes effets catabolisants (Keay et Grossberg, 1980; Beutler et Cerami, 1985; Patton et coll., 1986; Grunfeld et Feingold, 1991). Il semble cependant que ces perturbations observées *in vitro* ne reflètent pas les anomalies *in vivo*.

Les effets *in vivo* du TNF ont été étudiés sur modèle animal. L'administration de TNF au rat induit une augmentation de la synthèse hépatique des VLDL (Feingold et Grunfeld, 1987) sans affecter l'activité des lipoprotéine-lipases adipocytaire et musculaire (Semb et coll., 1987; Grunfeld et coll., 1989b). Les doses de cytokines qui augmentent la synthèse hépatique d'acides gras sont les mêmes que celles qui induisent la fièvre, suggérant ainsi qu'il s'agit là de la réponse normale à l'infection (Feingold et coll., 1989; Adi et coll., 1992). L'interleukine 6 et l'interféron γ sont également capables de stimuler la lipogenèse (Feingold et coll., 1989; Grunfeld et coll., 1990). La lipogenèse hépatique augmente normalement lorsqu'un excès d'hydrates de carbone est consommé, afin que l'énergie en excès puisse être stockée facilement sous forme de TG dans le tissu adipeux. Il faut remarquer qu'un tel stockage serait inapproprié en cas de malnutrition, puisque l'énergie est nécessaire au maintien et à la restauration du stock de protéines musculaires. En stimulant la lipolyse le TNF mobilise également les acides gras périphériques, qui sont estérifiés en TG dans le foie et sécrétés sous forme de VLDL. Il en résulte la constitution d'un cycle futile du fait d'une augmentation de l'utilisation des VLDL ainsi produites et d'un taux d'élimination normale (Wolfe et coll., 1985; Feingold et coll., 1990).

L'injection quotidienne de TNF entraîne une perte de poids progressive chez les rongeurs (Socher et coll., 1988), alors que l'administration de TNF recombinant induit au contraire un amaigrissement rapide et transitoire, dû à une diminution de la prise alimentaire (Socher et coll., 1988; Mahoney et coll., 1988; Grunfeld et coll., 1989c; Mullen et coll., 1990). Malgré la reprise pondérale liée à l'épuisement des effets anorexigènes, l'hypertriglycémie persiste. Ainsi les perturbations lipidiques induites par les cytokines n'entraînent-elles pas forcément un amaigrissement.

En dépit de toutes ces incertitudes sur les effets des cytokines prises isolément, il est probable que les cytokines agissent en synergie pour favoriser l'amaigrissement. Une étude de Lähdevirta et coll. (1988) a mis en évidence l'existence de taux élevés de TNF chez des patients atteints de sida et attribué la responsabilité de la cachexie de cette maladie au TNF. De nombreuses études plus récentes ont pourtant montré l'absence de relation entre les taux plasmatiques de TNF et l'amaigrissement des malades atteints de sida (Grunfeld et coll., 1992b). En fait, le taux de TNF plasmatique s'élève dans les infections aiguës alors qu'il n'est pas ou peu délectable dans les infections chroniques (Hughes et coll., 1974; Lahdevirta et coll., 1988; Hommes et coll., 1991). D'ailleurs, une analyse plus fine de l'étude de Lahdevirta et coll. (1988) permet de constater que les taux de TNF étaient élevés chez les malades qui souffraient d'une infection secondaire. L'interféron est également élevé dans le plasma des patients atteints de sida et ces taux seraient mieux corrélés que ceux du TNF aux modifications du métabolisme lipidique ainsi qu'à l'hypertriglycémie (Lahdevirta et coll., 1988; Grunfeld et coll., 1991; Mildvan et coll., 1992).

Il faut cependant admettre qu'aucune corrélation n'a pu être mise en évidence jusqu'à ce jour entre l'amaigrissement des sujets séropositifs au VIH et les anomalies observées au niveau du métabolisme des cytokines.

BIBLIOGRAPHIE

ADI S. POLLOCK AS, SHIGENAGA JK, MOSER AH, FEINGOLD KR, GRUNFELD. Role for monokines in the metabolic effects of endotoxin: interferon gamma restores responsiveness of C3H/HeJ mice in vivo. *J Clin Invest* 1992 **89**: 1603-1609

BENTATA M. Les mécanismes de la dénutrition. *Le Journal du SIDA* 1994, **66**: 16-17

BEUTUER B. CERAMI A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987, **316**: 379-3785

BEUTUER B. CERAMI A. Recombinant interleukin 1 suppresses lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 cells. *J Immunol* 1985; **135**: 3969-3971

BOULIER A, FRICKER J. THOMASSET AL, APFELBAUM M. Fat free mass estimation by the two electrode impedance method. *Am J Clin Nutr* 1990, **52**: 581-585

BROZEC J. WELLS S KEYS A. Medical aspects of semi starvation in Leningrad (siège 1941-1942). *Am Rev Soviet Med* 1946, 70-86

BURGER B. OLUENSCHLAGER G. SCHRAPPE M, STUTE A, FISCHER M, WESSEL D, SCHWENK ADIEHL V. Nutrition behavior of malnourished HIV-infected patients and intensified oral nutritional intervention. *Nutrition* 1993, **9**:43-44

CAHILL GF. Starvation in man. *N Engl J Med* 1970, **282**: 668-75

CHANDRA RK, SCRIMSHAW NS. Nutrition, Immunity and Infection: present Knowledge and Future Directions. *Lancet* 1983, **1**: 688-691

CHLEBOWSKI RT, GROSVENOR MB, BERNHARD NH, MORALES LS, BULCAVAGE LM. Nutritional status, gastrointestinal dysfunction, and survival in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1989, **84**: 1288-1293

COODLEY GO, LOVELESS MO, NELSON HD, COODLEY MK. Endocrine function in the HIV wasting syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994, **7**: 46-51

DWORKIN BM, WORMSER GP, AXELROD F. PIERRE N. SCHWARTZ E. SCHWARTZ E. SEATON T. Dietary Intake in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), Patients with AIDS-Related complex, and Serologically Positive Human Immunodeficiency Virus Patients: Correlations with Nutritional Status. *J Parent Enteral Nutr* 1990; **14**: 605-609

FEINGOLD KR, ADI S. STAPRAMS I et coll. Diet affects the mechanisms by which TNF stimulates hepatic triglyceride production. *Am J Physiol* 1990, **259**: E177-E184

FEINGOLD KR, GRUNFELD C. Tumor necrosis factor- α stimulates hepatic lipogenesis in the rat in vivo. *J Clin Invest* 1987, **80**: 184-90

FEINGOLD KR, SOUED M, SERIO MK, MOSER AH, FIERS W. DINAREUO CA, GRUNFELD C. Multiple cytokines stimulate hepatic lipid synthesis in vivo. *Endocrinology* 1989, **125**: 267-74

FLIEDERBAUM J. Clinical aspects of Hunger disease in adults. In Winick M, (ed) *Hunger disease: studies by the Jewish physicians in the Warsaw ghetto*. Osnos M, trans. New York: John Wiley, 1979: 11-43

GRUNFELD C, GULLI R. MOSER AH, GAVIN LA, FEINGOLD KR. Effect of tumor necrosis factor administration in vivo on lipoprotein lipase activity in various tissues of the rat. *J Lipid Res* 1989a, **30**: 579-85

GRUNFELD C, KOTUER DP, HAMADEH R. TIERNEY A, WANG J. PIERSON RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989b, **86**: 27-31

GRUNFELD C, WILKING H. NEESE R et al. Persistence of the hypertriglyceridemic effect of tumor necrosis factor despite development of tachyphylaxis to its anorectic/cachectic effects in rats. *Cancer Res* 1989c, **49**: 2554-2560

GRUNFELD C, ADI S. SOUED M, MOSER AH, FIERS W. FEINGOLD KR. Search for mediators of the lipogenic effects of tumor necrosis factor: potential role of interleukin 6 *Cancer Res* 1990, **50**: 4233-4238

GRUNFELD C, FEINGOLD KR. The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. *Biotherapy* 1991, **3**: 143~158

GRUNFELD C, KOTLER DP. The wasting syndrome and nutritional support in AIDS. *Seminar in Gastrointestinal Disease* 1991, **2**: 25-36

GRUNFELD C, KOTLER DP, SHIGENAGA JK, et coll. Circulating interferon alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991 **90**: 154-162

GRUNFELD C, PANG M, SHIMIZU L SHIGENADAJK, JENSEN P. FEINGOLD KR Resting energy expenditure, caloric intake and weight change in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1992a, **55**: 455-460

GRUNFELD C, PANG M, DOERRLER W. SHIGENAGA JK, JENSEN P. FEINGOLD KR. Lipids, lipoproteins, triglycerides clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Endocrinol Metab* 1992b, **74**: 1045-1052

HECKER LM, KOTLER DP. Malnutrition in patients with AIDS. *Nutr Rev* 1990, **48**: 393-401

HEISE C, DANDEKAR S. KUMAR P. DUPLANTIER R. DONOVAN RM, HALSTED CH. Human immunodeficiency virus infection of enterocytes and mononuclear cells in human jejunal mucosa. *Gastroenterology* 1991, **100**: 1521-1527

HEYMSFIELD SB, MC MANUS C, SMITH J. STEVENS V, NIXON DW. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr* 1992, **36**: 680-690

HOMMES MJT, ROMIIN JA, ENDERT E. SAVERWEIN HP. Resting energy expenditure and substrate oxidation in human immunodeficiency virus (HIV)-infected asymptomatic men: HIV affects host metabolism in the early asymptomatic stage. *Am J Clin Nutr* 1991, **54**: 311-315

HOMMES MJT, ROMIIN JA, GODFRIED MH, EEFTINC K. SCHATTENKER JKM, BURMAN WA, ENDERT E. SAUERWEIN HP. Increase resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism* 1990, **39**: 1186-1190

HUGHES WT, PRICE RA, SISKO F. HAVRON Ws, KAFATOS AG, SCHONLAND M, SMYTHE PM. Protein-Calorie Malnutrition: A Host Determinant for *Pneumocystis carinii* Infection. *Am J Dis Child* 1974, **128** :4452

KEAY S. GROSSBERG 8E. Interferon inhibits the conversion of 3T3-L1 mouse fibroblasts into adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980, **77**: 4099-4103

KEUSCH GT, THEA DM. Malnutrition in AIDS. *Med Clin North Am* 1993, **77**: 795-814

KOTLER DP, TIERNEY AR, BRENNER SK, COUTURE S. WANG J. PIERSON RN JR. Preservation of short-term energy balance in clinically stable patients with AIDS. *Am J Clin Nutr* 1990, **51**: 7-13

KOTLER DP, TIERNEY AR, WANG J. PIERSON RE. Magnitude of body cell mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989, **50**: 444-447

KOTLER DP, WANG J, P[ERSON R. Studies of body composition in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1985, **42**: 1255-1265

LAHDEVIRTA J, MAURY CPJ, TEPPA A, REPO H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988, **85**: 289-291

MACALLAN DC, MC NURLAN MA, MILNE E, GARLICK PJ, GRIFFIN GE. Whole body turnover from leucine kinetics and the response to nutrition in human immunodeficiency virus infection. *Am J Clin Nutr* 1995 **61**: 818-826

MACALLAN DC, NOBLE C, BALDWIN C, JEBB SA, PRENTICE AM, COWARD A, SAWYER MB, MCMANUS TJ, GRIFFIN GE. Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995, **333**: 83-87

MA HONEY SM, TISDA LE MJ . Induction of weight loss and metabolic alterations by human recombinant tumor necrosis factor. *Br J Cancer* 1988, **58**: 345-349

MARTIN Z, ULLRICH R, HEISE W, BERGS C, L'AGE M, RIECKEN EO. Malabsorption is found in early stages of HIV infection and independent of secondary infections. *Abstracts of the Seventh International Conference on AIDS, Florence, Italy, June 16-21, 1991. Vol. 1.* Rome: Istituto Superiore di Sanità, 1991: 46 abstract

MELCHIOR JC, RAGUZN G, BOULIER A, BOUVET E, RIGAUD D, MATHERON S, CASALINO E, VILDE JL, VACHON F, COULAUD JP et al. Resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected patients: comparison between patients with and without secondary infections. *Am J Clin Nutr* 1993, **57**: 614-619

MELCHIOR JC, SALMON D, RIGAUD D, LEPORTE C, BOUVET E, DETRUCHIS P, VILDE JL, VACHON F, COULAUD JP, APFELBAUM M. Resting energy expenditure is increased in stable, malnourished HIV-infected patients. *Am J Clin Nutr* 1991, **53** :437-441

MILDEVAN D, MACHADO SG, WILETS I, GROSSBERG SE. Endogenous interferon and triglyceride concentrations to assess response to zidovudine in AIDS and advanced AIDS related complex. *Lancet* 1992, **339** :453-456

MULLEN BJ, HARRIS RBS, PATTON JS, MARTIN RJ. Recombinant tumor necrosis factor alpha chronically administered in rats: lack of cachectic effect. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990, **193**: 318-325

PATTON J S, SHEPARD HM, WILKING H. et coll. Interferons and tumor necrosis factor have similar catabolic effects on 3T3-L1 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, **83**: 8313-8137

ROBIN JP, FRAZAN M, SARDET C, GROCOLAS R, LE MAHO Y. Protein and lipid utilization during long-term fasting in emperor penguins. *Am J Physiol* 1988, **254**: R61-R68

SCHWENK A, BUGER B, WESSEL D, STUTZER H, ZIEGENHAGEN D, DZEHL V, SCHRAPPE M. Clinical risk factors for malnutrition in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1993, **7**: 1213-1219

SEMB H, PETERSON J, TAVERNIER J, OLIVECRONA T. Multiple effects of tumor necrosis factor on lipoprotein lipase in vivo. *J Biol Chem* 1987, **62**: 8390-8394

SOCHER SH, FRZEDMANN A, MARTINEZ D. Recombinant human tumor necrosis factor induces acute reductions in food intake and body weight in mice. *J Exp Med* 1988, **167**: 1957-1962

SOLOMONS NW. Pathways to the impairment of human nutritional status by gastrointestinal pathogens. *Parasitology* 1993, **107 Suppl**: S19-S35

STEZN TP, NUTINSKY C, CONDOLUCZ D, SCHLUTER MD, LESKZW MJ. Protein and energy substrate metabolism in AIDS patients. *Metabolism* 1990, **39**: 876-881

SUTTMANN U. OCKENGA J. SELBERG O, HOOGESTRAAT L, DEICHER H. MULLER MJ. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Acquir Immun Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995, **8**: 239-246

WINSON G. Gastrointestinal problems in patients with AIDS: *Nurs. Times* 1994, **90**: 36-39

WOLFE RR, SHAW JHF, DURKO r MJ. Effect of sepsis of VLDL kinetics: responses in basal state and during glucose infusion. *Am J Physiol* 1985, **248**: E732-E740