



Serum leptin and adiponectin concentrations in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) on antiretroviral therapy

Magdalena Leszczyszyn-Pynka¹, Sławomir Pynka², Anna Boroń-Kaczmarska¹, Krystyna Pilarska²

¹ Chair and Department of Infections Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin

² Clinic of Endocrinology, Arterial Hypertension and Metabolic Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin

Summary

The lipodystrophy syndrome with dyslipidaemia and insuline resistance is side-effect of combined antiretroviral therapy (CART).

Aim of the study: to describe the influence of CART on leptin and adiponectin concentration in connection with lipids levels in HIV-infected patients on antiretroviral therapy.

BMI, serum leptin, adiponectin, triglycerides, total cholesterol, HDL- and LDL-cholesterol concentrations were measured in 56 HIV(+) patients before and on CART; average of treatment duration 38.4 ±13.2 months.

Significant increase of BMI ($p=0.0268$) of (22.6 ± 3.3 before and 23.5 ± 3.4 kg/m² on therapy, respectively) and all analyzed lipids were found. Mean adiponectin concentration in treated patients was significantly (7.256 ± 3.551 µg/ml) lower than mean value before treatment (8.395 ± 3.568 µg/ml; $p=0.0011$). Mean values of leptin concentrations did not differ significantly (before therapy 3.721 ± 0.347 log₁₀; on therapy 3.1737 ± 0.353 log₁₀). Significant positive correlation between BMI and leptin concentrations was found before, as well as during CART ($r=0.5333$; $p<0.0001$), but negative correlation between adiponectin and leptin concentrations

($r=-0.2677$; $p=0.042$). Leptin and adiponectin concentrations did not revealed significant correlation with lipids levels before therapy. The decrease of adiponectin concentration on CART correlated negatively with total ($r=-0.2912$; $p=0.0310$) and LDL-cholesterol ($r=-0.310$; $p=0.0225$).

CART lasting longer than 2 years resulted in the decrease of adiponectin concentration, with lack of influence on leptin concentration in analyzed group.

The increase of total cholesterol and LDL-cholesterol in correlation with the decrease of adiponectin concentration confirms that CART induces metabolic disturbances related to higher risk of atherosclerosis and its sequel.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 1(56): 19-24)

Key words: HIV, antiretroviral therapy, metabolic disorders, leptin, adiponectin



Magdalena Leszczyszyn-Pynka
Chair nad Clinic of Infections Diseases
Arkońska 4 str
71-455 Szczecin



Stężenia leptyny i adiponektyny w surowicy chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) leczonych antyretrowirusowo

Magdalena Leszczyszyn-Pynka¹, Sławomir Pynka², Anna Boroń-Kaczmarek¹, Krystyna Pilarska²

¹ Klinika Chorób Zakaźnych PAM, Szczecin

² Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii PAM, Szczecin

Streszczenie

Efekt ubocznym skojarzonej terapii antyretrowirusowej (STA) jest zespół lipodystrofii z dyslipidemią oraz insulinoopornością.

Cel pracy: określenie wpływu STA na stężenia leptyny i adiponektyny w powiązaniu ze zmianami poziomu lipidów krwi chorych zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo.

U 56 chorych HIV(+) określono BMI i oznaczono we krwi stężenia leptyny, adiponektyny oraz triglicerydów, cholesterolu całkowitego, HDL- i LDL-cholesterolu przed oraz w trakcie STA, trwającej średnio 38,4 ±13,2 miesięcy.

Stwierdzono istotny ($p=0,0268$) wzrost BMI (odpowiednio 22,6 ±3,3 przed i 23,5 ±3,4 kg/m² po leczeniu) oraz analizowanych parametrów gospodarki lipidowej. Średnia stężenie adiponektyny u chorych leczonych była istotnie niższa (7,256 ±3,551 µg/ml) od średniej wartości sprzed rozpoczęcia terapii (8,395 ±3,568 µg/ml; $p=0,0011$). Średnie stężenie leptyny nie różniły się istotnie (przed leczeniem 3,721 ±0,347 log₁₀; na leczeniu 3,1737 ±0,353 log₁₀). Zarówno przed, jak i w trakcie STA stwierdzono istotną, dodatnią korelację pomiędzy BMI a stężeniami leptyny ($r = 0,5333$; $p < 0,0001$), natomiast ujemną korelację pomiędzy stężeniami adiponektyny i leptyny ($r=-0,2677$;

$p=0,042$). Przed leczeniem nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy stężeniami leptyny i adiponektyny w surowicy krwi a stężeniami lipidów. Stwierdzony w trakcie STA spadek stężenia adiponektyny korelował ujemnie z poziomami cholesterolu całkowitego ($r=-0,2912$; $p=0,0310$) i LDL-cholesterolu ($r=-0,310$; $p=0,0225$).

STA trwająca ponad 2 lata spowodowała zmniejszenie stężenia adiponektyny, przy braku wpływu na stężenie leptyny u badanych chorych.

Wzrost poziomu cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu korelujący ze spadkiem stężenia adiponektyny potwierdza indukowanie przez STA zaburzeń metabolicznych zwiększających ryzyko rozwoju miażdżycy i jej następstw.

(*Endokrynol Pol* 2005; 1(56): 19-24)

Słowa kluczowe: HIV, leczenie antyretrowirusowe, zaburzenia metaboliczne, leptyna, adiponektyna



Magdalena Leszczyszyn-Pynka
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
ul. Arkońska 4
71-455 Szczecin

Wstęp

Od czasu włączenia do leczenia zakażenia HIV skojarzonej terapii antyretrowirusowej (STA) obserwuje się dramatyczny spadek zarówno chorobowości jak i śmiertelności z powodu AIDS [1]. Efekt ubocznym tej strategii leczniczej jest wystąpienie lipodystrofii z redystrybucją tkanki tłuszczowej (spadek ilości tkanki podskórnej i jej akumulacja w obrębie jamy brzusznej) lub lipoatrofii (zanik obwodowej tkanki tłuszczowej) w skojarzeniu z dyslipidemią oraz insulinoopornością [2, 3, 4, 5, 6].

Oprócz istotnych zmian w wyglądzie pacjentów, zaburzenia metaboliczne związane z STA mogą doprowadzić do rozwoju cukrzycy, a aterogenny profil lipidowy zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [7, 8, 9].

W ostatnich latach odkryto, że tkanka tłuszczowa, poza dobrze znaną rolą „magazynu”

lipidów, spełnia również istotną i czynną rolę metaboliczną produkując i wydzielając szereg biologicznie czynnych substancji białkowych zwanych adipocytokinami [10]. Jedną z nich jest leptyna, która spełnia ważną rolę w regulacji bilansu energetycznego pośrednicząc pomiędzy tkanką tłuszczową a ośrodkowym układem nerwowym. Jej wydzielanie zależy głównie od ilości tkanki tłuszczowej (szczególnie podskórnej) oraz stanu odżywienia. Drugą z adipocytokin jest adiponektyna, której główne działanie poprzez zwiększenie oksydacji kwasów tłuszczowych prowadzi do zmniejszenia insulinooporności. Jej poziom obniża się u osób otyłych, w cukrzycy i zaburzeniach lipidowych [11, 12, 13, 14]. Aktualnie prowadzone badania mogą przynieść odpowiedź na pytanie, czy adiponektyna jest cytokiną chroniącą przed rozwojem miażdżycy.

Celem pracy jest określenie wpływu STA na stężenia leptyny i adiponektyny w powiązaniu

ze zmianami poziomu lipidów we krwi chorych zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo dłużej niż 2 lata.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 56 chorych z potwierdzonym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1). Charakterystykę demograficzną i epidemiologiczną przedstawia Tabela I. W analizowanej grupie nie było osób przyjmujących aktualnie narkotyki (wyjątek stanowili pacjenci otrzymujący substytucyjnie metadon) i nadużywających alkoholu. U żadnego z chorych nie rozpoznano cukrzycy wg obowiązujących obecnie kryteriów.

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy.

Dane	Kobiety, n=19	Mężczyźni, n=37	Razem, n=56
Wiek (lata): zakres średnia±SD	22-57 31,2 ±9,6	19-50 33,5 ±7,8	19-57 32,8 ±8,4
Kategoria kliniczna zakażenia HIV – klasyfikacja CDC, 1993 [16]	A – 2 B – 12 C – 5	A – 3 B – 25 C – 9	A – 5 B – 37 C – 14
Droga zakażenia HIV: - kontakty seksualne - przyjmowanie środków odurzających drogą dożylną	12 7	28 9	40 16

Wszyscy chorzy spełniali kryteria kliniczne, immunologiczne i wirusologiczne rozpoczęcia STA [15]. Leczenie zakażenia HIV prowadzono w latach 1997-2004 kojarząc 3 lub 4 leki antyretrowirusowe z następujących grup [15]:

1. nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy HIV,
2. nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy HIV,
3. inhibitorów proteazy HIV.

Czas trwania STA wynosił od 24 do 72 miesięcy (średnia: 38,4 ±13,2 miesięcy; mediana: 36 miesięcy).

Wskaźnik masy ciała (BMI) oznaczano z pomiaru wzrostu i wagi według wzoru

$$\text{BMI} = \text{waga (kg)} : \text{wzrost (m}^2\text{)}.$$

Krew do badań pobierano na czczo, po 8-12 godzinach od ostatniego posiłku – przed rozpoczęciem terapii oraz po co najmniej 2 latach leczenia (średnio w 39 miesiącu). Poziom triglicerydów, cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu i LDL-cholesterolu oznaczano przy pomocy aparatu COBAS Integra 39-5620. Stężenie leptyny w surowicy krwi oznaczano metodą ELISA (Quantikine Human Leptin Immunoassay, R&D Systems, Inc., USA), a stężenie adiponektyny – metodą radioimmunologiczną (Human Adiponectin RIA Kit, LINCO Research Inc., USA).

Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem programu GraphPad Prism, wersja 3.0,

wykonując test *t*-Studenta dla zmiennych powiązanych (poziom istotności $p=0,05$) oraz wyznaczając współczynnik korelacji Pearsona *r*. Dla zmiennych, których rozkład nie spełniał kryteriów rozkładu normalnego, dokonano ich transformacji logarytmicznej (\log_{10}) przed dalszą analizą.

Wyniki

W tabeli II przedstawiono średnie wartości BMI, stężeń leptyny, adiponektyny i lipidów przed (wyjściowo) i w trakcie terapii trwającej nie krócej niż 24 miesiące. Stwierdzono istotny ($p=0,0268$) wzrost BMI (odpowiednio 22,6 ±3,3 przed i 23,5 ±3,4 kg/m² po leczeniu) oraz wszystkich analizowanych parametrów gospodarki lipidowej w badanej grupie chorych. Średnia stężeń adiponektyny u chorych leczonych była istotnie niższa od średniej wartości sprzed rozpoczęcia terapii. Natomiast średnie stężeń leptyny nie różniły się istotnie.

Zarówno przed, jak i w trakcie terapii antyretrowirusowej stwierdzono istotną, dodatnią korelację pomiędzy BMI a stężeniami leptyny, natomiast ujemną

korelację wykazano pomiędzy stężeniami adiponektyny i leptyny (tabela III i IV).

O ile przed leczeniem nie udało się wykazać istotnej korelacji pomiędzy stężeniami leptyny i adiponektyny w surowicy krwi a stężeniami lipidów, to stwierdzano w trakcie STA spadek stężenia adiponektyny korelował ujemnie zarówno z poziomami cholesterolu całkowitego jak i LDL-cholesterolu. Zaobserwowano również dodatnią korelację między stężeniami leptyny a poziomem HDL-cholesterolu u chorych leczonych (tabela IV).

Dyskusja

Od czasu opisanego po raz pierwszy przypadków lipodystrofii związanej z HIV (HIV LDS) u chorych leczonych inhibitorami proteazy, zespół ten pozostaje w sferze intensywnych badań. Częstość występowania waha się od 25–75%, a jego związek ze stosowaniem terapii antyretrowirusowej jest dobrze udokumentowany [3, 6, 17, 18, 19, 20]. Wystąpieniu redystrybucji tkanki tłuszczowej i dyslipidemii z reguły towarzyszy insulinooporność. Ponieważ STA powinna być stosowana dożywotnio, powstaje problem następstw indukowanych przez tę terapię zaburzeń metabolicznych, szczególnie wobec znacznie przedłużonego życia zakażonych HIV i spadku umieralności z powodu AIDS [1, 7, 21].

Tabela II.
Wskaźnik masy ciała (BMI), stężenia leptyny i adiponektyny oraz wybranych parametrów lipidowych w badanej grupie przed i w trakcie leczenia.

Parametr (średnia±SD)	Przed leczeniem	W trakcie leczenia	p
BMI (kg/m ²) zakres średnia±SD	15,9 – 33,5 22,6 ± 3,31	17,7 – 33,6 23,5 ± 3,4	p = 0,0268
Leptyna (pg/ml): zakres średnia±SD	1500 - 42120 7356 ± 7199	1500 - 41790 7903 ± 8434	Nie analizowano*
Leptyna (log 10): zakres średnia±SD	3,176 – 4,624 3,721 ± 0,347	3,176 – 4,621 3,1737 ± 0,353	p = 0,699
Adiponektyna (µg/ml): zakres średnia±SD	1,490 – 19,8 8,395 ± 3,568	1,520 – 17,5 7,256 ± 3,551	p = 0,0011
Triglicerydy (mg/dl): zakres średnia±SD	48,0 – 647,0 152,8 ± 90,6	46,0 – 712,0 217,5 ± 170,9	p = 0,0046
Cholesterol całkowity (mg/dl): zakres średnia±SD	89,0 – 323,0 160,5 ± 48,6	84,0 – 390,0 205,2 ± 58,1	p < 0,0001
HDL Cholesterol (mg/dl): zakres średnia±SD	15,2 – 100,7 39,9 ± 15,9	20,1 – 81,0 48,6 ± 13,6	p < 0,0001
LDL Cholesterol (mg/dl): zakres średnia±SD	20,0 – 244,0 97,9 ± 44,7	28,0 – 271,0 114,1 ± 52,7	p = 0,0026

* wartości nie odpowiadały rozkładowi normalnemu

Tabela III.
Korelacje badanych parametrów przed leczeniem.

Parametr	Leptyna	Adiponektyna
BMI	r = 0,5333 p < 0,0001	NS*
Leptyna	-	r = - 0,2677 p = 0,042
Triglicerydy	NS	NS
Cholesterol całkowity	NS	NS
LDL Cholesterol	NS	NS
HDL Cholesterol	NS	NS

* NS – różnica nieistotna statystycznie

Tabela IV.
Korelacje badanych parametrów w trakcie leczenia.

Parametr	Leptyna	Adiponektyna
BMI	r = 0,5467 p < 0,0001	NS*
Leptyna	-	r = - 0,3964 p = 0,0027
Triglicerydy	NS	NS
Cholesterol całkowity	NS	r = - 0,2912 p = 0,0310
LDL Cholesterol	NS	r = - 0,3101 p = 0,0225
HDL Cholesterol	r = 0,2827 p = 0,0348	NS

* NS – różnica nieistotna statystycznie

Udział adipocytokin w patofizjologii HIV LDS jest podkreślany w doniesieniach z ostatnich lat [22, 23, 24, 25, 26]. Autorzy niniejszego opracowania podjęli próbę oceny wpływu skojarzonej terapii antyretrowirusowej na poziom lipidów oraz dwóch z adipocytokin – leptyny i adiponektyny. Nie

wyodrębniliśmy w grupie badanej osób z cechami klinicznymi i laboratoryjnymi HIV LDS, mimo że u ponad połowy chorych (30/56) stwierdzało się fenotypowo redystrybucję tkanki tłuszczowej lub lipoatrofię (dane nie przedstawione). Wydaje się konieczne przeprowadzenie oddzielnej analizy dla chorych, którzy rozwijają zmiany w obrębie tkanki tłuszczowej w związku z STA. Dane z piśmiennictwa wskazują, że zmiany w stężeniach adipocytokin i lipidów występują głównie u pacjentów rozwijających HIV LDS [22, 26, 27].

Zastosowanie terapii antyretrowirusowej spowodowało istotny wzrost BMI w badanej grupie, w której chorzy z objawami niedoboru odporności (kategoria B i C wg klasyfikacji CDC) stanowili 82%. Objawowemu zakażeniu HIV z reguły towarzyszy wyniszczenie. Zahamowanie replikacji HIV i odbudowa układu immunologicznego wskutek stosowania STA, eliminuje występowanie m.in. zakażeń oportunistycznych i anoreksję związaną z gorączką, skutkując znaczącą poprawą stanu odżywienia. Mimo wyraźnej korelacji między BMI a stężeniami leptyny, zarówno przed leczeniem, jak i w trakcie leczenia, średni poziom leptyny nie zmienił się istotnie. Może to sugerować, że poprawa stanu odżywienia dokonuje się głównie poprzez przyrost beztłuszczowej masy ciała. Znaczenie leptyny jako cytokiny tkanki tłuszczowej w patogenezie HIV LDS pozostaje jednak nie do końca wyjaśnione [24, 28, 29].

Stwierdziliśmy istotne obniżenie stężenia adiponektyny u chorych stosujących STA co najmniej 2 lata. Stężenie adiponektyny nie korelowało z BMI, natomiast wykazano ujemną korelację między stężeniami adiponektyny i leptyny u chorych

przed leczeniem, jak i leczonych. Takiej korelacji nie wykazali inni autorzy. [23,26]. Ujemna korelacja między adiponektyną a leptyną może pośrednio świadczyć o redystrybucji tkanki tłuszczowej (na korzyść akumulacji tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzusznej). Wykazano bowiem, że obniżonemu poziomowi adiponektyny towarzyszy zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzusznej oraz zwiększona insulinooporność [22]. W wyjaśnieniu tego zjawiska mogłyby pomóc badania składu masy ciała w analizowanej grupie leczonych chorych.

Obniżenie stężenia adiponektyny w przebiegu STA jest podkreślane w badaniach z ostatnich lat [22, 23, 26, 27, 30].

W przedstawionej pracy wykazaliśmy istotny wzrost poziomu triglicerydów, cholesterolu całkowitego, LDL- i HDL-cholesterolu u chorych leczonych co najmniej 2 lata. Poszczególne leki antyretrowirusowe różnią się między sobą, jeżeli chodzi o indukowanie wzrostu triglicerydów lub cholesterolu [31]. Natomiast uzyskane przez nas wyniki potwierdzają dotychczasowe doniesienia, że każda terapia antyretrowirusowa, niezależnie od tego, czy zawiera w swoim składzie leki szczególnie podnoszące poziom lipidów (np. inhibitory proteazy), czy też nie, niesie ze sobą ryzyko dyslipidemii [5, 31, 32]. Niektóre zmiany w stężeniu lipidów, występujące w trakcie leczenia, mogą także wynikać z częściowej normalizacji zaburzeń metabolicznych obecnych także przed leczeniem u chorych z zaawansowaną chorobą, wyniszczonych [33, 34, 35]. Przykładem może być stwierdzony w analizowanej grupie chorych leczonych wzrost poziomu HDL-cholesterolu, opisany także w innym doniesieniu [29].

Nie stwierdzono istotnej korelacji między stężeniami leptyny i adiponektyny a poziomem lipidów u chorych dotychczas nie leczonych. Natomiast po trwającej minimum 2 lata terapii antyretrowirusowej stężenie leptyny korelowało z poziomem HDL-cholesterolu. Nie znaleziono korelacji z poziomem triglicerydów wskazywanej przez innych autorów [22, 27]. Stężenie adiponektyny u chorych leczonych korelowało ujemnie z poziomem cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu; nie stwierdzono również korelacji z poziomem triglicerydów. Brak korelacji poziomu triglicerydów z badanymi adipocytokinami u naszych chorych nie znajdujący potwierdzenia w piśmiennictwie, wymaga, w naszej ocenie, pogłębionej analizy. Analiza taka uwzględniałaby pomiary składu masy ciała oraz podzielenia chorych na podgrupy leczonych STA zawierającą inhibitorami proteazy, leczonych STA nie zawierającą inhibitorów proteazy oraz na rozwijających HIV LDS w czasie terapii oraz bez objawów zespołu metabolicznego związanego z STA.

Niższe poziomy adiponektyny towarzyszą zwiększonej insulinooporności u chorych HIV(+) leczonych antyretrowirusowo [23, 26]. Wykazane

przez nas obniżenie stężenia adiponektyny wraz ze wzrostem cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu u chorych poddanych STA powinno skłaniać do szczególnie starannej kontroli chorych zakażonych HIV. Powinna ona uwzględniać identyfikację wszystkich innych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy i modyfikację tych, na które można wpływać (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze). Należy się spodziewać – również w populacji polskiej osób zakażonych HIV, leczonych przyczynowo – zawałów serca, rozwoju cukrzycy i naczyniowych epizodów mózgowych, występowaniu których sprzyjać będzie rozwój HIV LDS.

Wnioski

1. Skojarzona terapia antyretrowirusowa trwająca ponad 2 lata spowodowała zmniejszenie stężenia adiponektyny, przy braku wpływu na stężenie leptyny u chorych w badanej grupie.
2. Wzrost poziomu cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu korelujący ze spadkiem stężenia adiponektyny potwierdza indukowanie przez terapię antyretrowirusową zaburzeń metabolicznych zwiększających ryzyko rozwoju miażdżycy i jej następstw.

Piśmiennictwo

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860
2. Kotler DP, Rosenbaum K, Wang J, Pierson RN. Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subject. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1999; 20(3): 228-237.
3. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353(9170): 2093-2099.
4. Carr A, Samaras K, Burton S et al. Syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12(7): F51-58.
5. Riddler SA, Smit E, Cole SR et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003; 289 : 2978-2982
6. Thiebaut R, Daucourt V, Mercie P et al. Lipodystrophy, metabolic disorders and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999, Group d'Epidemiologie Clinique du Syndrome d'Immunodeficiency Acquisse en Aquitaine. *Clin Infect Dis* 2000; 31(6): 1482-1487.
7. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med* 2003; 348: 702-710.
8. The D:A:D Study Group. Antiretroviral combination treatment and risk of myocardial infarction. Results from D:A:D Study. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003.
9. The Writing Committee* of the D:A:D Study Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004; 18: 1811-1817
10. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muzurabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and

metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: 827-847

11. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K et al. Association Between Adiponectin and Mediators of Inflammation in Obese Women. *Diabetes* 2003; 52 : 942-947
12. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes : close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 66:1930-1935.
13. Weiss R, Dufour S, Groszmann A et al. Low adiponectin Levels in Adolescent Obesity: A Marker of Increased Intramyocellular Lipid Accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(5): 2014-2018.
14. Schulze MB, Rimm EB, Shai I et al. Relationship Between Adiponectin and Glycemic Control, Blood Lipids, and Inflammatory markers in Men With Type 2 Diabetes.
15. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, March 23, 2004. <http://AIDSinfo.nih.gov>
16. Centers for Diseases Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41: 1-19.
17. Hengel LR, Watts NB, Lennox JL. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet* 1997; 350: 1596.
18. Tsiodras S, Mzntzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160(13): 2050-2056.
19. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13(4): 465-471.
20. Mallal S, John M, Moore CB et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14: 1309-1316.
21. Schambelan M, Benson CA, Carr A et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 257-275.
22. Addy CL, Gavrila A, Tsiodras S et al. Hypoadiponectinemia is Associated with Insulin Resistance, Hypertriglyceridemia, and Fat Redistribution in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Treated With Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 627-636
23. Mynarcik DC, Combs T, McNurlan MA et al. Adiponectin and Leptin Levels in HIV-Infected Subjects With Insulin Resistance and Body Fat Redistribution. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31(5): 514-520
24. Estrada V, Serrano-Rios M, Martinez Larrad MT et al. Leptin and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(1): 32-40
25. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Horgan MM et al. Serum leptin concentrations in human immunodeficiency virus-infected men with low adiposity. *Metabolism* 1997; 46(3):303-305
26. Vigoroux C, Maachi M, Nguen T-H, et al. Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1503-1511.
27. Qiang Tong, Jean-Louis Sankalé, Colleen M. Hadigan et al. Regulation of Adiponectin in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: Relationship to Body Composition and Metabolic Indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1559-1564.
28. Paganelli R, Mezzaroma I, Mazzone AM et al. Leptin levels in HIV-positive patients treated with HAART. *AIDS* 1999; 13: 2479-2482.
29. Pynka M. Dyslipidemia in HIV-infected women before and after starting highly active antiretroviral therapy (HAART). Abstract Book, XIV International AIDS Conference, Barcelona 2002, WePeB5971.
30. Kinlaw WB, Marsh B. Adiponectin and HIV Lipodystrophy: Taking HAART. *Endocrinology* 2004; 145(2): 484-486.
31. Fontas E, van Leth F, Sabin CA et al. Lipid Profiles in HIV-Infected Patients Receiving Combination Antiretroviral Therapy : Are Different Antiretroviral Drugs Associated with Different Lipid Profiles? *JID* 2004; 189: 1056-1074
32. Leszczyszyn-Pynka M, Bander D, Pynka S, Boroń-Kaczmarek A. Atherogenic lipid profile in HIV-infected women receiving antiretroviral treatment. *HIV&AIDS Review* 2004; 3(2): 35-38.
33. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R et al. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 27-31.
34. Leszczyszyn-Pynka M, Bander D, Boroń-Kaczmarek A. Etiopatogeneza zespołu wyniszczenia w przebiegu zakażenia HIV – implikacje terapeutyczne. *Problemy HIV i AIDS* 1998; 4(2): 77-83.
35. Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327:329-336.