



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 01, pp. 43413-43417, January, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.20636.01.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

ASSOCIATION BETWEEN LIPODYSTROPHY, LEPTIN AND HEPATIC STEATOSIS IN PEOPLE LIVING WITH HIV IN USE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY

Luiz Fernando Ribeiro de Miranda MOURÃO¹, Aline Farias CRAVO¹, Gabriela Góes COSTA¹, Janaina Maria Rodrigues MEDEIROS¹, Henrique Otavio Coutinho SANCHES¹ and Rosana Maria Feio LIBONATI*²

¹Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brazil

²Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brazil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 27th October, 2020

Received in revised form

28th November, 2020

Accepted 09th December, 2020

Published online 30th January, 2021

Key Words:

HIV, Lipodystrophy, Hepatic steatosis, Leptin

*Corresponding author:

Rosana Maria Feio LIBONATI

ABSTRACT

People with HIV Lipodystrophy Syndrome may experience disturbance in leptin levels. This hormone is associated with non-alcoholic liver steatosis and endocrine-metabolic changes. The objective of this study was to evaluate the association between hepatic steatosis, leptin levels and clinical forms of Lipodystrophy. This is a cross-sectional study, conducted with 62 patients with Lipodystrophy using antiretroviral therapy (ART). The variables studied were anthropometry, laboratory tests and clinical data. Regarding the patients diagnosed with hepatic steatosis, 92% (n = 23) had a mixed or hypertrophic form (p = 0.02). Patients with hepatic steatosis had higher levels of leptin, insulin and HOMA IR, compared to those without steatosis. The correlation between leptin, insulin and body fat was not significant in this series (p > 0.05). There was no correlation between the duration of ART use and hepatic steatosis (p = 0.76). The classes most associated with steatosis were nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors. Zidovudine was present in 20% (n = 5) of the cases with steatosis and 2.7% (n = 1) of the cases without steatosis. Patients with lipohypertrophy had higher levels of leptin and a higher prevalence of hepatic steatosis. Patients with hepatic steatosis had significantly higher leptin levels.

Copyright © 2021, Luiz Fernando Ribeiro de Miranda MOURÃO et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Luiz Fernando Ribeiro de Miranda MOURÃO, Aline Farias CRAVO, Gabriela Góes COSTA, Janaina Maria Rodrigues MEDEIROS et al. "Association between lipodystrophy, leptin and hepatic steatosis in people living with hiv in use of antiretroviral therapy", *International Journal of Development Research*, 11, (01), 43413-43417.

INTRODUCTION

Pacientes em uso de Terapia Antirretroviral (TARV) estão sob risco de desenvolverem Síndrome Lipodistrófica (SLHIV), um distúrbio no padrão de distribuição de gordura, normalmente apresentando-se de três formas: Lipoatrófica (LA), Lipohipertrófica (LH) e a Forma Mista (LM). (THIÉBAUT, 2000). Frequentemente, existe na SLHIV alterações endócrinas e metabólicas, que podem preceder os sinais clínicos da lipodistrofia, mas estão sempre associados. Dentre essas alterações, está a redução importante de hormônios produzidos por adipócitos, como a leptina nos pacientes com lipoatrofia (BRUDER-NASCIMENTO et al, 2019). Esse hormônio possui complexas funções imunes, metabólicas e neuroendócrinas e representa diretamente as reservas de tecido adiposo corporal (HAQUE et al, 2002; SRDIC et al, 2017).

Alterações endócrinas como a resistência à insulina podem ter associação direta com os níveis de leptina (MANTZOROS, 2012). Além disso, sabe-se que níveis elevados desse hormônio também estão associados à esteatose hepática não alcoólica, especialmente na população obesa (ROTUNDO, 2018; SAXENA, 2002; UYGUN, 2000) uma vez que a leptina pode aumentar a resistência à insulina e produção de ácidos graxos nos hepatócitos. Os níveis de leptina encontram-se mais aumentados na doença hepática gordurosa do que em hepatites crônicas, sugerindo uma correlação entre esses fatores (TSOCHATZIS, 2009). Ademais, o organismo sofre influência da ativação imune continuada da infecção pelo HIV per se, independentemente da terapia e, posteriormente, têm alterações metabólicas agravadas pela TARV. (HILEMAN & FUNDERBURG, 2017). Assim, PVHA em uso de esquemas específicos de TARV também estão sob risco de desenvolver esteatose devido ao tratamento.

Especialmente, os inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos, como a Zidovudina e a Lamivudina. Uma vez que, a marca da ação dessa classe é a toxicidade mitocondrial, que entre outros efeitos, pode se manifestar com esteatose hepática (MARGOLIS *et al.*, 2017). Tendo a leptina um papel fundamental na gênese da carga de morbidades para o PVHA esse estudo teve como objetivo estudar o perfil de alterações endócrinas e hepáticas com os níveis de leptina em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária a terapia antirretroviral.

MATERIALS AND METHODS

Estudo monocêntrico, transversal, realizado no período de março de 2013 a fevereiro de 2014 no Ambulatório de Lipodistrofia do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), em Belém-PA. A população de estudo foi constituída por 62 pacientes portadores da Síndrome Lipodistrófica do HIV, adultos, de ambos os sexos, em uso de terapia antirretroviral. Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa, tratando-se de uma amostra por conveniência. Foram excluídos pacientes que faziam uso de bebida alcoólica em níveis abusivo e dependente. As variáveis estudadas consistiram em medidas de antropometria para forma clínica da lipodistrofia, exames laboratoriais e de imagem e dados clínicos.

Antropometria: Foram medidas altura, peso, índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal. A medida da circunferência abdominal foi realizada através do menor diâmetro entre a última costela e a crista ilíaca, estando o indivíduo de pé em expiração. As pregas cutâneas foram medidas com adipômetro Lange Skinfold Caliper® em triplicata, sempre do lado direito do corpo, diretamente na pele nas seguintes localizações: bíceps, tríceps, subescapular e supra-ilíaca. Foi feita a somatória das pregas para a avaliação do percentil de gordura pelas pregas conforme tabela de Durnin e Womersley (VECHIA, 2009).

Forma clínica da lipodistrofia: As formas clínicas de lipodistrofia consideradas, de acordo com Thiébaud (2000) foram: lipoatrófica, com perda de gordura em face, pernas e membros (associados ou não com proeminência de veias subcutâneas); lipo-hipertrófica, que consiste em lipoacumulação em pescoço, conhecido com corcova ou giba de búfalo, mama ou abdome; e mista, associação entre perda de gordura e lipoacumulação.

Exames laboratoriais e de imagem: Os pacientes foram submetidos aos seguintes exames: insulina basal, colesterol total, HDL, LDL, leptina, triglicérides, glicemia de jejum e teste oral de tolerância (TOTG) nos não diabéticos, sendo esses classificados de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA), (Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997). Com os resultados dos exames laboratoriais foi realizado o cálculo do índice HOMA IR (insulinemia de jejum (mU/L) x glicemia de jejum (mmol/L)/22,5) (OLIVEIRA *et al.*, 2005), Exames de imagem consistiram em ultrassonografia de abdome superior para avaliação da presença de esteatose hepática.

Análise de dados: Para a análise estatística foram utilizados os programas Epi Info 3.5.1 e BioEstat 5.0. Foi estabelecido em 0.05 (5%) o nível de rejeição da hipótese de nulidade

(valor de $p < 0.05$). Foi utilizado o programa Microsoft Office Excel 2007 para estruturação do banco de dados. A estatística descritiva foi realizada com a representação de média e desvio padrão para variáveis de distribuição normal (porcentagem de gordura corporal, idade, circunferência abdominal e IMC) e mediana e desvio interquartilico para aquelas com distribuição não normal (leptina, HOMA IR, tempo de TARV). Variáveis qualitativas foram apresentadas em frequência absoluta e relativa (tolerância a glicose alterada, esteatose hepática, sexo, dislipidemia, uso de metformina, fibrato e estatina). Para a comparação das formas de lipodistrofia, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para a variável HOMA IR e Teste G para a presença de tolerância glicose alterada. Para porcentagem de gorduras corporais e circunferência abdominal, foram utilizados o teste T e para a avaliação dos níveis de leptina, Mann-Whitney bilateral, e para a presença de esteatose hepática foi realizado o teste Exato de Fisher. A comparação foi feita entre presença de lipoatrofia e lipohipertrófia (SLHIV forma mista e forma hipertrófica), uma vez que houve apenas 4 participantes com SLIHV com forma lipohipertrófica. Para avaliar a relação de esteatose hepática com as variáveis quantitativas idade, circunferência abdominal, insulina e IMC, foi utilizado o Teste T e para relacionar HOMA IR e leptina, o Teste de Mann-Whitney. Na relação de esteatose hepática e dislipidemia, foi utilizado o teste G.

RESULTS

De um total de 62 pacientes, a média de idade foi de 52,7 ($\pm 9,3$). O sexo masculino ($n=45$ [72,5%]) e a forma de lipodistrofia mista ($n=43$ [69,3%]), seguida da atrófica ($n=15$ [24,1%]) foram mais frequentes. Quinze pacientes (24,2%) tinham diagnóstico de hipertensão. Quanto aos dados endócrino-metabólicos, a maioria dos pacientes era diabético ($n=17$ [27,4%]) ou possuía alguma alteração no metabolismo da glicose ($n=15$ [39,9%]), sendo que aproximadamente um terço do grupo estudado ($n=21$ [33,8%]) fazia uso de Metformina. Além disso, a maioria ($n=52$ [83%]) dos pacientes apresentou lipograma alterado. Dos pacientes diagnosticados com dislipidemia, 32,2% fazia uso de estatina e 24,1% de fibrato. Em relação a ingestão de bebidas alcoólicas, 48 pacientes (81,2%) declararam não fazer uso e o restante apenas consome socialmente. Mais de um terço do total dos participantes ($n=25$ [40,3%]) foram diagnosticados com esteatose hepática (EH) pela ultrassonografia de abdome

Em relação ao diagnóstico de lipodistrofia, a forma mista foi a mais frequente, tanto no sexo feminino ($n=12$ [70,5%]) quanto no masculino ($n=31$ [68,8%]) (Teste G [Williams] ($p = 0,99$)). A Tabela 1 mostra características relacionadas ao metabolismo lipídico e glicêmico em relação às formas de lipodistrofia. Dos pacientes que receberam o diagnóstico de EH, 23 (92%) apresentavam lipohipertrófia em forma mista ou hipertrófica. Nesses, com lipohipertrófia, os níveis de leptina foram significativamente maiores. Dos pacientes com EH, foi verificado que a maioria apresentou alteração de tolerância a glicose ou já eram diabéticos ($n=17$ [68%]), enquanto nos pacientes sem esse diagnóstico, 15 (40,5%) possuíam alteração no metabolismo da glicose. Pacientes com esteatose hepática apresentaram níveis de leptina significativamente maiores do que os pacientes sem diagnóstico de esteatose hepática, além de possuírem média de idade mais elevada, medida da circunferência abdominal e IMC maiores do que aqueles sem EH.

Tabela 1. Dados clínicos e laboratoriais endócrino-metabólicos conforme tipo de lipodistrofia

| | Lipoatrofia | | Lipohipertrofia | | p |
|--------------------------------------|---------------|----------------|-----------------|--|---------------------|
| | Atrófica | Hipertrófica | Mista | | |
| Tolerância a glicose alterada, n % | 4 (12.5) | 2 (6.2) | 26 (81.2) | | 0,0001 ¹ |
| HOMA IR, mediana (IQR) | 1.6 (2.7-1.2) | 1.9 (2.2-1.1) | 2.5 (4.0-1.7) | | 0,484 ² |
| Circunferência abdominal, média (DP) | 78.9 (±5.6) | 85.2 (±12.8) | | | 0.04 ³ |
| % gordura corporal, média (DP) | 22.5 (±6.9) | 25.8 (±6.6) | | | 0.120 ³ |
| Leptina ng/mL, mediana (IQR) | 3.0 (4-1.85) | 5.4 (12.4-2.7) | | | 0.04 ⁴ |
| Estateose hepática, n % | 2 (8) | 23 (92) | | | 0.01 ⁵ |
| InsulinamU/L, mediana (IQR) | 6.8 (4.0) | 9.7 (7.9) | | | 0.16 ⁴ |

¹Teste G, ²Kruskal-Wallis, ³Teste T; ⁴Mann-Whitney bilateral, ⁵Exato de Fisher

Tabela 2. Dados clínicos e laboratoriais endócrino-metabólicos em relação à presença de esteatose hepática

| Variáveis | Esteatose | | p |
|--------------------------------------|----------------|---------------|----------------------|
| | Sim (n=25) | Não (n=37) | |
| CLÍNICAS | | | |
| Sexo | | | |
| Masculino, n (%) | 17 (68) | 28 (75.6) | |
| Feminino, n (%) | 8 (32) | 9 (24,3) | |
| Uso de metformina, n (%) | 11 (44) | 10 (27) | |
| Uso de fibrato, n (%) | 16 (64) | 7 (18,9) | |
| Uso de estatina, n (%) | 10 (40) | 10 (27) | |
| Idade, média (DP) | 57,1 (±8.8) | 49,7(±8.6) | 0.001 ¹ |
| Circunferência abdominal, média (DP) | 92 (±10.4) | 83 (±10.1) | < 0.001 ¹ |
| LABORATORIAIS | | | |
| HOMA IR, mediana (IQR) | 2.7 (4.6-1.8) | 2.0 (3.3-1.4) | 0.025 ² |
| Leptina ng/mL, mediana (IQR) | 6.2 (11.8-3.9) | 3.4 (8.5-1.5) | 0.03 ² |
| Insulina mU/L, media (DP) | 11.6 (±5.2) | 9.0 (±8.9) | 0.05 ¹ |
| IMC, média (DP) | 25.3 (±3.8) | 23.3 (±3.0) | 0.009 ¹ |
| Dislipidemia | | | 0.08 ³ |
| Hipercolesterolemia, n (%) | 1 (4) | 8 (21.6) | |
| Dislipidemia mista, n (%) | 11 (44) | 16 (43.2) | |
| Hipertrigliceridemia, n (%) | 10 (40) | 6 (16.2) | |
| Normal, m (%) | 3 (12) | 7 (18.9) | |

¹Teste T bilateral, ²Mann-Whitney, ³Teste G

Tabela 3. Correlação dos hormônios leptina e insulina com características associadas à distribuição de gordura corporal

| Variáveis | r (Spearman) | P |
|---|--------------|-------|
| Leptinang/mL x InsulinamU/L | -0.1910 | 0.08 |
| Leptinang/mL x % Gordura corporal | -0.0209 | 0.87 |
| Leptinang/mL x IMC | 0.4006 | 0.02 |
| Leptinang/mL x Idade | 0.0089 | 0.96 |
| Leptinang/mL x Circunferência Abdominal | -0.1733 | 0.20 |
| InsulinamU/L x % Gordura corporal | -0.0237 | 0.85 |
| InsulinamU/L x IMC | 0.3736 | 0.008 |
| InsulinamU/L x Circunferência Abdominal | -0.1646 | 0.18 |

Tabela 4. Presença de esteatose hepática em pacientes com síndrome lipodistrófica e a duração do uso de TARV

| Esteatose | Anos mediana (IQR) | p* |
|------------------|--------------------|------|
| Presente, (n=25) | 10 (13-8) | 0,76 |
| Ausente, (n=37) | 10 (14-5) | |

*Teste de Mann-Whitney bilateral

Tabela 5. Esquema TARV e a presença de esteatose, zidovudina presente ou ausente

| Classe dos antirretrovirais | Esteatose | | p |
|-----------------------------|-----------|-----------|--------------------|
| | Sim N (%) | Não N (%) | |
| ITRN | 1 (4) | 0 (0) | 0.664 ¹ |
| ITRN, ITRNN | 11 (44) | 18 (48,7) | |
| ITRN, IP | 12(48) | 17 (45,9) | |
| ITRN, ITRNN, IP | 1 (4) | 2 (5,4) | 0.034 ² |
| Zidovudina | | | |
| Presente | 5 (20) | 1 (2,7) | |
| Ausente | 20 (80) | 36 (97,3) | |

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; IP = inibidor da protease. ¹Teste G, ²Teste Exato de Fisher

Alterações no perfil lipídico não se associou significativamente com a presença de esteatose na população estudada (Tabela 2). A correlação entre leptina, insulina e características associadas à gordura corporal não apresentou significância nessa casuística (Tabela 3). Não houve relação entre tempo de uso da TARV com a esteatose hepática (Teste de Mann-Whitney) (Tabela 4). As classes de TARV mais associadas com esteatose foi a de ITRN e IP em conjunto. A zidovudina esteve presente em 5 (20%) dos casos com esteatose e 1 (2,7%) dos casos sem esteatose (Tabela 5). A zidovudina foi avaliada separadamente por estar comprovadamente associada a acumulação lipídica e esteatose hepática (Banerjee *et al.*, 2013).

DISCUSSION

Indivíduos com SLHIV com forma atrófica possuem níveis mais baixos de leptina em relação às formas hipertróficas e mistas (SRDIC *et al.*, 2017; FREITAS *et al.*, 2014), tal como encontrado nesta casuística ($p=0,04$). Também foi encontrada uma correlação positiva moderada entre leptina e o IMC dos participantes ($p=0,02$). Mas ainda não há consenso sobre o significado desse efeito, Kosmiski *et al.* (2008) sugere que os níveis de leptina não dependem da forma de lipodistrofia, mas sim da adiposidade total. Sob outra perspectiva, Langkilede *et al.* (2015), discute a possibilidade do subgrupo de SLHIV com lipohipertrófia (forma mista e lipohipertrófica) possuir, na verdade, um estado de resistência à leptina e, por isso, seus níveis relativamente maiores.

Além disso, já é conhecida a interferência da leptina na resistência à insulina (BRUDER-NASCIMENTO, 2019) e estudos mostram que a resistência desses dois hormônios ocorre de maneira conjunta (LANGKILEDE *et al.* 2015; SRDIC *et al.*, 2017). No entanto, não foi encontrada essa relação em nosso estudo. Bem como não foi demonstrado relação entre os níveis de leptina e a porcentagem de gordura corporal medida por pregas cutâneas. A não ocorrência de correlação de Insulina e Leptina com a porcentagem de gordura corporal, pode ser devida a influência da limitação do cálculo de gordura pelas pregas cutâneas, em razão da lipoatrofia em membros que indivíduos com a forma mista e os com forma atrófica possuem e, assim, as pregas cutâneas não refletem o verdadeiro percentual de gordura corporal neste indivíduos.

Dentre as alterações metabólicas da SLHIV, a esteatose hepática se configura como uma comorbidade frequente. Sabe-se que os fatores de risco para essa entidade consistem em síndrome metabólica (hipertensão, dislipidemia, aumento da circunferência abdominal e resistência a insulina), presença de qualquer forma de lipodistrofia, uso de terapia antirretroviral e o vírus HIV per se (SETH & SHERMAN, 2019). A incidência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) também aumenta com a idade (OGRODNIK *et al.*, 2017). Em nosso estudo, foram encontrados diversos desses fatores notoriamente associados à doença hepática nos indivíduos com EH. Estes tiveram maior média de idade ($p=0,001$) e apresentaram maior circunferência abdominal ($p<0,001$), maior HOMA IR ($p=0,025$) e nível sérico de insulina ($p=0,05$), e maior IMC ($p=0,009$) em relação aos indivíduos sem esteatose hepática na ultrassonografia. Nesses indivíduos, além do estado pró-inflamatório crônico e lesões constantes aos hepatócitos causados pelo HIV (SETH & SHERMAN, 2019), a distribuição anormal de gordura leva ao armazenamento de

triglicerídeos em tecidos não gordurosos, como músculo esquelético e fígado. O acúmulo de gordura no fígado (esteatose hepática) tem influência na resistência à insulina e pode levar à DHGNA, com inflamação e fibrose (POLYZOS *et al.* 2019). No entanto, entende-se que outros fatores estão envolvidos na gênese da DHGNA além da forma de distribuição de gordura corporal (atrófica, hipertrófica ou mista). Na coorte de Guaraldi *et al.* (2008), a doença hepática gordurosa não alcoólica foi mais prevalente em indivíduos lipoatróficos. Enquanto encontramos maior prevalência de esteatose hepática em PVHA com lipohipertrófia ($p=0,01$). Além disso, indivíduos com esteatose hepática apresentaram maior nível de leptina do que aqueles sem esteatose ($p=0,03$). Diversos estudos demonstraram a relação direta entre a leptinemia e a severidade da esteatose e fibrose hepática em indivíduos não infectados pelo HIV e sem uso de TARV, e sugerem que esse efeito é independente de outros fatores (ROTUNDO *et al.*, 2018; ELBADAWY *et al.*, 2006; CHITTURI *et al.*, 2002). Contudo, essa relação parece ter uma repercussão dual. A partir de estudos de reposição de leptina, demonstrou-se que indivíduos lipodistróficos e hipoleptinêmicos apresentaram melhora em parâmetros metabólicos e no grau de esteatose hepática após a terapia. No entanto, naqueles hiperleptinêmicos o tratamento com leptina exógena não mostrou nenhum benefício nos mesmos parâmetros (MANTZOROS, 2012).

Apesar disso, ainda existem poucos estudos sobre o papel terapêutico da leptina nos indivíduos com SLHIV (POLYZOS *et al.*, 2019) e nestes não foi encontrado qualquer benefício na diminuição do conteúdo lipídico do fígado ou na diminuição das aminotransferases hepáticas (LEE *et al.*, 2006; MAGKOS *et al.*, 2011). Demonstrando, assim, a complexidade desta relação nas pessoas vivendo com HIV e Aids, uma vez que diversos fatores predisponentes à EH estão presentes nessa população. Dentre os fatores de risco para EH incluí-se a terapia antirretroviral. Sugere-se que a TARV pode ter efeito direto hepatócito induzindo esteatose (SETH & SHERMAN, 2019). Mas também como causa primária da SLHIV e alterações metabólicas inerentes à síndrome, causadas pelo sinergismo de várias classes, em especial inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN), principalmente a Zidovudina, e inibidores de proteases (IP) (MALLEWA *et al.*, 2018). Em nossos estudo, as classes de TARV mais utilizadas pelos pacientes com esteatose hepática foram os ITRN e os IP.

Além desses fatores, o tempo de exposição cumulativa à TARV e duração da exposição a ITRN, em especial da subclasse dideoxynucleosídeo, como a Zidovudina também foram associadas a maior risco de EH (PRICE *et al.*, 2014), e se assemelham aos fatores de risco para a SLHIV (CHEN *et al.*, 2002). Em nossa casuística, não houve diferença no tempo de TARV entre os indivíduos com EH ($p=0,76$). Dessa forma, o papel da TARV no fígado com esteatose ainda carece de mais estudos para determinar a sua real influência a despeito das alterações metabólicas que essa terapia traz. Nesta casuística, pacientes com lipohipertrófia, isto é, pacientes com SLHIV de forma mista e lipohipertrófica, apresentaram níveis mais altos de leptina e maior prevalência de esteatose hepática. Os pacientes com esteatose hepática eram significativamente mais velhos, com maior IMC e maior circunferência abdominal, bem como apresentaram níveis mais elevados de leptina, insulina e HOMA IR, em comparação com aqueles sem esteatose.

Leptina, insulina e porcentagem da gordura corporal não apresentaram correlação estatística. Houve limitação do cálculo de gordura pelas pregas cutâneas, devido lipotrofia que pode influenciar neste resultado. Em relação ao esquema da Terapia antirretroviral, não houve associação entre a sua duração e a presença de esteatose hepática. Enquanto as classes mais presentes no esquema daqueles com esteatose hepática foram inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo e inibidor de protease. Esse estudo suporta a relação entre os níveis de leptina, a presença de esteatose hepática e a TARV em pessoas vivendo com HIV/Aids. Mais estudos são necessários para traçar estratégias de tratamento e acompanhamento, visando a diminuição da morbi-mortalidade desses pacientes.

REFERENCES

- Thiébaud, R. *et al.* 2000. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: aquitaine cohort, France, 1999. *Clin Infect Dis*, v. 31, n. 1, p. 1482-1487.
- Tsochatzis, E. A., Papatheodoridis, G. V., Archimandritis, A. J. 2009. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:831670.
- Margolis, A.M., Heverling, H., Pham, P.A. *et al.* 2014. A Review of the Toxicity of HIV Medications. *J. Med. Toxicol.* 10: 26.
- Banerjee, A., Abdelmegeed, M. A., Jang, S., & Song, B. J. 2013. Zidovudine AZT. and hepatic lipid accumulation: implication of inflammation, oxidative and endoplasmic reticulum stress mediators. *PloS one*, 8 10. , e76850. Disponível em <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076850>
- Souza, S.J. *et al.* 2013. Lipid profile of HIV- infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.59, n. 2.
- Mallewa, J.E., Wilkins, E., Vilar, J., Mallewa, M., Doran, D., Back D., Pirmohamed, M. 2008. HIV-associated lipodystrophy: a review of underlying mechanisms and therapeutic options, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, V 62, I 4, P 648-660
- Kotler, D.P. 2008. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1;49 Suppl 2:S79-85.
- Hileman, C.O., Funderburg, N.T. 2017. Inflammation, Immune Activation, and Antiretroviral Therapy in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 14 3. : 93-100.
- Mantzoros, C.S. 2012. Leptin in Relation to the Lipodystrophy-Associated Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab J.* 36 3. : 181-189.
- Rotundo, L., Persaud, A., Feurdean, M., Ahlawat, S., Kim, H.S. 2018. The Association of leptin with severity of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study. *Clin Mol Hepatol.* 24 4. :392-401. doi:10.3350/cmh.2018.0011
- Saxena, N.K., Ikeda, K., Rockey, D.C., Friedman, S.L., Anania, F.A. 2002. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology.* Apr; 35 4. :762-71.
- Uygun, A., Kadayifci, A., Yesilova, Z., Erdil, A., Yaman, H., Saka, M., Deveci, M.S., Bagci, S., Gulsen, M., Karaeren, N., Dagalp, K. 2000. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* Dec; 95 12. :3584-9.
- Bruder-Nascimento, T., Kress, T.C. and Belin de Chantemele, E.J. 2019. Recent advances in understanding lipodystrophy: a focus on lipodystrophy-associated cardiovascular disease and potential effects of leptin therapy on cardiovascular function. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1756.
- Haque W., Shimomura, I., Matsuzawa, Y. *et al.* 2002. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies *J Clin Endocrinol Metab*, 87 5. , pp. 2395-2398
- Srdic, D. *et al.* 2017. Correlation of Leptin, Adiponectin, and Resistin Levels in Different Types of Lipodystrophy in HIV/AIDS Patients. 20. ed. Belgrado: *Metabolic Syndrome And Related Disorders.*
- Freitas, P., Carvalho, D., Santos, A.C., *et al.* 2014. Adipokines, hormones related to body composition, and insulin resistance in HIV fat redistribution syndrome. *BMC Infect Dis* 2014; 14:347.
- Kosmiski, L.A., Bacchetti, P., Kotler, D.P., *et al.* 2008. Relationship of fat distribution with adipokines in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93 1. :216-224.
- Langkilde, A., Petersen, J., Henriksen, J.H., *et al.* 2015. Leptin, IL-6, and suPAR reflect distinct inflammatory changes associated with adiposity, lipodystrophy and low muscle mass in HIV-infected patients and controls. *Immun Ageing* 2015;12:9.
- Seth, A., Sherman, K. 2019. Fatty Liver Disease in Persons with HIV Infection. 27. ed. Cincinnati: *Topics In Antiviral Medicin.*
- Ogrodnik, M., Miwa, S., Tchkonina, T. *et al.* 2017. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nat Commun* 8, 15691.
- Polyzos, Stergios A. *et al.* 2019. Fatty liver in lipodystrophy: A review with a focus on therapeutic perspectives of adiponectin and/or leptin replacement. 96. ed. Thessaloniki: *Metabolism Clinical And Experimental*, 2019 96. .
- Guaraldi, G., Squillace, N., Stentarelli, C., Orlando, G., D'Amico, R., Ligabue, G., Palella, F. 2008. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in HIV-Infected Patients Referred to a Metabolic Clinic: Prevalence, Characteristics, and Predictors. *Clinical Infectious Diseases*, 47 2. , 250-257.
- Elbadawy, R.A., Eleter, E.A., Helmy, A., Al Ghamdi, A.S., Al-Mofleh, I. Al Faleh, F.Z., *et al.* 2006. The role of leptin in non-alcoholic fatty liver disease. *Saudi J Gastroenterol* 2006;12:68-72.
- Chitturi, S., Farrell, G., Frost, L., Kriketos, A., Lin, R., Fung, C., *et al.* 2002. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002;36:403-409.
- Lee, J.H., Chan, J.L., Sourlas, E., Raptopoulos, V., Mantzoros, C.S. 2006. Recombinant methionyl human leptin therapy in replacement doses improves insulin resistance and metabolic profile in patients with lipotrophy and metabolic syndrome induced by the highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2605-11.
- Magkos, F., Brennan, A., Sweeney, L., Kang, E.S., Doweiko, J., Karchmer, A.W., *et al.* 2011. Leptin replacement improves postprandial glycemia and insulin sensitivity in human immunodeficiency virus-infected lipotrophic men treated with pioglitazone: a pilot study. *Metabolism* 2011;60:1045-9.
- Price, J.C., Seaberg, E.C., Latanich, R., Budoff, M.J., Kingsley, L.A., Palella, F.J. Jr., Witt, M.D., Post, W.S., Thio, C.L. 2014. Risk factors for fatty liver in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 109 5. :695-704.