

Avaliação da gordura abdominal por tomografia computadorizada e correlação com níveis de leptina em homens com lipodistrofia associada ao HIV**Assessment of abdominal fat by computed tomography and correlation with leptin levels in men with HIV-associated lipodystrophy**

DOI:10.34119/bjhrv3n5-166

Recebimento dos originais:08/08/2020

Aceitação para publicação:28/09/2020

Luiz Fernando Ribeiro de Miranda Mourão

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110 (UFPA)

E-mail: luizmourao@live.com

Aline Farias Cravo

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110 (UFPA)

E-mail: alinefariascravo@hotmail.com

Leandro Dias Almeida

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110 (UFPA)

E-mail: leandrodias000@gmail.com

Paulo Henrique Barbosa de Araújo

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110 (UFPA)

E-mail: phbaraujo70@gmail.com

Vinicius Costa Souza

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110 (UFPA)

E-mail: viniucos_tasouza@hotmail.com

Marina Cutrim Magalhães

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110 (UFPA)

E-mail: marinacm19@hotmail.com

Tiago Vieira

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110 (UFPA)

E-mail: tiago.vieira@hotmail.com

Alexandre Ferreira da Silva

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110 (UFPA)

E-mail: alexandreecotomo@oi.com.br

Francisco Daniel da Silva Pires

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110 (UFPA)

E-mail: danielpires111@gmail.com

Rosana Maria Feio Libonati

Doutorado em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92 - Umarizal, Belém - PA, 66055-240 (Núcleo de Medicina Tropical)

E-mail: rosanalibonati@terra.com.br

RESUMO

Introdução: A leptina é um hormônio essencial no controle da homeostase energética, cuja produção e ação podem estar alteradas em pacientes com lipodistrofia. Sua síntese ocorre principalmente no tecido adiposo, portanto depende da quantidade de gordura corporal. Este estudo teve como objetivo principal avaliar a gordura abdominal de pacientes com lipodistrofia associada ao HIV e sua relação com os níveis de leptina. Métodos: Estudo transversal-analítico envolvendo 40 pacientes do sexo masculino com lipodistrofia associada ao HIV. Os níveis séricos de leptina foram medidos por ELISA e os níveis de insulina por ensaio de quimioluminescência. O índice HOMA-IR foi usado para avaliar a resistência à insulina, sendo obtido pela seguinte fórmula: insulina sérica em jejum ($\mu\text{UI/mL}$) \times (glicose plasmática em jejum (mmol/L) / 22,5). A gordura corporal total foi estimada por medidas de dobras cutâneas e bioimpedância. Pacientes com lipodistrofia mista foram submetidos a TC abdominal para medições de gordura subcutânea e visceral, e a relação de gordura visceral/subcutânea (RVS) foi calculada. A correlação de Spearman foi aplicada para associações quantitativas. As medidas de tendência central foram comparadas pelo teste t ou teste de Mann-Whitney, e análises de variância foram executadas com o teste de Kruskal-Wallis. Resultados: Foram avaliados 40 pacientes, com idade entre 35 e 74 anos: 27 com lipodistrofia mista, 10 com forma lipoatrófica e 3 com forma lipo-hipertrófica. Os níveis de leptina se correlacionaram significativamente com o percentual de gordura corporal, IMC e circunferência abdominal, mas não com a idade. Os níveis medianos de leptina foram menores em pacientes com lipoatrofia em comparação com pacientes com lipodistrofia mista ($p=0,0393$). De acordo com os resultados da TC, 70,4%

dos pacientes foram classificados como $RVS > 1$ e 29,6% como $RVS \leq 1$. Correlações significativas foram encontradas entre leptina e gordura visceral (TC), insulina e HOMA-IR, mas não entre leptina e gordura subcutânea (TC). Conclusões: Estes resultados preliminares sugerem que a gordura corporal, com participação do componente visceral, é o principal determinante dos níveis de leptina em pacientes com lipodistrofia mista. Além disso, níveis mais elevados de leptina podem estar relacionados à resistência insulínica em pacientes com lipodistrofia associada ao HIV, independentemente da forma clínica.

Palavras-chave: HIV, Lipodistrofia, Leptina, Distribuição da gordura corporal, Tomografia.

ABSTRACT

Background: Leptin is an essential hormone in the control of energy homeostasis, whose production and action may be altered in patients with lipodystrophy. Leptin synthesis occurs mainly in adipose tissue, therefore it depends on the amount of body fat. This study aimed to assess the abdominal fat of patients with HIV-associated lipodystrophy and its relationship with leptin levels. **Methods:** Analytical cross-sectional study involving 40 male patients with HIV-associated lipodystrophy. Serum levels of leptin were measured by ELISA, and insulin levels were measured by a chemiluminescence assay. HOMA-IR was used to evaluate insulin resistance: fasting serum insulin ($\mu\text{IU/mL}$) \times (fasting plasma glucose (mmol/L)/22.5). Total body fat was estimated by skinfold measurements and bioimpedance. Patients with mixed lipodystrophy underwent abdominal CT for subcutaneous and visceral fat measurements, and the visceral-to-subcutaneous fat ratio (VSR) was calculated. Spearman correlation was applied for quantitative associations. Measures of central tendency were compared by the t-test or Mann-Whitney test, and analyses of variance were performed by Kruskal-Wallis test. **Results:** Forty patients, aged between 35 and 74 years, were evaluated: 27 with mixed lipodystrophy, 10 with lipoatrophy, and 3 with lipohypertrophy. Leptin levels correlated significantly with body fat percentage, BMI, and waist circumference, but not with age. Median levels of leptin were lower in patients with lipoatrophy compared to patients with mixed lipodystrophy ($p=0.0393$). According to CT results, 70,4% of the patients were classified as $VSR > 1$, and 29,6% as $VSR \leq 1$. Significant correlations were found between leptin and visceral fat (CT), insulin, and HOMA-IR, but not between leptin and subcutaneous fat (CT). **Conclusions:** Our preliminary results suggest that body fat, especially the visceral component, remains the central determinant of leptin levels in patients with mixed lipodystrophy. Also, higher levels of leptin seem to be related to insulin resistance in patients with HIV-associated lipodystrophy, regardless of clinical form.

Keywords: HIV, Lipodystrophy, Leptin, Body Fat Distribution, Tomography.

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o uso prolongado de terapia antirretroviral combinada (TARc) estão associados ao desenvolvimento de vários distúrbios secundários, incluindo alterações metabólicas e na composição corporal [1, 2]. A lipodistrofia associada ao HIV é um dos principais exemplos dessas doenças. Trata-se de

uma síndrome que cursa com redistribuição anormal da gordura corporal e associação frequente com hiperlipidemia, resistência à insulina, diabetes e outras disfunções hormonais, como resistência à leptina [1, 3].

A leptina é um hormônio essencial que atua principalmente no hipotálamo regulando a ingestão de alimentos, a homeostase energética e mecanismos neuroendócrinos, além de participar do metabolismo da glicose periféricamente [4]. Sua produção ocorre principalmente em adipócitos e, portanto, depende da quantidade de gordura corporal. No entanto, os níveis de leptina podem variar de acordo com a idade, dieta, biotipo, ciclo circadiano e na presença de distúrbios metabólicos, incluindo a lipodistrofia associada ao HIV [4, 5].

Pacientes com lipoatrofia tendem a apresentar níveis mais baixos de leptina, devido à diminuição da gordura corporal, enquanto o oposto é observado em pacientes com lipo-hipertrofia. Entretanto, devido à grande variabilidade clínica da lipodistrofia e à influência de múltiplos fatores, nenhum padrão pôde ser estabelecido para estimar os níveis de leptina nesses pacientes [6]. Este estudo teve como objetivo principal avaliar a gordura abdominal de pacientes com lipodistrofia associada ao HIV e sua relação com os níveis de leptina.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Estudo transversal-analítico envolvendo 40 pacientes com lipodistrofia associada ao HIV, recrutados por conveniência no Ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Os critérios de inclusão foram: sexo masculino, idade superior a 18 anos, uso de TARc por mais de 6 meses e características clínicas de lipodistrofia. Os critérios de exclusão foram o uso de próteses metálicas ou marca-passos, tratamento atual com esteroides ou hormônios, presença de qualquer infecção oportunista, coinfeção por hepatites B e C ou qualquer doença incapacitante que dificultasse as medidas e exames.

Ao exame físico, foram estabelecidos três grupos de acordo com a forma clínica da lipodistrofia: lipoatrofia, lipo-hipertrofia e forma mista. Pacientes com diminuição da gordura corporal, principalmente na face, nádegas e membros foram classificados como “forma lipoatrófica”. Aqueles que apresentaram aumento da gordura corporal, com acúmulo principalmente no abdômen, tórax e região cervical posterior (‘corcunda de búfalo’) foram classificados como “forma lipo-hipertrófica”. E aqueles com aumento da gordura central e diminuição da gordura periférica foram classificados como “forma mista” [6].

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação antropométrica para medidas de peso, altura, circunferência abdominal (CA), dobras cutâneas e cálculo do índice de massa corporal (IMC). A gordura corporal foi avaliada por adipômetro (Lange Skinfold Caliper, Beta Technology Incorporated, Cambridge Scientific Industries®, Massachusetts, EUA) em quatro regiões (subescapular, bíceps, tríceps e suprailíaca) do lado direito. As medidas de composição corporal foram feitas pelo mesmo pesquisador para evitar vies.

Os pacientes foram submetidos a exames de sangue após jejum de 8 horas para medir os níveis de leptina, glicose e insulina. Os níveis séricos de leptina foram medidos por Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), e os valores de referência foram: 0,5-3,2 ng/mL (IMC de 18 a 24); 0,5-14,6 ng/mL (IMC de 25 a 29); e 2,5-42,1 ng/mL (IMC de 30 a 56). A glicose em jejum foi medida pelo método enzimático com hexoquinase (intervalo de referência: 70-99 mg/dL). A insulina sérica foi medida por ensaio de quimioluminescência (intervalo de referência: 3,0-25,0 µUI/mL). O HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) foi usado para avaliar a resistência à insulina, sendo obtido pela seguinte fórmula: $\text{insulina sérica em jejum (}\mu\text{UI/mL)} \times (\text{glicose plasmática em jejum (mmol/L)} / 22,5)$ [7].

Devido ao maior tamanho amostral, apenas os pacientes com lipodistrofia mista foram submetidos à TC abdominal para medidas de gordura subcutânea e visceral. O exame foi realizado por Radiologista não envolvido no estudo. Como referências, considerou-se a distância da pele à linha alba para a medida da gordura subcutânea; e a distância da linha alba ao lobo hepático esquerdo para medida da gordura visceral. A partir dessas medidas, a razão de gordura visceral/subcutânea (RVS) foi calculada. Adicionalmente, o percentual de gordura corporal dos pacientes com lipodistrofia mista também foi estimado por meio de bioimpedância tetrapolar (Biodynamics®, BIA 450 Bioimpedance Analyzer), com o paciente em posição supina.

A análise estatística foi realizada usando BioEstat 5.3 e GraphPad Prism 5.0. As associações entre os níveis de leptina e as variáveis quantitativas foram estimadas pela correlação de Spearman. As comparações de médias e medianas foram realizadas com o teste t e teste de Mann-Whitney, respectivamente. Análises de variância foram executadas com o teste de Kruskal-Wallis. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado para sua participação no estudo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, parecer nº 287.976/2013, CAAE: 12423213.6.0000.0017.

3 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 40 pacientes do sexo masculino, com idade média de 51,8 anos (faixa etária: 35-74 anos). Em relação às formas clínicas da lipodistrofia, 27 pacientes apresentaram a forma mista (67,5%), 10 apresentaram a forma lipoatrófica (25%) e 3 apresentaram a forma lipo-hipertrófica (7,5%). A Tabela 1 detalha os valores de idade e medidas antropométricas dos pacientes avaliados.

Tabela 1 – Idade e medidas antropométricas da amostra estudada

Variável	Forma clínica de lipodistrofia			Total
	Lipoatrófica	Lipo-hipertrófica	Mista	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Idade (anos)	48,5 ± 8,6	51,0 ± 1,0	53,1 ± 10,6	51,8 ± 9,8
IMC	22,0 ± 2,1	29,3 ± 7,0	24,8 ± 2,9	24,5 ± 3,6
Circunferência abdominal (cm)	79,9 ± 6,1	95,3 ± 19,0	90,7 ± 8,8	88,6 ± 10,3
Gordura corporal por antropometria (%)	20,7 ± 7,3	28,4 ± 1,8	23,4 ± 4,5	23,2 ± 5,3

DP: desvio-padrão

Os níveis medianos de leptina foram mais baixos em pacientes com forma lipoatrófica em comparação com pacientes da forma mista ($2,4 \pm 2,2$ ng/mL vs $3,8 \pm 6,8$ ng/mL, $p=0,0409$; teste de Mann-Whitney), conforme mostra a Tabela 2. Pacientes com a forma lipo-hipertrófica não foram comparados devido ao pequeno número amostral que retornou com dosagem de leptina sérica (N=2).

Tabela 2 – Valores de leptina sérica da amostra estudada.

Variável	Forma clínica de lipodistrofia			Total
	Lipoatrófica	Lipo-hipertrófica	Forma mista	
	Mediana ± IQ	Mediana ± IQ	Mediana ± IQ	
Leptina (ng/mL)	$2,4 \pm 2,2$ (N = 8)	$6,7 \pm 1,2$ (N = 2)	$3,8 \pm 6,8$ (N = 17)	$3,4 \pm 4,1$ (N = 27)

IQ: intervalo interquartilico.

Correlações significativas foram encontradas entre IMC e leptina ($r_s=0,5651$, $p=0,0026$), e entre CA e leptina ($r_s=0,5578$, $p=0,0031$). Não foi observada correlação significativa entre idade e níveis de leptina ($r_s=0,0882$, $p=0,6617$).

Dos pacientes submetidos à TC de abdome, ou seja, apenas pacientes com lipodistrofia mista, 70,4% apresentaram predomínio de gordura visceral ($RVS>1$), enquanto os 29,6% restantes apresentaram predomínio de gordura subcutânea ($RVS\leq 1$) (Tabela 3). A

diferença nas medidas de gordura subcutânea e visceral entre os dois grupos foi significativa ($p=0,0056$ e $p=0,0146$, respectivamente). Os níveis medianos de leptina foram ligeiramente mais elevados em pacientes com $RVS>1$ ($4,4 \pm 4,5$ ng/mL vs $3,4 \pm 9,5$ ng/mL), embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,1329$; teste de Mann-Whitney).

Tabela 3 – Níveis de leptina e medidas de gordura corporal de acordo com a razão visceral/subcutânea (RVS) em pacientes do sexo masculino com lipodistrofia mista associada ao HIV.

Variável	RVS > 1	RVS ≤ 1	Valor-p
Leptina, ng/mL	$4,40 \pm 4,53$	$3,40 \pm 9,50$	0,1329*
Gordura subcutânea (TC), mm	$8,94 \pm 4,46$	$15,00 \pm 5,40$	0,0056**
Gordura visceral (TC), mm	$15,49 \pm 9,27$	$6,50 \pm 4,00$	0,0147**
Gordura corporal (Antropometria), %	$23,83 \pm 5,13$	$22,65 \pm 2,75$	0,5466**
Gordura corporal (Bioimpedância), %	$25,70 \pm 2,78$	$24,39 \pm 2,63$	0,3515**

DP: desvio-padrão. *Teste de Mann-Whitney. **Teste t.

Conforme mostra a Tabela 4, não houve correlação significativa entre leptina e gordura subcutânea ($r_s=0,2110$, $p=0,4139$), e entre leptina e os valores da RVS ($r_s=0,2503$, $p=0,3302$). Por outro lado, foi encontrada correlação significativa entre os níveis de leptina e gordura visceral ($r_s=0,5811$, $p=0,0159$) e os percentuais de gordura corporal por dobras cutâneas e bioimpedância ($r_s=0,6571$, $p=0,0003$; e $r_s=0,7516$, $p=0,0018$, respectivamente).

Tabela 4 - Correlação de Spearman entre a leptina sérica e parâmetros clínicos, radiológicos e laboratoriais em pacientes com lipodistrofia mista associada ao HIV.

Variável	Leptina (ng/mL)	
	Coefficiente de correlação de Spearman (r_s)	Valor-p
Gordura visceral (TC), mm	0,5811	0,0159*
Gordura subcutânea (TC), mm	0,2110	0,4139
Razão visceral/subcutânea (RVS)	0,2503	0,3302
Gordura corporal por antropometria, %	0,6571	0,0003*
Gordura corporal por bioimpedância, %	0,7516	0,0018*

A Tabela 5 detalha os valores de insulina e HOMA-IR obtidos no presente estudo. Entre as diferentes formas clínicas, não foi encontrada variação significativa de insulina ($p=0,7025$) e HOMA-IR ($p=0,6102$) pelo teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 5 – Valores insulina sérica e índice HOMA-IR da amostra estudada

Variável	Forma clínica de lipodistrofia			Total
	Lipoatrófica	Lipo-hipertrófica	Forma mista	
	Mediana ± IQ (N = 7)	Mediana ± IQ (N = 3)	Mediana ± IQ (N = 21)	Mediana ± IQ (N = 31)
Insulina	8,5 ± 4,1 (N = 7)	9,1 ± 4,9 (N = 3)	9,9 ± 4,7 (N = 21)	9,1 ± 8,3 (N = 31)
HOMA-IR	2,2 ± 1,3 (N = 7)	2,2 ± 1,1 (N = 3)	3,4 ± 3,7 (N = 21)	2,2 ± 2,6 (N = 31)

IQ: intervalo interquartilico.

A prevalência de diabetes mellitus tipo 2 na amostra foi igual a 42,5% (n=17). Não se observou diferença significativa nos valores de leptina entre diabéticos e não diabéticos (5,4 ng/mL vs 2,7 ng/mL, p=0,0723; teste de Mann-Whitney).

Todavia, nos pacientes em geral, correlações significativas foram encontradas entre os níveis de leptina e insulina ($r_s=0,7021$, p=0,0004), e entre leptina e HOMA-IR ($r_s=0,6573$, p=0,0012) (Tabela 6). Na lipodistrofia mista de maneira isolada, a leptina também se correlacionou com a insulina ($r_s=0,5755$, p=0,0339) e com o HOMA-IR ($r_s=0,6396$, p=0,0161).

Tabela 6 - Correlação de Spearman entre a leptina sérica e insulina e HOMA-IR na amostra estudada.

Variável	Leptina (ng/mL)			
	Todas as formas clínicas (N=31)		Lipodistrofia mista (N=21)	
	Coefficiente de correlação de Spearman (r_s)	Valor-p	Coefficiente de correlação de Spearman (r_s)	Valor-p
Insulina, microUI/mL	0,7021	0,0004	0,5755	0,0339*
HOMA-IR	0,6573	0,0012	0,6396	0,0161*

4 DISCUSSÃO

As alterações morfológicas na lipodistrofia associada ao HIV são altamente diversas, e a distribuição das formas clínicas pode variar consideravelmente entre as diferentes populações [2]. Vários estudos sobre adipocinas encontraram a lipoatrofia como a forma mais comum de lipodistrofia em homens que vivem com HIV/AIDS [8, 9, 10, 11]. Em contraste, em nosso estudo, a maioria dos pacientes apresentou a forma mista de lipodistrofia, com aumento da circunferência abdominal às custas de gordura subcutânea e visceral, conforme demonstrado nos resultados de TC.

Sabe-se que os níveis de leptina estão relacionados à quantidade de gordura corporal total [12, 13], e a gordura subcutânea parece ser o principal determinante da concentração de leptina [14, 15, 16]. A influência de outros fatores como o uso de TARc, doenças concomitantes (ex. hepatite B), medicamentos (ex. agentes hipolipemiantes) e a própria infecção pelo HIV é discutida na literatura, mas os mecanismos precisos ainda não foram esclarecidos [8, 17, 18].

O presente estudo encontrou correlação positiva e moderada da leptinemia com IMC, circunferência abdominal e percentual de gordura corporal (estimado por pregas cutâneas e por bioimpedância). Todavia, diferentemente do esperado, os níveis de leptina não se correlacionaram com a gordura subcutânea medida por TC. Também não houve diferença nos níveis de leptina de acordo com a razão de gordura visceral/subcutânea (RVS) ou correlação entre leptina e RSV.

Por outro lado, foi encontrada correlação moderada entre a leptina e a gordura visceral medida por TC, o que sugere uma influência significativa desse compartimento nos níveis de leptina de pacientes com lipodistrofia mista. O acúmulo acentuado de gordura visceral nesses pacientes também ajuda a explicar o aumento concomitante dos níveis de insulina e do índice HOMA-IR, uma vez que tais fatores podem estar relacionados [14]. A avaliação de uma amostra maior será provavelmente necessária para confirmar esses resultados.

Outro ponto a ser observado é a variação dos níveis de leptina entre as diferentes formas clínicas de lipodistrofia associada ao HIV. Alguns autores têm demonstrado que pacientes com lipo-hipertrofia apresentam maior produção de leptina em comparação com pacientes com lipoatrofia, o que pode ser explicado pelo aumento da gordura corporal e pelo desenvolvimento de resistência à leptina no primeiro grupo [8, 11, 19]. Em nosso estudo foi encontrado resultado concordante na comparação entre pacientes com lipoatrofia e lipodistrofia mista. Infelizmente, o pequeno número de pacientes com lipo-hipertrofia impossibilitou a comparação entre as três formas clínicas quanto aos valores de leptina.

Embora a produção de leptina tenda a diminuir com o avançar da idade [20], nosso estudo não encontrou correlação significativa entre essas duas variáveis, mesmo com a ampla faixa etária dos participantes. Resultado semelhante foi encontrado por Srdic et al. (2007) em pacientes com lipodistrofia associada ao HIV [8]. Como todos os pacientes eram do sexo masculino, o presente estudo também não sofreu influência do gênero nos níveis de leptina, que tendem a ser mais elevados em mulheres [13, 20].

Em conclusão, os resultados preliminares apresentados sugerem que a gordura corporal, especialmente o componente visceral, é o determinante central dos níveis de leptina em pacientes com lipodistrofia mista. Além disso, níveis mais elevados de leptina podem estar relacionados à resistência insulínica nos pacientes com lipodistrofia associada ao HIV, independentemente da forma clínica.

AGRADECIMENTOS

O estudo faz parte do projeto de pesquisa “Terapia Antirretroviral e Lipodistrofia: uma abordagem clínica-terapêutica e etiopatogênica”, apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Pará (FAPESPA). Também foram utilizados recursos do Programa de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), por meio da Universidade Federal do Pará.

REFERÊNCIAS

1. Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; **87**:4845-4856.
2. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *New England Journal of Medicine*. 2005 Jan 6; **352**(1):48-62.
3. Paruthi J, Gill N, Mantzoros CS. Adipokines in the HIV/HAART-associated lipodystrophy syndrome. *Metabolism*. 2013 Sep 1; **62**(9):1199-205.
4. Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, Polyzos SA, Hamnvik OP, Magkos F, Paruthi J, Mantzoros CS. Leptin's Role in Lipodystrophic and Nonlipodystrophic Insulin-Resistant and Diabetic Individuals. *Endocrine Reviews*. 2013; **34**:377-412.
5. Sinha U, Sinharay K, Sengupta N, Mukhopadhyay P. Benefits of leptin therapy in HIV patients. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012; **16** (Suppl 3):S637-S643.
6. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella Jr FJ, Rhodes PH, Wood KC, Holmberg SD, HIV Outpatient Study Investigators. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *Aids*. 2001 Jul 27; **15**(11):1389-98.
7. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Tunner RC. Homeostasis model assessment: IR and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985; **28**:412-419.
8. Srdic D, Khawla AM, Soldatovic I, Nikolic J, Jevtovic D, Nair D, Dragovic G. Correlation of leptin, adiponectin, and resistin levels in different types of lipodystrophy in HIV/AIDS patients. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2017 Apr 1; **15**(3):153-9.
9. Arama V, Munteanu DI, Cercel AS, Ion DA, Mihailescu R, Tiliscan C, Tudor AM, Arama SS. Lipodystrophy syndrome in HIV treatment-multiexperienced patients: implication of resistin. *Journal of endocrinological investigation*. 2014 Jun 1; **37**(6):533-9.
10. Belo S, Santos AC, Madureira A, Pereira J, Sarmiento A, Carvalho D, Freitas P. IL-4 and IL-6 levels and adipose tissue distribution in HIV-1 patients under antiretroviral therapy. *Journal of endocrinological investigation*. 2015 Jul 1; **38**(7):779-84
11. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Madureira AJ, Martinez E, Pereira J, Sarmiento A, Medina JL. Adipokines, hormones related to body composition, and insulin resistance in HIV fat redistribution syndrome. *BMC infectious diseases*. 2014 Dec; **14**(1):347.
12. Maffei Á, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature medicine*. 1995 Nov; **1**(11):1155.

13. Kosmiski LA, Bacchetti P, Kotler DP, Heymsfield SB, Lewis CE, Shlipak MG, et al. Relationship of fat distribution with adipokines in human immunodeficiency virus infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008 Jan 1;**93(1)**:216-24.
14. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, Wang F, Hull RL, Boyko EJ, Retzlaff BM, Walden CE. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes*. 2002 Apr 1;**51(4)**:1005-15.
15. Kobayashi J, Sasaki T, Watanabe M. The relationship of abdominal fat mass assessed by helical or conventional computed tomography to serum leptin concentration. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2004;**11(3)**:173-9.
16. Koutkia P, Canavan B, Breu J, Johnson ML, Depaoli A, Grinspoon SK. Relation of leptin pulse dynamics to fat distribution in HIV-infected patients. *The American journal of clinical nutrition*. 2004 Jun 1;**79(6)**:1103-9.
17. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, Nguyen A, Mach F, Burger F, Ubolyam S, Carr A, Ruxungham K, Hirschel B, Ananworanich J. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *Aids*. 2009 May 15;**23(8)**:929-39.
18. Mynarcik DC, Combs T, McNurlan MA, Scherer PE, Komaroff E, Gelato MC. Adiponectin and leptin levels in HIV-infected subjects with insulin resistance and body fat redistribution. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2002 Dec;**31(5)**:514-20.
19. Nagy GS, Tsiodras S, Martin LD, Avihingsanon A, Gavrilu A, Hsu WC, Karchmer AW, Mantzoros CS. Human immunodeficiency virus type 1-related lipoatrophy and lipohypertrophy are associated with serum concentrations of leptin. *Clinical infectious diseases*. 2003 Mar 15;**36(6)**:795-802.
20. Ostlund Jr RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996 Nov 1;**81(11)**:3909-13.