

Anita Olczak

ZNACZENIE ZABURZEŃ METABOLICZNYCH PODCZAS TERAPII ANTYRETROWIRUSOWEJ HAART

Klinika i Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK
Kierownik: Waldemar Halota

Wprowadzenie HAART (highly active antiretroviral therapy) zmieniło naturalny przebieg zakażenia HIV, zmniejszyło u chorych ryzyko rozwoju AIDS i zgonu. Poważnym działaniem niepożądanym tej terapii jest zespół lipodystrofii charakteryzujący się zmianami dystrybucji tkanki tłuszczowej, którym towarzyszą zaburzenia metaboliczne: insulinooporność, nietolerancja glukozy, cukrzyca typu 2 i hiperlipidemia.

Słowa kluczowe: HAART, zespół lipodystrofii, zaburzenia metaboliczne
Key words: HAART, lipodystrophy syndrome, metabolic disturbances

WSTĘP

Wprowadzenie terapii antyretrowirusowej, którą z powodu wysokiej skuteczności, nazwano HAART (*highly active antiretroviral therapy*) spowodowało obniżenie zapadalności na AIDS oraz zmniejszyło śmiertelność z powodu tej choroby. Przełomowe znaczenie w tej dziedzinie miało odkrycie inhibitorów proteazy HIV. Zasadą współczesnej terapii antyretrowirusowej jest jednoczesne stosowanie leków hamujących rozmnażanie HIV na poziomie różnych enzymów replikacyjnych wirusa. Standardowo zaleca się stosowanie schematów złożonych z dwóch nukleozydowych lub nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) w połączeniu z jednym lub dwoma inhibitorami proteazy HIV (IP) lub w połączeniu z nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI). Korzyści wynikające z tej metody leczenia są bezsporne. Skuteczność terapii jest uzależniona od systematycznego przyjmowania leków, które w świetle współczesnej wiedzy muszą być stosowane do końca życia pacjenta. W tym kontekście znaczenie działań niepożądanych, związanych z leczeniem, jest szczególnie istotne.

CHARAKTERYSTYKA ZESPOŁU LIPODYSTROFII ZALEŻNEJ OD HAART

Zaburzenia metaboliczne rozpoznawane u chorych leczonych antyretrowirusowo należą do najpoważniejszych działań niepożądanych i są znane jako zespół lipodystrofii zależnej

od HAART. Charakteryzuje się on zaburzeniami dystrybucji tkanki tłuszczowej, którym towarzyszą zaburzenia metaboliczne i endokryne. Pierwsze doniesienia na ten temat pojawiły się w 1998 roku, gdy Carr opisał zespół objawów u pacjentów stosujących nowe wówczas inhibitory proteazy HIV (1,2)

Do objawów należą zaniki tkanki tłuszczowej podskórnej w obrębie kończyn, pośladków i twarzy, izolowane lub z towarzyszącym rozrostem tkanki tłuszczowej w rejonie brzucha, karku, szyi, górnych partii tułowia oraz rozrost tkanki tłuszczowej trzewnej. Znaczne zaawansowanie zmian powoduje deformację sylwetki i zmianę rysów twarzy. Patologiczny rozrost tkanki tłuszczowej w obrębie karku (*ang. „buffalo-hump”*) stanowi nie tylko defekt kosmetyczny, ale jest również przyczyną zaburzeń posturalnych i dolegliwości bólowych, natomiast patologiczny rozrost tkanki tłuszczowej trzewnej wywołuje uczucie pełności i bóle w jamie brzusznej (1-4).

Ocenia się, że objawy lipodystrofii rozwijają się u 40% pacjentów stosujących HAART (3). Lipodystrofii często towarzyszą: insulinooporność, nietolerancja glukozy lub cukrzyca typu 2, hiperlipidemia oraz obniżone stężenia adiponektyny (1-3, 5-7). Wyniki większości badań epidemiologicznych wskazują, że zaburzenia dystrybucji tkanki tłuszczowej rozpoznaje się najczęściej pomiędzy 10-18 miesiącem leczenia, natomiast zaburzenia metabolizmu lipidów ujawniają się już po 3-12 miesiącach terapii. Nieprawidłowe stężenia lipidów w surowicy krwi występują także u chorych bez zmian anatomicznych (8,9).

Zarówno zaburzenia metaboliczne, jak i lipodystofia, występują częściej u chorych leczonych inhibitorami proteazy HIV (IP). Carr wykazał lipodystrofię u 64% pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy HIV, natomiast <1% w grupie leczonych schematami zawierającymi inne leki antyretrowirusowe (1,2).

W wyniku wieloletnich badań epidemiologicznych zostały określone czynniki ryzyka rozwoju lipodystrofii. Należą do nich długość i rodzaj stosowanych leków antyretrowirusowych. Zdaniem wielu autorów wyższe ryzyko lipodystrofii związane jest z leczeniem inhibitorami proteazy HIV, ale znaczenie ma również ekspozycja na nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, a zwłaszcza stawudynę. Czynnikiem predysponującym jest znaczne zaawansowanie zakażenia HIV przed leczeniem oraz starszy wiek pacjenta. Według niektórych autorów otyłość centralną obserwuje się częściej u kobiet z wysokim BMI i niską wisią przed leczeniem, podczas gdy duże ryzyko rozwoju obwodowej lipoatrofii dotyczy osób z niskim BMI, leczonych stawudyną.

Powikłania metaboliczne pod postacią hipercholesterolemii, hipertriglicydemii oraz zaburzenia homeostazy glukozy występują częściej u mężczyzn niż u kobiet. (3, 8-10).

W roku 2004 opublikowano pierwszy system klasyfikacyjny lipodystrofii opracowany przez zespół *Antiretroviral-Associated Lipodystrophy European Comparative Study Group* (ALECS) (4) (tab. 1).

Nieprawidłowy profil lipidów rozpoznaje się u 20-80% chorych, w tym hipercholesterolemię u 10-50%. U 40-80% pacjentów stosujących inhibitory proteazy HIV odnotowuje się wzrost stężenia triglicydów (4,10). Ryzyko wystąpienia hiperlipidemii jest związane z wysokością dawki, długością oraz składem terapii. Największe ryzyko rozwoju zaburzeń lipidowych wiąże się ze stosowaniem rytonawiru (RTV) lub lopinawiru wzmocnionego rytonawirem (LPV/RTV), mniejsze z nelfinawirem (NLV) lub amprenawirem (APV), znikome u chorych leczonych indynawirem (IDV) lub sakwinawirem (SQV). Nie obserwowano tych zaburzeń podczas leczenia atazanawirem (ATV) (10). Ma to znaczenie zarówno

Tabela I. Klasyfikacja lipodystrofii

Table I. Lipodystrophy clinical symptoms

Typ Type	Objawy kliniczne Clinical symptoms	Podtyp subtype
I	Lipoatrofia	a. bez zaniku w rejonie poduszek Bichat'a b. Zaniki w obrębie poduszek Bichat'a
II	Rozrost tkanki tłuszczowej	c. zmiany w pojedynczym regionie d. zmiany w kilku regionach e. tłuszczaki
III	Postać mieszana	a/b+c/d/e
IV	Izolowane zaburzenia metaboliczne	

w planowaniu jak i modyfikowaniu terapii u pacjentów z relatywnie wysokim ryzykiem choroby wieńcowej.

Wpływ poszczególnych inhibitorów proteazy HIV na metabolizm lipidów i glukozy przedstawiono w tabeli 2.

Tabela II. Wpływ inhibitorów proteazy HIV na metabolizm lipidów i glukozy

Table II. Metabolic issue associated with protease inhibitors

Inhibitor proteazy HIV Inhibitor protease	Wpływ na stężenia lipidów Lipid effect	Wpływ na homeostazę glukozy Glucose effect
RTV (dawka lecznicza)	↑↑ TC/TG	↑ IR
LPV/RTV	↑ TC/TG	↑ IR
IDV/RTV	↑ TC/TG	↑ IR
NFV	↑ LDL/TG, ↓ HDL(?)	Brak zmian IR
APV/RTV or FPV/RTV	↑ TC/TG	Brak zmian IR
TPV/RTV	↑ TC/TG	?
SQV/RTV	Nieznaczący	Brak zmian IR
ATV	Brak wpływu	Brak zmian IR
ATV/RTV	Nieznaczący	Brak zmian IR
DRV/RTV	?	?

PATOGENEZA ZESPOŁU LIPODYSTROFII ZALEŻNEJ OD HAART

Patogeneza zespołu lipodystrofii zależnej od HAART jest złożona i nie do końca wyjaśniona. Prawdopodobny jest udział wielu czynników, takich jak leki antyretrowirusowe, zakażenia HIV, wpływ leczenia na odbudowę układu immunologicznego oraz czynność endokrynej tkanki tłuszczowej. Pewne znaczenie przypisuje się również genetycznie uwarunkowanej predyspozycji osobniczej.

Rola inhibitorów proteazy HIV. Wiele uwagi poświęcono badaniom nad rolą inhibitorów proteazy HIV w patogenezie zespołu.

Jedną z hipotez opiera się na podobieństwie strukturalnym pomiędzy regionem katalitycznym proteazy HIV a dwoma białkami ludzkimi biorącymi udział w metabolizmie

lipidów: CRBP-1 (*cytoplasmic retinoic acid-binding protein type-1*) i LPR (*lipoprotein-receptor-related protein*).

Fizjologiczna rola CRBP-1 polega na wiązaniu wewnątrzkomórkowego kwasu retinowego i jego konwersji do izomeru 9-cis w układzie cytochromu P450 (CYP3A4). Powstały kompleks wiąże się w jądrze adipocytu z heterodimerem RXR/PPAR- γ (*retinoid X receptor/peroxisome-proliferator-activated receptor*) i hamuje procesy apoptozy oraz pobudza proliferację i różnicowanie adipocytów.

Przyłączenie inhibitora proteazy HIV do CRBP-1 hamując powstawanie izomeru 9-cis-kwasu retinowego powoduje zaburzenia proliferacji i różnicowania adipocytów w obwodowej tkance tłuszczowej oraz nasilenie apoptozy. W konsekwencji dochodzi do wzrostu rozpadu komórek tłuszczowych, wzmożonego uwalniania lipidów do krwiobiegu oraz zmniejszenia zdolności tkanki tłuszczowej do magazynowania lipidów (2).

Zaburzenia lipogenezy mogą także być spowodowane zahamowaniem degradacji i akumulacją SREBP-1 i SREBP-2 (*sterol regulatory element binding proteins*) w jądrach hepatocytów i komórek tłuszczowych. Gromadzenie SREBP-1 lub SREBP-2 w wątrobie powoduje wzrost biosyntezy kwasów tłuszczowych i cholesterolu, podczas gdy w tkance tłuszczowej prowadzi do lipodystrofii, obniżenia ekspresji leptyny oraz insulinooporności (4,6).

Niezależnie od mechanizmów zakłócających prawidłowy przebieg wewnątrzkomórkowej biosyntezy cholesterolu i kwasów tłuszczowych, wzrost stężenia lipidów w surowicy chorych przyjmujących inhibitory proteazy HIV może być konsekwencją nieprawidłowego metabolizmu lipoprotein. Wykazano hamujący wpływ inhibitorów proteazy HIV na degradację wewnątrzkomórkowej apolipoproteiny B (apo-B), co może powodować wewnątrzkomórkowe jej nagromadzenie prowadząc do nadprodukcji w wątrobie i nadmiernej sekrecji lipoprotein VLDL do krwiobiegu. Izolowany wzrost wewnątrzkomórkowej apo-B nie jest czynnikiem wystarczającym do nadprodukcji VLDL. W tym kontekście synteza kwasów tłuszczowych i cholesterolu wynikająca z wpływu inhibitorów proteazy na SREBP prowadzi nie tylko do stłuszczenia wątroby, ale dostarcza również substratów do syntezy triglicerydów, które w połączeniu z lipoproteinami są uwalniane do krążenia. Działanie inhibitorów proteazy HIV hamujące n-SREBP i degradację apo-III wpływa na syntezę i wydzielanie lipoprotein przez wątrobę (1,4,6).

Rola adiponektyny. Tkanka tłuszczowa aktywnie uczestniczy w przemianach metabolicznych ustroju. Jest coraz częściej postrzegana jako organ dokrewny będący źródłem substancji zwanych adipokinami, cytokin prozapalnych TNF α , Il-6, MCP-1 oraz czynników modyfikujących procesy krzepnięcia i fibrylizacji (PAI-1). Tkanka tłuszczowa odgrywa również ważną rolę jako miejsce metabolizmu hormonów (11-14).

W patogenezie lipodystrofii pewną rolę przypisuje się adiponektynie, która jest hormonem produkowanym przez tkankę tłuszczową. Syntezę i wydzielanie adiponektyny pobudzają insulina i antagoniści receptora PPAR- γ , a hamują TNF- α i agoniści PPAR- γ . Adiponektyna zwiększa insulino-wrażliwość, a poprzez wpływ na oksydację kwasów tłuszczowych, korzystnie wpływa na gospodarkę lipidową. Obniżenie adiponektyny jest jednym z zaburzeń metabolicznych rozpoznawanych u chorych z lipodystrofią (11,12,15).

U osób z lipodystrofią stężenia adiponektyny we krwi są o 50% niższe w porównaniu ze stężeniami tego hormonu u mężczyzn leczonych HAART, ale bez lipodystrofii (10) Niedobór adiponektyny powoduje zmniejszenie wrażliwości na insulinę, podczas gdy lipogeneza pa-

radoksalnie ulega nasileniu w wyniku akumulacji SREBP. Uważa się, że przyczyną obu tych nieprawidłowości mogą być spowodowane przez HAART zaburzenia funkcji protasomów (10,13). W badaniach *in vitro* wykazano, że wpływ inhibitorów proteazy HIV na obniżenie stężenia adiponektyny i mRNA w hodowlach komórek tłuszczowych jest zależny od dawki i rodzaju leku (RTV>IDV>NLV (4,11-13).

Rola cytokin. Jednym z czynników biorących udział w patogenezie zaburzeń metabolicznych jest TNF- α , którego stężenie wzrasta równolegle do odbudowy układu immunologicznego w odpowiedzi na HAART. Powoduje on zahamowanie wychwytu FFA przez komórki tłuszczowe w wyniku supresyjnego wpływu na lipazę liporoteinową oraz stymulację syntetazy triglicerydów w wątrobie. Bierze udział w rozwoju insulinooporności poprzez hamowanie transdukcji sygnału insulinowego w receptorze insulinowym, translokacji GLUT-4 oraz pośrednio poprzez wpływ na wzrost stężenia FFA. Podobnie jak TNF- α również i inne białka wydzielane przez tkankę tłuszczową mogą odgrywać rolę w patogenezie zaburzeń metabolicznych.

W patogenezie lipodystrofii uczestniczą również czynniki zależne od HIV. Między innymi wykazano że Vpr hamuje aktywność PPAR γ , co może mieć wpływ na rozwój insulinooporności i wzrost procesów apoptozy komórek tłuszczowych (16).

Zaburzenia homeostazy glukozy. Poważnym działaniem niepożądanym terapii antyretrowirusowej są zaburzenia homeostazy glukozy. Ocenia się, że u ponad 60% pacjentów stosujących HAART rozwija się upośledzenie tolerancji glukozy lub cukrzyca typu 2 (17-19,22). Insulinooporność często wyprzedza inne zaburzenia metaboliczne (22).

Niektóre inhibitory proteazy HIV wywierają bezpośredni hamujący wpływ na aktywność GLUT-4, jedyne go wewnątrzkomórkowego transportera glukozy, którego przemieszczanie w kierunku błon komórkowych wymaga stymulacji insuliną. Najwyższe stężenie GLUT-4 występuje w mięśniach szkieletowych, mięśniu sercowym, a także w komórkach tłuszczowych. Udział tego mechanizmu w patogenezie lipodystrofii jest niejasny. Natomiast stymulowane inhibitorami proteazy HIV gromadzenie nSREBP i uruchomienie szlaków metabolicznych z udziałem SREBP może prowadzić zarówno do insulinooporności jak i rozwoju cukrzycy (9,17,18).

Pewne znaczenie w rozwoju insulinooporności zależnej od HAART ma hamowanie ekspresji LPR (receptor lipoprotein) odpowiedzialnego za klirens triglicerydów z krwi. Nadmierna produkcja triglicerydów, i utrzymujące się wysokie stężenie FFA w krążeniu trzewnym są czynnikami sprzyjającymi insulinooporności.

Rola nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. W patogenezie lipodystrofii uczestniczą również leki należące do nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Pochodne nukleozydów stają się substratem mitochondrialnej γ -polimerazy DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu wyjaśnia większość działań niepożądanych terapii z udziałem NRTI. Największe powinowactwo do γ -polimerazy DNA wykazują dwudezoksynukleozydy: w kolejności ddC>ddI>d4T. Zmniejszenie produkcji lub mutacje mt-DNA prowadzą do uszkodzenia enzymów łańcucha oddechowego. Zaburzenia funkcjonowania mitochondriów prowadzą do wzrostu stężenia pirogronianu i kwasicy mleczanowej, która jest przyczyną śmierci komórek tłuszczowych (4,21).

Konsekwencje zaburzeń metabolizmu lipidów i glukozy wymagają dalszych obserwacji. Wysokie stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL w połączeniu z otyłością brzuszna i insulinoopornością są uznanymi czynnikami ryzyka miażdżycy

i powikłań naczyniowo-sercowych. Wyniki kontrolowanych badań prospektywnych nie wykazały znaczącego wzrostu śmiertelności z powodu powikłań naczyniowych u chorych stosujących IP. Jednakże w badaniach retrospektywnych wykazano wzrost liczby zawałów mięśnia sercowego wśród pacjentów leczonych IP w porównaniu z okresem, kiedy nie stosowano tej terapii. W badaniach ultrasonograficznych potwierdzono znaczne nasilenie zmian miażdżycowych w tętnicy ramiennej i tętnicach wieńcowych w grupie zakażonych HIV w średnim wieku, leczonych IP. Ponadto podkreśla się znaczenie innych często obecnych czynników ryzyka rozwoju powikłań naczyniowo-sercowych jak np. palenie tytoniu (4,6,10).

PODSUMOWANIE

Wydłużenie życia chorych zakażonych HIV oraz wzrastająca częstość powikłań rozwijających się w wyniku wpływu terapii na procesy metaboliczne zmusza do opracowania strategii ograniczających rangę problemu.

Dotychczas brak przekonujących dowodów wskazujących na odwracalny charakter lipoatrofii, a najczęściej stosowane metody leczenia to zabiegi chirurgii plastycznej. Wykazano korzystny wpływ zmian schematów terapeutycznych polegających na wymianie inhibitora proteazy HIV na NNRTI lub stosowanie terapii złożonej wyłącznie z leków należących do NRTI (4,6,20). Niewielki przyrost podskórnej tkanki tłuszczowej wykazano po wymianie analogów tymidyny na inne NRTI, takie jak abakawir lub tenofowir (4,6).

W leczeniu zaleca się również ograniczenia dietetyczne, wzrost aktywności fizycznej oraz w ostateczności stosowanie leków hipolipemizujących.

W leczeniu hipertriglicydemii, której często towarzyszy niskie stężenie frakcji HDL cholesterolu korzystne jest stosowanie pochodnych fibratów. Skuteczne jest także stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn). Leki te podobnie jak inhibitory proteazy HIV są metabolizowane w układzie cytochromu P450 (CYP3A4), co może prowadzić do niekorzystnych interakcji (4).

A Olczak

METABOLIC DISTURBANCES ASSOCIATED WITH HAART

SUMMARY

HAART changed natural course of infection with HIV, reduced the morbidity and mortality of AIDS patients. The lipodystrophy syndrome is long-term complication of antiretroviral therapy characterized by changes in body fat redistribution changes and metabolic abnormalities: insulin resistance, hyperglycemia, diabetes type 2, hypertriglyceridemia and hyperlipidemia. The pathogenesis is multifactorial due to interplay of viral, host and drug related factors. The HIV protease inhibitors and NRTI may play a pathogenic role. The potential risk factors include treatment with PIs and NTRIs, increasing age, gender and genetic predispositions.

PIŚMIENNICTWO:

1. Carr A, Samaras K, Burton S. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance due to protease inhibitors. *AIDS* 1998;12 F:51-58.
2. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, i in. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351:1881-1883.
3. Chen D, Misra A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4845-4856.
4. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *JAC* 2004;53:10-14.
5. Leow MKS, Addy L, Mantzoros CS. Human immunodeficiency virus/Highly active antiretroviral therapy – associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):1961-1976.
6. Hui DY. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. *Progress in Lipid Research* 2003;14: 81-92.
7. Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, i in. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy; the LipolCoNa Study. *Arch Intern Med* 2002;162:2621-2628.
8. Saint-Marc T, Paritiani M, Poizot-0Martin I. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy; preliminary results of LIPOCO study. *AIDS* 2000;14:37-49.
9. Solomon SS, Usdan LS, Palazzolo MR. Mechanisms involved in tumor necrosis factor- α induction of insulin resistance and its reversal by thiazolidinedione(s). *Am J Med Sci* 2001; 322:75-78.
10. Veny A, Bonjuch A, Romeu J. Cumulative risk for developing protease inhibitor –associated lipodystrophy (PI-AL) in HIV-infected patients. Clinical, immunological and metabolic analysis. *ICCAC San Diego* 1998;Abstract I-92.
11. Kinlaw WB, Marsh B. Adiponectin and HIV-lipodystrophy: taking HAART. *Endocrinology* 2004;145(2):484-486.
12. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548-2556.
13. Mynarcic DC, Combs T, McNurlan MA, i in. Adiponectin and leptin levels in HIV-infected subjects with insulin resistance and body fat redistribution. *J AIDS* 2002;31:5514-520.
14. Addy CL, Gavrilu A, Tsiodras S, i in. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in HIV-infected patients treated with HAART. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:627- 636.
15. Ledru E, Christeff N, Patey O. Alteration of tumor necrosis factor – α T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy; contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000;95:3191-3193.
16. Kino T, Gragerov A, Slobodskaya O. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) accessory protein Vpr induces transcription of the HIV-1 and glucocorticoid-responsive promoters by binding directly to p300/CBP coactivators. *J Virol* 2002;76:9724-9734.
17. Murata H, Hruz PW, Muecler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS* 2002;16:859-863.
18. Murata H, Hruz PW, Muecler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease therapy. *J Biol Chem* 2000;274:20251-20254.
19. Nolte LA, Yarasheski KE, Kawanaka K. The HIV protease inhibitor indinavir decreases insulin and contraction-stimulated glucose transport in skeletal muscle. *Diabetes* 2001;50:1397-1401.
20. Martinez E, Garvia-Viejo MA, i in. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *CID* 2000;31:1266- 1273.

21. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, i in. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitors is a key factor in pathogenesis of antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-1115.
22. Noor M, Lo J, Mulligan K. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001;15:F11-F18.

Otrzymano: 19.06.2007 r.

Adres autora:

dr.med. Anita Olczak

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK

ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz

tel./fax 0-52 325-56-05

e-mail: mpawlowska@cm.umk.pl