

lek. Mariusz Sapuła

**Wpływ zakażenia adenowirusem 36 i innych wybranych czynników na
zespół metaboliczny u osób żyjących z HIV**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Magdalena Suchacz

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

Słowa kluczowe:

HIV, adenowirus 36, ryzyko sercowo-naczyniowe, zespół metaboliczny, terapia antyretrowirusowa

Keywords:

HIV, adenovirus 36, cardiovascular risk, metabolic syndrome, antiretroviral therapy

Badania do pracy doktorskiej zostały zrealizowane w ramach Projektu Młodego Badacza WUM 1M22/1/M/MB/N/20.

SPIS TREŚCI

Wykaz zastosowanych skrótów.....	7
Streszczenie.....	9
Summary.....	10
Wstęp.....	11
1. Zakażenie HIV a ryzyko sercowo-naczyniowe – znaczenie problemu.....	11
2. Zespół metaboliczny u osób żyjących z HIV.....	12
3. Istotne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego nieujęte w definicji zespołu metabolicznego – stan zapalny, palenie papierosów.....	13
4. Terapia antyretrowirusowa a czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.....	14
5. Zakażenia wirusowe a czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.....	17
Cele pracy.....	19
Materiał i metody.....	20
Wyniki.....	21
Dyskusja.....	27
Wnioski.....	30
Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską oraz kopie opublikowanych prac.....	31
Piśmiennictwo rozprawy doktorskiej.....	52
Opinia komisji bioetycznej.....	62
Oświadczenia współautorów publikacji.....	63

SPIS TABEL

Tabela 1. Dane kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych oraz poziomy markerów stanu zapalnego w zależności od statusu serologicznego Adv36 – analiza jednoczynnikowa.....	22
Tabela 2. Analiza wieloczynnikowa wartości pomiarów antropometrycznych w zależności od statusu serologicznego Adv36.....	24
Tabela 3. Analiza wieloczynnikowa wartości czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w zależności od statusu serologicznego Adv36.....	25
Tabela 4. Analiza wieloczynnikowa zależności między przyjmowaniem terapii hipotensyjnej, hipolipemizującej lub hipoglikemizującej a statusem serologicznym Adv36.....	26

Wykaz zastosowanych skrótów

Adv2, Adv5, Adv36 – adenovirus 2, 5, 36; adenowirus 2, 5, 36

AIDS – acquired immune deficiency syndrome; zespół nabytych niedoborów odporności

ARV – antiretroviral; antyretrowirusowy

BMI – body mass indeks; wskaźnik masy ciała

CCR5 – C-C motif chemokine receptor 5; receptor 5 chemokin z motywem C-C

CD – cluster of differentiation; kompleks różnicowania

CMV – cytomegalovirus; cytomegalowirus

CRP – C-reactive protein; białko C-reaktywne

CXCR4 – C-X-C motif chemokine receptor 4; receptor 4 chemokin z motywem C-X-C

DAA – direct-acting antivirals; bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe

D:A:D – Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group

E4orf1 – early region 4 open reading frame 1; otwarta ramka odczytu 1 wczesnego regionu 4

GLUT1, GLUT 4 – glucose transporter 1, 4; transporter glukozy 1, 4

HBV – hepatitis B virus; wirus zapalenia wątroby typu B

HCV – hepatitis C virus; wirus zapalenia wątroby typu C

HDL – high-density lipoprotein; lipoproteina o wysokiej gęstości

HIV – human immunodeficiency virus; ludzki wirus niedoboru odporności

HOMA-IR – homeostatic model assessment – insulin resistance; ocena modelu homeostazy - insulinooporność

hsCRP – high-sensitivity C-reactive protein; białko C-reaktywne wysokiej czułości

HSV-1 – herpes simplex virus 1; wirus opryszczki typu 1

IGF-1 – insulin-like growth factor 1; insulinopodobny czynnik wzrostu

IL-1beta, IL-6 – interleukin-1 beta, interleukin-6; interleukina 1 beta, interleukina 6

INSTIs – integrase strand transfer inhibitors; inhibitory integrazy

LDL – low-density lipoprotein; lipoproteina o niskiej gęstości

MCP-1 – monocyte chemoattractant protein 1; białko chemotaktyczne monocytów 1

MSM – men who have sex with men; mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami

NNRTIs – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy

NRTIs – nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors; nukleoz(t)ydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy

PBMC – peripheral blood mononuclear cells; komórki jednojądrzaste krwi obwodowej

PIs – protease inhibitors; inhibitory proteazy

PPAR-gamma – peroxisome proliferators-activated receptors gamma; receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów gamma

QALYs – quality-adjusted life years; lata życia skorygowane o jakość

RNA – ribonucleic acid; kwas rybonukleinowy

TAF – tenofovir alafenamide fumarate; fumaran alafenamidu tenofowiru

TNF – tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworów

Streszczenie

Dzięki postępom w terapii antyretrowirusowej (ARV) osiągniętym w ostatnich trzech dekadach, osoby żyjące z HIV mogą obecnie cieszyć się długością życia zbliżoną do populacji HIV-ujemnej. W efekcie, choroby oportunistyczne w przebiegu zespołu nabytego niedoboru odporności (ang. acquired immune deficiency syndrome, AIDS) mają coraz mniejsze znaczenie jako przyczyny zgonu wśród osób żyjących z HIV, a ich miejsce zajmują choroby układu sercowo-naczyniowego i choroby nowotworowe niedefiniujące AIDS, tak jak w populacji ogólnej.

Celem pracy doktorskiej było określenie zależności między obecnością wykładników serologicznych przebytego zakażenia adenowirusem 36 (Adv36) a komponentami zespołu metabolicznego oraz wykładnikami stanu zapalnego związanymi z ryzykiem sercowo-naczyniowym u dorosłych osób żyjących z HIV na skutecznej terapii antyretrowirusowej.

Do badania zrekrutowano 91 osób żyjących z HIV, z czego 92,3% stanowili mężczyźni. Przeciwciała przeciwko Adv36 wykryto u 26,4% przebadanych osób.

Obecność przeciwciał przeciwko Adv36 wiązała się z mniejszym obwodem w talii i mniejszym stosunkiem talii do bioder jedynie w analizie jednoczynnikowej, ale już nie w analizie wieloczynnikowej. Odsetek osób na leczeniu hipolipemizującym był mniejszy wśród osób z wykrywalnymi przeciwciałami przeciwko Adv36, a efekt ten utrzymywał się również w analizie wieloczynnikowej. Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupą Adv36-serododatnią a grupą Adv36-seroujemną w zakresie innych parametrów związanych z zespołem metabolicznym oraz w zbadanych parametrach stanu zapalnego (białko C-reaktywne wysokiej czułości, rezystyną oraz kalprotektyną w surowicy krwi).

Wnioskiem z niniejszej pracy doktorskiej jest twierdzenie, iż obecność przeciwciał Adv36 wiąże się z mniejszą częstością dyslipidemii u osób żyjących z HIV, ale samo zakażenie Adv36 nie wzbudza przewlekłej aktywacji zapalnej u osób żyjących z HIV.

Jako uzupełnienie niniejszej pracy doktorskiej dokonano również przeglądu literatury na temat wpływu leków antyretrowirusowych na składowe zespołu metabolicznego.

Summary

Title: The impact of adenovirus 36 infection and other selected factors on the metabolic syndrome in people living with HIV

Owing to advances in antiretroviral therapy (ARV) in the last three decades, people living with HIV are privy to a life expectancy similar to that of their HIV-negative counterparts. Consequently, opportunistic diseases related to the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) are losing their significance as causes of mortality in this population and are replaced with cardiovascular disease and non-AIDS-defining malignancies, similarly as in the general populations.

The aim of this doctoral dissertation was to determine the association of serological markers of past adenovirus 36 (Adv36) infection with the components of the metabolic syndrome and the levels of inflammatory markers associated with cardiovascular risk in people living with HIV on suppressive ARV therapy.

91 participants living with HIV were included in the study, 92,3% were male.

Anti-Adv36 antibodies were detected in 26,4% of the studied sample.

The presence of anti-Adv36 antibodies was associated with a smaller waist circumference and a smaller waist-to-hip ratio in the univariate analysis, but not in the multivariate analysis. The percentage of patients on lipid-lowering treatment was smaller in participants with detectable anti-Adv36 antibodies both in the univariate, as well as in the multivariate analysis. No significant differences were observed between Adv36-seropositive and Adv36-seronegative participants in regards to other measured components of the metabolic syndrome and in regards to the measured levels of inflammatory markers in the serum (high-sensitivity C-reactive protein, resistin, calprotectin).

In conclusion, the presence the anti-Adv36 antibodies is associated with a lower prevalence of dyslipidemia in people living with HIV, but Adv36 infection does not promote a pro-inflammatory state.

As an supplement to the discussion on cardiovascular risk in people living with HIV, a review of the literature on the topic of the impact of ARV therapy on the components of the metabolic syndrome was conducted.

Wstęp

1. Zakażenie HIV a ryzyko sercowo-naczyniowe – znaczenie problemu

Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*, HIV) to retrovirus zakażający komórki, które na powierzchni prezentują cząsteczkę CD4 oraz jednocześnie jeden z dwóch receptorów cytokinowych - CXCR4 lub CCR5. Komórkami najczęściej zakażanymi przez HIV są limfocyty T CD4+. Wtórnie do ich uszkodzenia dochodzi do pogłębiającego się z czasem upośledzenia układu odporności oraz rozwoju przewlekłego stanu zapalnego. Prowadzi to do obniżenia możliwości obrony organizmu przed chorobami infekcyjnymi, zwiększenia ryzyka nowotworzenia oraz przyspieszenia rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego[1].

Wg danych z końca roku 2022, na świecie żyje około 39,0 milionów ludzi zakażonych HIV[2], z czego około 766 tysięcy na terenie Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego[3]. W Polsce, do końca roku 2022, rozpoznano 30,0 tys. zakażeń HIV[4], a ponad 18 tys. osób jest objętych leczeniem antyretrowirusowym[5].

Dzięki postępom w terapii antyretrowirusowej (ARV) osiągniętym w ostatnich trzech dekadach, osoby żyjące z HIV mogą obecnie cieszyć się długością życia zbliżoną do populacji HIV-ujemnej. Szacuje się, że różnica przewidywanej długości życia między tymi dwoma grupami nie przekracza 5-10 lat[6]. W efekcie, choroby oportunistyczne w przebiegu zespołu nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immune deficiency syndrome*, AIDS) mają coraz mniejsze znaczenie jako przyczyny zgonu wśród osób żyjących z HIV, a ich miejsce zajmują choroby układu sercowo-naczyniowego i choroby nowotworowe niedefiniujące AIDS, tak jak w populacji ogólnej[7, 8]. Co więcej, samo zakażenie HIV jest uważane za niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, m.in. przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego[9].

Osoby żyjące z HIV mają 2,16-razy większe ryzyko sercowo-naczyniowe niż osoby HIV-ujemne[10], w tym 1,60-razy większe ryzyko zawału serca, 1,20-razy większe ryzyko choroby wieńcowej, 1,27-razy większe ryzyko niedokrwienego udaru mózgu oraz 2,20-razy większe ryzyko krwotocznego udaru mózgu [11]. W samym roku 2015, w skali światowej, wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego związany z zakażeniem HIV był odpowiedzialny za utratę aż 2,5 miliona lat życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life years*, QALYs) [10].

2. Zespół metaboliczny u osób żyjących z HIV

W celu wyodrębnienia pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stworzono pojęcie zespołu metabolicznego, który jest zbiorem współwystępujących zaburzeń, będących jednocześnie modyfikowalnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego takimi jak: otyłość brzuszna, dyslipidemia, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze[12].

Najczęściej stosowaną definicją zespołu metabolicznego jest ta autorstwa Alberti i współ. [13], wg której zespół metaboliczny charakteryzuje współwystępowanie co najmniej 3 z 5 następujących cech: (1) zwiększony obwód brzucha w stosunku do norm określonych dla danej populacji; (2) triglicerydy w osoczu $\geq 150\text{mg/dl}$ ($\geq 1,7\text{mmol/l}$) lub stosowanie leczenia obniżającego triglicerydy; (3) cholesterol HDL w osoczu $< 40\text{mg/dl}$ ($< 1,0\text{mmol/l}$) u mężczyzn, $< 50\text{mg/dl}$ ($< 1,3\text{mmol/l}$) u kobiet lub stosowanie leczenia podwyższającego cholesterol HDL w osoczu; (4) ciśnienie skurczowe $\geq 130\text{mmHg}$ lub rozkurczowe $\geq 85\text{mmHg}$ lub stosowanie leczenia hipotensyjnego; (5) glikemia na czczo $\geq 100\text{mg/dl}$ lub stosowanie leczenia hipoglikemizującego.

Częstość występowania zespołu metabolicznego wśród osób żyjących z HIV ocenia się na 16,7%-31,3% w zależności od zastosowanej definicji zespołu metabolicznego[14]. W metaanalizie Nguyen i współ. z 2018 roku czynnikami ryzyka wystąpienia tego zespołu w tej grupie był: starszy wiek, płeć żeńska, dłuższy czas od wykrycia zakażenia HIV, niższa liczba limfocytów CD4+, stosowanie terapii ARV. W metaanalizie tej nie udało się odpowiedzieć jednoznacznie na pytanie, czy częstość występowania zespołu metabolicznego u osób żyjących z HIV wzrosła w latach 1998-2015[14].

Oszacowano, że nadwaga dotyczy 20-46%, a otyłość 7,2-28% światowej populacji osób żyjących z HIV[15–19]. W wielośrodkowym badaniu na populacji polskiej nadwaga dotyczyła 24% kobiet i 29% mężczyzn, a otyłość 6% kobiet i 9% mężczyzn żyjących z HIV [20]. Obecnie większy odsetek osób żyjących z HIV na skutecznej terapii ARV ma otyłość i nadwagę niż niedowagę[15–18, 20]. Jednocześnie, odsetek osób żyjących z HIV z nadwagą i otyłością stale rośnie [18, 19], podobnie jak w populacji ogólnej[21].

Podobnie jak wśród osób niezakażonych HIV, również wśród osób żyjących z HIV opisano wiele czynników predysponujących do rozwoju dyslipidemii. Poza uniwersalnymi, takimi jak wiek, płeć, predyspozycje genetyczne, dieta czy styl życia, ważną rolę odgrywa również samo zakażenie HIV oraz leki stosowane w jego leczeniu. Zakażenie HIV, nawet skutecznie leczone antyretrowirusowo, jest związane z przewlekłą aktywacją układu odpornościowego, co może prowadzić do proaterogennego profilu lipidowego w osoczu krwi, charakteryzującego się obniżonym poziomem cholesterolu całkowitego i frakcji lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang.

high-density lipoprotein, HDL), podwyższonym poziomem frakcji lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein, LDL) i triglicerydów, jak również i innymi zmianami w składzie lipidowym i ich funkcji[22–24].

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u osób żyjących z HIV zależy od wieku: 18,6% osób w wieku poniżej 40 lat, 25,2 % osób w wieku 40-49 lat i aż 40,3% osób w wieku powyżej 50 lat ma zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze[25]. W badaniu polskiej populacji osób żyjących z HIV z roku 2017 częstość występowania nadciśnienia tętniczego wynosiła 28%[20]. Xu i współ. w metaanalizie z 2017 roku nie znaleźli dowodów na to, żeby częstość występowania nadciśnienia tętniczego różniła się w badaniach przed i po 2010 rokiem[25]. Sam wpływ zakażenia HIV na ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego nie został dotychczas wyjaśniony. Metaanaliza Davis i współ.[26] porównująca populacje HIV-dodatnie z populacjami HIV-ujemnymi przyniosła sprzeczne wyniki: nadciśnienie tętnicze było 1,12-razy częstsze u osób żyjących z HIV niż u osób HIV ujemnych w badaniach z Ameryki Północnej, 0,75-razy rzadsze w badaniach z Afryki i 0,77-razy rzadsze w badaniach z Azji, a w badaniach z Europy nie stwierdzono różnicy pomiędzy osobami żyjącymi z HIV i osobami HIV-ujemnymi.

Odsetek osób z cukrzycą wśród żyjących z HIV szacuje się na 4-10%. Brak jest dowodów na większe ryzyko rozwoju cukrzycy u osób żyjących z HIV w porównaniu do osób HIV-ujemnych, choć zapadalność na cukrzycę wydaje się zwiększać, analogicznie do trendu obserwowanego w populacji ogólnej[27–31].

3. Istotne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego nieujęte w definicji zespołu metabolicznego – stan zapalny, palenie papierosów

Udowodniono, że przewlekły stan zapalny jest jednym z ważniejszych patomechanizmów odpowiedzialnych za podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe, zarówno w populacji osób HIV ujemnych, np. chorujących na choroby reumatologiczne[32], jak i żyjących z HIV[33–35].

Do znanych surowiczych markerów przewlekłego stanu zapalnego związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym zalicza się m.in.: hsCRP (stężenie CRP w surowicy w dolnych zakresach wartości określane jako CRP o wysokiej czułości, ang. high sensitivity CRP), rezystynę i kalprotektynę. CRP jest białkiem należącym do pentraksyn, wydzielanym głównie przez wątrobę w odpowiedzi na prozapalne cytokiny, takie jak IL-6, IL-1beta czy TNF[36]. CRP jest również syntetyzowane w neuronach, blaszkach miażdżycowych, monocytach i limfocytach, ale nie wydaje się aby te źródła miały wpływ na surowicze stężenie tego białka[37]. Rezystyna jest białkiem

wydzielanym w odpowiedzi na stan zapalny przede wszystkim przez obwodowe jędnójdrzaste komórki krwi (ang. peripheral-blood mononuclear cells, PBMC), makrofagi i komórki obecne w szpiku kostnym, choć inne tkanki, np. tkanka tłuszczowa również są zaangażowane w jej produkcję[38]. Kalprotektyna jest heterodimerem złożonym z podjednostki S100A8 i podjednostki S100A9, wydzielanym głównie przez neutrofile, monocyty i młode formy makrofagów. Ma ona plejotropowe działanie, w tym uczestniczy w nasilaniu stanu zapalnego i wywoływaniu dysfunkcji śródbłónka[39]. Wykazano, że stężenie CRP oraz stężenie rezystyny korelują z ryzykiem zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych, natomiast stężenie kalprotektyny w surowicy krwi koreluje z ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego[36, 40, 41].

Palenie papierosów jest znanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej i w populacji osób żyjących z HIV. Jednak wśród osób zakażonych HIV jest ono znamienne częstsze. W Polsce, według danych z 2019 roku, odsetek osób palących papierosy wśród populacji ogólnej wynosił jedynie 20%, w porównaniu do około 44-55% osób żyjących z HIV[20, 42]. Globalnie, 36% osób żyjących z HIV pali papierosy, z czego najwięcej w Europie, Ameryce Północnej i środkowej Azji (43-45%), a najmniej w Afryce (4-10%), z wyjątkiem północnej części Afryki (33%)[43]. Przekłada się to na fakt, iż osoby żyjące z HIV palą papierosy 1,64-razy częściej niż osoby HIV-ujemne[44]. Przyczyny tego zjawiska do dzisiaj nie zostały w wystarczającym stopniu wyjaśnione, ale rozbieżność ta przyczynia się do różnicy między średnią długością osób żyjących z HIV i osób HIV-ujemnych[45].

4. Terapia antyretrowirusowa a czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Wzrost masy ciała po rozpoczęciu terapii ARV jest zjawiskiem częstym. W wielu przypadkach wcześniejsza utrata masy ciała jest objawem postępującego zakażenia HIV albo rozwoju chorób oportunistycznych w przebiegu AIDS (np. gruźlicy, chłoniaka), a następczy wzrost masy ciała po włączeniu terapii antyretrowirusowej może być wyrazem zdrowienia organizmu (ang. return-to-health effect). Z drugiej strony, wiadomo, że również niektóre osoby z krótko trwającym zakażeniem HIV oraz nie mające chorób oportunistycznych zwiększają swoją masę ciała po włączeniu terapii ARV[16, 46–48].

W badaniach wśród osób nieleczonych jak i leczonych ARV wykazano że poszczególne grupy leków ARV różnią się znacząco w zakresie wpływu na masę ciała. Zarówno w badaniach kohortowych, jak i w badaniach klinicznych użycie inhibitorów integrazy (ang. integrase strand transfer inhibitors, INSTIs) wiązało się z większym ryzykiem wzrostu masy ciała w porównaniu do nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs) oraz większym lub podobnym ryzykiem wzrostu masy ciała jak użycie

inhibitorów proteazy (ang. protease inhibitors, PIs)[47, 49–53]. Analizując poszczególne INSTIs, dolutegrawir i biktegrawir jest związany z największym wzrostem masy ciała, natomiast raltegrawir i elwitegrawir wzmocniony kobicystatem wiąże się z niewiele większym lub podobnym wzrostem masy ciała jak PIs czy NNRTIs[47, 49–51].

PIs zostały powiązane z większym wzrostem masy ciała niż NNRTIs oraz podobnym lub mniejszym przyrostem masy ciała niż INSTIs[47, 50]. Spośród PIs, obecnie wg polskich rekomendacji, preferowane jest użycie darunawiru wzmocnianego rytonawirem lub kobicystatem[54]. Użycie darunawiru z rytonawirem powiązane z mniejszym wzrostem masy ciała niż raltegrawiru[50] i podobnym wzrostem masy ciała jak przy użyciu dorawiryny[55].

Skojarzona terapia ARV zawierająca efawirenz wiązała się z **z** mniejszym wzrostem masy ciała niż zastosowanie ryłpiwiryny[49] czy dorawiryny[55]. Dorawirynę porównywano również z darunavirem wzmocnianym rytonawirem, nie stwierdzając różnic w zakresie wzrostu masy ciała po rozpoczęciu terapii ARV[55].

Spośród nukleoz(t)ydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) największe ryzyko wzrostu masy ciała wiąże się z użyciem alafenamidu tenofowiru (ang. tenofovir alafenamide fumarate, TAF)[49, 51, 53, 56].

Relatywnie mniej wiadomo na temat wpływu na masę ciała iniekcyjnej terapii długodziałającej z użyciem kabotegrawiru i ryłpiwiryny. W badaniach ATLAS i FLAIR obserwowano podobną zmianę masy ciała po 48 tygodniach w ramionach otrzymujących iniekcyjną terapię długodziałającą (średnio +2,35 kg) i w ramionach kontynuujących dotychczas stosowaną terapię doustną (średnio +1,17 kg)[57]. Podobnie w badaniu SOLAR nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie zmian masy ciała po 12 miesiącach między pacjentami otrzymującymi iniekcyjną terapię iniekcyjną a terapię doustną zawierającą biktegrawir, TAF i emtrycytabinę[58].

Dobór terapii antyretrowirusowej ma również istotny wpływ na osoczowe stężenia frakcji lipidowych. W badaniach prospektywnych PIs oraz efawirenz wydają się mieć największy wpływ na zmianę profilu lipidowego osocza na bardziej aterogenny, natomiast ryłpiwiryna wiąże się z najmniejszym ryzykiem dyslipidemii. Spośród INSTIs dolutegrawir wiąże się z mniejszym ryzykiem dyslipidemii w stosunku do elwitegrawiru wzmocnianego kobicystatem lub raltegrawiru[59]. W badaniach klinicznych terapia ARV oparta na dorawirynie korzystniej wpływała na profil lipidowy niż terapie oparte na darunawirze lub efawirenz[60, 61]. Zmiana terapii z dizoproksyłu tenofowiru na alafenamid tenofowiru wiąże się ze wzrostem stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu oraz frakcji HDL cholesterolu[62, 63], a zmiany te są odwracalne przy powrocie do stosowania dizoproksyłu tenofowiru[64].

Relatywnie mniej wiadomo na temat wpływu poszczególnych składników terapii ARV na wartości ciśnienia tętniczego. Wykazano, że osoby żyjące z HIV będące na skutecznej terapii ARV mają skurczowe ciśnienie tętnicze wyższe o 4,5 mmHg, a rozkurczowe ciśnienie tętnicze wyższe o 3,2 mmHg od osób żyjących z HIV nie będących na terapii ARV. Przekłada się to na 1,68-razy większe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób stosujących terapię ARV w stosunku do osób żyjących z HIV przed rozpoczęciem terapii ARV[65]. Niestety, nie udało się ustalić czy różnice te należy przypisać negatywnemu wpływowi terapii ARV na wzrost wartości ciśnienia tętniczego, czy może jest to wyraz zjawiska analogicznego do "zdrowienia organizmu" opisywanego przy wzroście masy ciała po rozpoczęciu leczenia ARV.

W dwóch dużych badaniach obserwacyjnych powiązано użycie zydowudyny ze zwiększonymi wartościami ciśnienia tętniczego[66, 67], czego nie udało się potwierdzić w kolejnych badaniach[68], a w jednym z nich uzyskano odwrotne wyniki[69]. W badaniu eksperymentalnym na modelu szczurzym stosowanie zydowudyny zwiększało ciśnienie tętnicze, powodowało przerost mięśniówki naczyń oraz modyfikowało jej reaktywność. Badania tego nie powtórzono z użyciem innych leków ARV, stąd autorzy nie mieli możliwości stwierdzenia, czy zaobserwowany efekt jest specyficzny tylko dla zydowudyny, czy też dla innych leków ARV jako grupy[70].

W jednym z badań obserwacyjnych na populacji afrykańskiej stwierdzono istotnie niższe rozkurczowe ciśnienie tętnicze u osób stosujących PIs, jak również niższe skurczowe ciśnienie tętnicze, choć ta druga różnica nie osiągnęła istotności statystycznej[71]. Ciekawą obserwacją w tym kontekście są wyniki badania modelującego *in silico* interakcję darunawiru z reniną, według których darunawir oddziałuje hamująco na reninę[72]. Może to być istotne w kontekście znaczenia układu renina-angiotensyna-aldosteron w patogenezie rozwoju nadciśnienia w szczególności u osób żyjących z HIV[73].

Przeglądy systematyczne i metaanalizy próbujące odpowiedzieć na pytanie, czy stosowanie terapii antyretrowirusowej zwiększa ryzyko cukrzycy przyniosły niejednoznaczne wyniki[74–77]. Soepnel i współ. w swojej metaanalizie skoncentrowali się na ryzyku cukrzycy wśród kobiet ciężarnych i zwrócili uwagę na potencjalną rolę PIs w zwiększaniu jej ryzyka. Jednak wyniki tej metaanalizy nie pozwalają na jednoznaczne wyciągnięcie wniosków: w analizie badań, które stosowały kryteria rozpoznania cukrzycy ciążowej National Diabetes Data Group ekspozycja na PIs zwiększała ryzyko cukrzycy ciążowej, natomiast w analizie tych badań, które stosowały kryteria Carpentera i Coustana takiej zależności nie zaobserwowano. W badaniach, w których stosowano głównie PIs pierwszej generacji (takie jak indynawir), ekspozycja na PIs wiązała się z większym

ryzykiem cukrzycy ciężkowej. Aktualnie w leczeniu ARV stosuje się PIs drugiej generacji (najczęściej darunawir), więc wyniki te są trudne do przełożenia na obecną praktykę kliniczną[78].

Analiza wpływu poszczególnych elementów terapii antyretrowirusowej na komponenty zespołu metabolicznego została przedstawiona w pracy przeglądowej będącej częścią cyklu publikacji, stanowiącego niniejszą rozprawę doktorską[79].

5. Zakażenia wirusowe a czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Udowodniono, że zakażenie niektórymi wirusami może mieć związek ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Dobrze poznanym przykładem takiego wirusa u ludzi jest wirus zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus, HCV). Został on powiązany nie tylko ze stłuszczeniem wątroby, ale i z insulinoopornością, cukrzycą typu drugiego oraz przyspieszonym rozwojem blaszek miażdżycowych. Co więcej, wyleczenie HCV bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi (ang. direct-acting antivirals, DAA) zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe[80]. Według niektórych wyliczeń, z powodu chorób sercowo-naczyniowych związanych z HCV globalna populacja traci co roku aż 1,5 miliona lat życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life years*, QALYs)[81]. Wykazano, że osoby żyjące z HIV są 6-krotnie częściej zakażone HCV niż osoby HIV-ujemne[82]. Jednak wpływ przewlekłego zakażenia HCV na ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie jest niejasny. W badaniu kohortowym Gillis et al. na populacji pacjentów kanadyjskich zaobserwowano, że ryzyko choroby sercowo-naczyniowej było 1,44-razy większe wśród osób z ko-infekcją HCV, ale wynik ten był jedynie bliski istotności statystycznej ($p=0,07$)[83]. Z kolei w kohorcie D:A:D nie znaleziono związku między zakażeniem HCV a ryzykiem zawału serca[84].

Częstą ko-infekcją w przebiegu zakażenia HIV jest również zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus, HBV), choć ani w populacji ogólnej, ani wśród osób żyjących z HIV nie powiązано zakażenia HBV ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego[83–85].

Istnieją liczne inne wirusy z podejrzanym lub potwierdzonym związkiem z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, m.in.: adenowirus 5, adenowirus 36 (Adv36), cytomegalowirus, wirus opryszki pospolitej, bakteriofagi jelitowe[86].

U zwierząt laboratoryjnych, w tym kur, gryzoni i naczelnych, zakażenie Adv36 wywołuje rozrost tkanki tłuszczowej, przy paradoksalnym zmniejszeniu triglicerydemii, zmniejszeniu cholesterolemii i zwiększeniu insulinooporności[87–89]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach na liniach tkankowych[18, 19]. Przykładowo, zakażenie ludzkich preadipocytów przez Adv36 powodowało ich różnicowanie do adipocytów, kumulację tłuszczów w komórce oraz zwiększenie

poziomu dehydrogenazy glicero-3-fosforanowej, czego nie zaobserwowano przy zakażeniu adenowirusem 2[90]. W większości badań obserwacyjnych w populacjach ludzkich seroprewalencja Adv36 była większa u osób otyłych niż u osób o prawidłowej masie ciała [91]. Dane dotyczące związku między insulinowrażliwością i profilem lipidowym w osoczu krwi a seropozytywnością Adv36 są niejednoznaczne[92].

Patofizjologia zakażenia Adv36 jest słabo poznana. Wydaje się, że zakażenie Adv36 stymuluje proces zapalny poprzez receptory *toll-like*, powodując napływ makrofagów, głównie subpopulacji M1, do tkanki tłuszczowej, zwiększając wytwarzanie IGF-1 przez makrofagi. W konsekwencji dochodzi do angiogenezy w tkance tłuszczowej, a następnie do zwiększenia masy tkanki tłuszczowej. Zwiększa się również ekspresja transporterów glukozy na powierzchni adipocytów, co skutkuje zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi. Inne istotne zmiany, które wydaje się indukować zakażenie Adv36 to: promowanie różnicowania do adipocytów poprzez stymulację receptora PPAR-gamma; stymulacja szlaku syntetazy kwasów tłuszczowych; stymulacja transportu tłuszczów do adipocytów przez lipazę lipoproteinową; wzrost transportu dokomórkowego glukozy przez transportery GLUT1 i GLUT4[93, 94].

Wydaje się, że produkt białkowy genu wirusowego E4orf1 (ang. early gene 4 open reading frame 1) jest szczególnie istotny dla przebiegu zakażenia Adv36. Białko to stymuluje dokomórkowy transport glukozy przez transportery GLUT1 i GLUT4, zmniejszając stężenie glukozy we krwi, a przez to zwiększając dostępność glukozy do szlaku lipogenezy[94]. Indukowana w tkance tłuszczowej u transgenicznych myszy ekspresja białka E4orf1 poprawia kontrolę glikemii przy jednoczesnym zmniejszeniu insulinemii, zmniejsza ryzyko stłuszczenia i włóknienia wątroby, zmniejsza gromadzenie się tłuszczu w nerkach[95, 96].

W badaniach określających częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciwko Adv36 uzyskiwano bardzo szeroki zakres wyników (od 5% do 49%), ale ich obecność była stwierdzana we wszystkich badanych populacjach[91]. Dokładne znaczenie zakażenia Adv36 w epidemiologii chorób sercowo-naczyniowych nie zostało dotychczas ustalone. Potencjalnymi korzyściami z takich danych byłaby wiedza, czy markery zakażenia Adv36 mogą być pomocne przy stratyfikowaniu pacjentów ze względu na ryzyko sercowo-naczyniowe, czy Adv36 jest potencjalnym kandydatem dla szczepionek zmniejszających ryzyko otyłości oraz czy substancje imitujące działanie białka E4orf1 są potencjalnymi kandydatami dla leków przeciwcukrzycowych lub hipolipemizujących. Brakuje również danych na temat zakażenia Adv36 w grupach specjalnych, w tym wśród osób z niedoborami odporności. Nic również nie wiadomo na temat zależności między seropozytywnością Adv36 a komponentami zespołu metabolicznego u osób żyjących z HIV oraz potencjalnego wpływu zakażenia Adv36 na surowicze wykładniki stanu zapalnego.

Cele pracy

Cele pracy obejmowały:

- określenie zależności między zakażeniem adenowirusem 36 (Adv36) a klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (otyłość, proaterogeny profil lipidowy surowicy krwi, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze) u osób żyjących z HIV;
- określenie zależności między zakażeniem adenowirusem 36 (Adv36) a wybranymi wskaźnikami stanu zapalnego w surowicy krwi (hsCRP, kalprotektyna, rezystyna) u osób żyjących z HIV;
- podsumowanie, za pomocą przeglądu literatury, wiedzy dotyczącej wpływu poszczególnych składników terapii antytretrowirusowej na klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (otyłość, proaterogeny profil lipidowy surowicy krwi, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze) u osób żyjących z HIV.

Materiał i metody

Aby określić zależność między zakażeniem adenowirusem 36 (Adv36) a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wybranymi czynnikami stanu zapalnego u osób żyjących z HIV przeprowadzono badanie przekrojowe.

Kryteriami włączenia do badania były:

- osoby > 18 r.ż. żyjące z HIV
- skuteczna terapia antyretrowirusowa od co najmniej 6 miesięcy (tj. z HIV RNA w osoczu krwi <50 cc/ml)
- brak obecnej choroby oportunistycznej w przebiegu HIV/AIDS
- brak obecnej choroby zakaźnej, nowotworowej lub autoimmunologicznej mogącej w istotny sposób wpływać na oznaczenia wykonywane podczas badania
- wyrażenie zgody na udział w badaniu.

Do badania zrekrutowano 91 pacjentów, u których oznaczono:

- parametry antropometryczne (BMI, obwód w talii, obwód bioder)
- parametry związane z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (ciśnienie tętnicze, glikemia na czczo, cholesterol LDL, cholesterol HDL, triglicerydy)
- wybrane wskaźniki stanu zapalnego w surowicy krwi (hsCRP, rezystyna, kalprotektyna)
- obecność przeciwciał przeciwko adenowirusowi 36.

Następnie metodami statystyki opisowej i inferencyjnej porównano grupę pacjentów Adv36-serododatnią z grupą Adv36-seronegatywną w zakresie ww. oznaczeń.

Do analizy użyto testu chi kwadrat, testu dokładnego Fishera oraz testu t Studenta w analizie jednoczynnikowej, aby porównać jakościowe i ilościowe zmienne między grupami. Następnie przeprowadzono analizę wieloczynnikową, używając modele regresji wielorakiej oraz regresji logistycznej. Do kalkulacji użyto oprogramowanie statystycznej analizy „R”, wersja 4.1.3.

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską. Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (kod protokołu KB/97/2021, data akceptacji 2 czerwca 2021r.).

Dokonano również przeglądu literatury oceniającego wpływ terapii antyretrowirusowej na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego ujęte w pojęcie zespołu metabolicznego wg Alberti i współl. [13], tj.: otyłość, proaterogeny profil lipidowy surowicy krwi, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze.

Wyniki

Do badania zrekrutowano 91 osób zakażonych HIV, z czego 92,3% stanowili mężczyźni. Średnia wieku wyniosła 44 lata. Przeciwciała przeciwko Adv36 wykryto u 26,4% przebadanych osób.

Obecność przeciwciał przeciwko Adv36 wiązała się z mniejszym obwodem w talii i mniejszym stosunkiem talii do bioder, choć zależność ta była obecna jedynie w analizie jednoczynnikowej (obwód w talii Adv36(+) 89,6cm ± 7,7cm, Adv36(-) 95,5cm ± 11,7cm, p = 0,024; stosunek talii do bioder Adv36(+) 0,88 ± 0,06, Adv36(-) 0,92 ± 0,09, p = 0,014), ale już nie w analizie wieloczynnikowej (p>0,05).

Odsetek osób na leczeniu hipolipemizującym był mniejszy wśród osób z wykrywalnymi przeciwciałami przeciwko Adv36 (odsetek osób przyjmujących leczenie hipolipemizujące Adv36(+) 12,5%, Adv36(-) 34,3%, p = 0,042), a efekt ten utrzymywał się również w analizie wieloczynnikowej (iloraz szans przyjmowania leczenia hipolipemizującego Adv36(+) vs. Adv36(-) OR = 0,23, 95%-owy przedział ufności 95%CI = 0,04-0,91).

Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupą Adv36-serododatnią a grupą Adv36-seroujemną w zakresie innych parametrów związanych z zespołem metabolicznym (w tym m.in.: BMI, ciśnieniem tętniczym, glikemią na czczo, cholesterolem całkowitym oraz frakcjami LDL i HDL, triglicerydemia, odsetkiem pacjentów na terapii hipotensyjnej) oraz w parametrach stanu zapalnego (hsCRP, rezystyną oraz kalprotektyną w surowicy krwi). Ze względu na zbyt małą ilość pacjentów na leczeniu hipoglikemizującym nie uwzględniono tego parametru w analizie wieloczynnikowej, a w analizie jednoczynnikowej nie zaobserwowano istotnych różnic w tym zakresie między grupą Adv36(+) a grupą Adv36(-).Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach 1-4.

Tabela 1. Dane kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych oraz poziomy markerów stanu zapalnego w zależności od statusu serologicznego Adv36 – analiza jednoczynnikowa¹.

Zmienna	Wszyscy uczestnicy	Uczestnicy Adv36(+)	Uczestnicy Adv36(-)	p
Odsetek uczestników	100%	26,4%	73,6%	-
Wiek [lata]	44,0 ± 11,6	40,6 ± 11,0	45,3 ± 11,6	0,089
Płeć męska	92,3%	95,8%	91,0%	0,671
MSM	75,8%	87,5%	71,6%	0,167
Tygodniowe spożycie alkoholu [g etanolu]	22,1 ± 58,6	19,7 ± 31,4	23,0 ± 65,8	0,810
Palenie tytoniu [paczkolata]	5,5 ± 9,0	2,9 ± 5,2	6,5 ± 9,8	0,094
Ilość godzin umiarkowanie lub bardzo intensywnego wysiłku fizycznego tygodniowo [godziny]	3,2 ± 3,6	2,5 ± 3,3	3,5 ± 3,7	0,256
Stosowanie narkotyków dożylnych w wywiadzie	6,6%	4,2%	7,4%	1,000
Stosowanie jakichkolwiek narkotyków w wywiadzie	26,4%	16,7%	29,9%	0,209
Czas od wykrycia zakażenia HIV [lata]	8,1 ± 5,7	7,4 ± 6,6	8,4 ± 5,3	0,469
Czas od wdrożenia leczenia ARV [lata]	7,0 ± 4,9	5,6 ± 4,4	7,5 ± 5,1	0,128
Najniższa osiągnięta liczba limfocytów CD4 ⁺ [kom./μL]	245 ± 232	261 ± 154	239 ± 255	0,717
Obecna liczba limfocytów CD4 ⁺ [kom./μL]	529 ± 237	547 ± 172	525 ± 257	0,685
Obecny odsetek limfocytów CD4 ⁺ [%]	42,3 ± 13,6	46,5 ± 9,3	40,8 ± 14,3	0,073
Obecna liczba limfocytów CD8 ⁺ [kom./μL]	732 ± 354	620 ± 204	772 ± 388	0,072
Obecny odsetek limfocytów CD8 ⁺ [%]	55,8 ± 12,6	52,0 ± 9,5	57,2 ± 13,4	0,086
Obecny stosunek limfocytów CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,86 ± 0,48	0,95 ± 0,33	0,82 ± 0,52	0,270
Przyjmowanie TAF	73,6%	83,3%	70,1%	0,208
Przyjmowanie INSTI	75,8%	66,7%	79,1%	0,222
BMI [kg/m ²]	25,6 ± 3,6	25,1 ± 3,0	25,8 ± 3,8	0,395
Obwód talii [cm]	93,9 ± 11,0	89,6 ± 7,7	95,5 ± 11,7	0,024
Obwód bioder [cm]	102,9 ± 6,0	102,2 ± 4,3	103,1 ± 6,5	0,531
Stosunek obwodu talii do obwodu bioder	0,91 ± 0,08	0,88 ± 0,06	0,92 ± 0,09	0,014
Przyjmowanie leków obniżających ciśnienie	26,4%	12,5%	31,3%	0,072
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mmHg]	133 ± 16	131 ± 12	134 ± 17	0,373
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mmHg]	82 ± 11	81 ± 10	82 ± 11	0,525
Przyjmowanie leków obniżających lipidy	28,6%	12,5%	34,3%	0,042
Cholesterol całkowity [mmol/L]	5,09 ± 1,17	5,10 ± 1,16	5,09 ± 1,18	0,967

Zmienna	Wszyscy uczestnicy	Uczestnicy Adv36(+)	Uczestnicy Adv36(-)	p
Cholesterol LDL [mmol/L]	3,06 ± 0,95	3,02 ± 0,92	3,07 ± 0,97	0,825
Cholesterol HDL [mmol/L]	1,29 ± 0,39	1,30 ± 0,50	1,29 ± 0,34	0,892
Triglyceridy [mmol/L]	1,54 ± 0,81	1,41 ± 0,62	1,59 ± 0,87	0,371
Stosowanie leków obniżających glikemię	5,5%	4,2%	6,0%	0,687
Glikemia na czczo [mmol/L]	5,36 ± 0,72	5,41 ± 0,74	5,34 ± 0,72	0,673
Insulinemia na czczo [mU/L]	15,2 ± 19,4	15,6 ± 31,7	15,1 ± 13,5	0,912
HOMA-IR	3,78 ± 5,12	3,91 ± 8,24	3,74 ± 3,64	0,899
hsCRP [mg/L]	2,60 ± 3,97	2,12 ± 3,52	2,89 ± 4,21	0,431
Kalprotektyna [ng/mL]	6,72 ± 2,07	6,68 ± 1,63	6,74 ± 2,22	0,911
Rezystyna [ng/mL]	11,1 ± 8,58	10,7 ± 6,5	11,3 ± 9,3	0,754

¹ - Wartości zmiennych jakościowych zostały przedstawione jako odsetek. Wartości zmiennych ilościowych zostały przedstawione jako średnia ± odchylenie standardowe.

Adv36 - Adenowirus 36; MSM - mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami; ARV - antyretrowirusowy; TAF - fumaran alafenamidu tenofowiru; INSTI - inhibitor integrazy; BMI - wskaźnik masy ciała; HOMA-IR - ocena modelu homeostazy - insulinooporność; LDL - lipoproteina o niskiej gęstości; HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości; hsCRP - białko C-reaktywne wysokiej czułości.

Tabela 2. Analiza wieloczynnikowa wartości pomiarów antropometrycznych w zależności od statusu serologicznego Adv36 ¹.

Zmienna zależna	Uczestnicy Adv36(+) w porównaniu do uczestników Adv36(-)	p
BMI	-0,5 kg/m ²	0,579
Obwód talii	-4,5 cm	0,086
Obwód bioder	+0,08cm	0,135
Stosunek obwodu talii do obwodu bioder	-0,03	0,102

¹ – zmienne zakłócające włączone do analizy wieloczynnikowej: wiek, płeć, seksualność (MSM vs. inni), terapia ARV (przyjmowanie TAF vs. terapia bez TAF; przyjmowanie INSTI vs. terapia bez INSTI) oraz odsetek limfocytów CD4⁺.

Adv36 - Adenowirus 36; MSM - mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami; ARV - antyretrowirusowy; TAF - fumaran alafenamidu tenofowiru; INSTI - inhibitor integrazy; BMI - wskaźnik masy ciała.

Tabela 3. Analiza wieloczynnikowa wartości czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w zależności od statusu serologicznego Adv36¹.

Zmienna zależna	Uczestnicy Adv36(+) w porównaniu do uczestników Adv36(-)	p
Skurczowe ciśnienie tętnicze ²	+0,3 mmHg	0,931
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze ²	+0,6 mmHg	0,801
Cholesterol całkowity ³	+0,1 mmol/L	0,665
Cholesterol LDL ³	+0,0 mmol/L	0,944
Cholesterol HDL ³	-0,0 mmol/L	0,910
Triglicerydy ³	-0,1 mmol/L	0,654
Glukoza na czczo ⁴	+0,3 mmol/L	0,129
Insulina na czczo ⁴	+3,6 mU/L	0,500
HOMA-IR ⁴	+1,2	0,408
hsCRP	-1,5 mg/L	0,193
Kalprotektyna	+0,0 ng/mL	0,969
Rezystyna	-0,2 ng/mL	0,930

¹ - zmienne zakłócające włączone do analizy wieloczynnikowej: wiek, płeć, seksualność (MSM vs. inni), terapia ARV (przyjmowanie TAF vs. terapia bez TAF; przyjmowanie INSTI vs. terapia bez INSTI), odsetek limfocytów CD4+ oraz stosunek obwodu talii do obwodu bioder;

² – po dodatkowym wyłączeniu wpływu przyjmowania leków obniżających ciśnienie tętnicze;

³ – po dodatkowym wyłączeniu wpływu przyjmowania leków obniżających lipidy;

⁴ – po dodatkowym wyłączeniu wpływu leków obniżających glikemię.

Adv36 - Adenowirus 36; MSM - mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami; ARV - antyretrowirusowy; TAF - fumaran alafenamidu tenofowiru; INSTI - inhibitor integrazy; LDL - lipoproteina o niskiej gęstości; HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości; HOMA-IR - ocena modelu homeostazy - insulinooporność; hsCRP - białko C-reaktywne wysokiej czułości.

Tabela 4. Analiza wieloczynnikowa zależności między przyjmowaniem terapii hipotensyjnej, hipolipemizującej lub hipoglikemizującej a statusem serologicznym Adv36¹.

Leczenie	Iloraz szans przyjmowania danej terapii pacjentów Adv36(+) vs. Adv36(-)	95% przedział ufności ilorazu szans
Leczenie hipotensyjne (stosowanie vs. niestosowanie)	0,40	0,07–1,78
Leczenie hipolipemizujące (stosowanie vs. niestosowanie)	0,23	0,04–0,91
Leczenie hipoglikemizujące (stosowanie vs. niestosowanie)	Nie obliczono ze względu na zbyt małą liczbę uczestników na terapii hipoglikemizującej	

¹ - zmienne zakłócające włączone do analizy wieloczynnikowej: wiek, płeć, seksualność (MSM vs. inni), terapia ARV (przyjmowanie TAF vs. terapia bez TAF; przyjmowanie INSTI vs. terapia bez INSTI), odsetek limfocytów CD4+ oraz stosunek obwodu talii do obwodu bioder.

Adv36 - Adenowirus 36; MSM - mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami; ARV - antyretrowirusowy; TAF - fumaran alafenamidu tenofowiru; INSTI - inhibitor integrazy.

Dyskusja

Stwierdzona seroprewalencja zakażenia Adv36 wśród polskich osób żyjących z HIV (26,4%) nie różni się znacząco od seroprewalencji zakażenia Adv36 stwierdzanej wśród populacji ogólnych (tj. w założeniu HIV-ujemnych). Przykładowo, w Czechach stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko adenowirusowi 36 wśród 26,5% badanych nastolatków[97], a w Szwecji wśród 7-20% przebadanych osób[98]. Jedyne wcześniejsze dane z Polski pochodzą z pracy Bil-Luli i współ.[99], gdzie badano związek między obecnością przeciwciał nieswoistych dla serotypu przeciwko adenowirusowi a otyłością, stwierdzając obecność tych przeciwciał u 89,5% badanej grupy oraz częstsze występowanie tych przeciwciał u osób otyłych w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Wyniki badania będącego przedmiotem niniejszej rozprawy są trudne do porównania z wynikami Bil-Luli i współ., jako że badanie będące przedmiotem niniejszej rozprawy dotyczyło obecności przeciwciał swoistych dla serotypu 36.

Po publikacji badania będącego przedmiotem niniejszej pracy doktorskiej ukazało się jedynie jedno doniesienie dotyczące zakażenia Adv36 u osób żyjących z HIV[100]. Gonçaves E Silva i współ. stwierdzili obecność przeciwciał przeciwko Adv36 u 10,9% badanych oraz mniejsze poziomy glikozy u osób Adv36(+), przy braku związku statusu serologicznego Adv36 z otyłością.

W analizie jednoczynnikowej pacjenci Adv36(+) mieli mniejszą średnicę w talii oraz mniejszy stosunek talii do bioder, a różnice te były istotne statystycznie. W analizie wieloczynnikowej również zaobserwowano te różnice, ale były one nieistotne statystycznie dla poziomu alfa = 0,05. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wśród osób i zwierząt Adv36(+) obserwowano większą masę ciała. W związku z tym, że uzyskane zależności statystyczne nie są spójne z wcześniejszymi badaniami na populacjach ludzkich i na zwierzętach laboratoryjnych, wymagane jest ich powtórzenie na większej grupie osób żyjących z HIV.

Pewnym ograniczeniem badania jest niski odsetek kobiet, jaki udało się zrekrutować do badania (<10%), co jest odzwierciedleniem małego odsetka kobiet wśród osób żyjących z HIV w Polsce[3]. W badaniu Zhou i współ. zaobserwowano odwrotną zależność między dodatnim statusem serologicznym Adv36 a występowaniem otyłości u mężczyzn, ale już nie u kobiet[101]. Z kolei w badaniu Trovato i współ. kobiety Adv36(+) częściej były otyłe niż kobiety Adv36(-), przy jednoczesnym braku różnic między mężczyznami Adv36-serododatnimi i Adv36-seroujemnymi[102]. Zależność między płcią a związkiem pomiędzy zakażeniem adenowirusem 36 i otyłością nie była jednak obserwowana we wszystkich badaniach. Przykładowo, w badaniu Lessana i współ. Adv36-serododatnie kobiety miały mniejszą masę ciała niż Adv36-seroujemne kobiety, a

wśród mężczyzn nie było różnic między grupami Adv36(+) a Adv36(-)[103]. Dotychczas przeprowadzone metaanalizy nie uwzględniały różnic na płeć[92, 104–106]. W pracy będącej przedmiotem niniejszej pracy doktorskiej nie przeprowadzono analiz z podziałem na płeć, ze względu na zbyt małą liczbę zrekrutowanych kobiet.

W badaniu będącym przedmiotem niniejszego doktoratu nie zaobserwowano różnic między poziomami lipidów w surowicy krwi między osobami Adv36(+) a Adv36(-), choć osoby Adv36(+) miały mniejsze szanse na bycie na leczeniu hipolipemizującym niż osoby Adv36(-), nawet po uwzględnieniu zmiennych bazowych w analizie wieloczynnikowej. W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych również obserwowano wpływ zakażenia Adv36 na poziom lipidów we krwi, ale nie zawsze był to trend w kierunku zmniejszania aterogenności osocza. W badaniach na populacjach ludzkich korzystny wpływ dodatniego statusu serologicznego Adv36 zaobserwowano w dwóch badaniach: w badaniu Na i współ. stwierdzono niższy poziom triglicerydów, wyższy poziom cholesterolu całkowitego w grupie osób otyłych, wyższy poziom cholesterolu HDL, niższy stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL[107], a w badaniu Sapunar i współ. niższy poziom cholesterolu VLDL i triglicerydów, brak wpływu na inne frakcje cholesterolu oraz brak wpływu frakcje cholesterolu w grupie pacjentów otyłych[108]. Natomiast w innych badaniach obserwowano związek serododatności Adv36 z proaterogennym profilem lipidowym: w badaniu Trovato i współ. niższy poziom cholesterolu HDL i wyższy poziom triglicerydów[102], a w badaniu Aldhoon-Hainerová i współ. wyższy poziom cholesterolu całkowitego i podwyższony poziom cholesterolu LDL[97]. Należy zauważyć, że pewnym ograniczeniem badań Trovato i współ. oraz Aldhoon-Hainerová był brak uwzględnienia zmiennych antropometrycznych (np. BMI) przy porównywaniu poziomów lipidów w surowicy między grupą Adv36(+) i grupą Adv36(-). W innych badaniach nie zaobserwowano zależności między statusem serologicznym Adv36, a poziomem lipidów w surowicy krwi[98, 101, 103, 109–112].

W metaanalizie Yamada i współ. serododatność Adv36 wiązała się wyższym stężeniem cholesterolu LDL o 0,19 mmol/l, przy braku różnic dla całkowitego cholesterolu, cholesterolu HDL, triglicerydów, glikemii czy nadciśnienia tętniczego[92]. Pozostałe, opublikowane po 2012 roku metaanalizy koncentrowały się jedynie na związku między obecnością przeciwciał przeciwko adenowirusowi 36 a otyłością, nie uwzględniając innych składowych zespołu metabolicznego[104–106].

W badaniu będącym przedmiotem niniejszej pracy doktorskiej nie stwierdzono różnic w zakresie parametrów homeostazy glukozy co jest zgodne z większością doniesień literaturowych [98, 101–103, 110, 111]. Inne wyniki zaobserwowano jedynie w badaniu Sapunar i współ., w którym stwierdzono większą wrażliwość na insulinę u osób Adv36(+) w grupie osób bez cukrzycy oraz

niższą glukozę na czczo u osób Adv36(+) zarówno w grupie osób bez cukrzycy, jak i z cukrzycą[108] oraz w badaniu Aldhoon-Hainerová i współ., w którym stwierdzono niższą glukozę na czczo wśród osób Adv36(+) [97].

W badaniu będącym przedmiotem niniejszej rozprawy nie stwierdzono również różnic w zakresie wartości ciśnienia tętniczego w zależności od statusu serologicznego Adv36. Podobne wyniki osiągnięto w badaniach Sapunar i współ. oraz Na i współ.[107, 108], ale już nie Zhou i współ., gdzie zaobserwowano niższe skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze u osób Adv36(+)[101], czy Trovato i współ., gdzie u osób Adv36(+) zaobserwowano wyższe wartości ciśnienia tętniczego[102]. Analizy statystyczne Zhou i współ. oraz Trovato i współ. nie były przeprowadzone metodami analizy wieloczynnikowej, co potencjalnie mogło być przyczyną zaobserwowanych zależności. W badaniu Zhou i współ. osoby Adv36(+) miały zarówno mniejszą masę ciała, jak i niższe wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu do osób Adv36(-). Osoby z wyższą masą ciała mają tendencję do wyższych wartości ciśnienia tętniczego[113]. Analiza wieloczynnikowa w badaniu Zhou i współ. wykazałaby czy osoby Adv36(+) miały niższe ciśnienie tętnicze po wyeliminowaniu masy ciała jako czynnika zakłócającego analizę statystyczną. Analogicznie, w badaniu Trovato i współ. osoby Adv36(+) miały zarówno wyższą masę ciała jak i wyższe ciśnienie tętnicze, co prowadzi do podobnych problemów interpretacyjnych.

W badaniu będącym przedmiotem niniejszego doktoratu oznaczono również trzy surowicze markery stanu zapalnego: hsCRP i rezystynę, które korelują z ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego[36,40]; oraz kalprotektynę, która koreluje z ryzykiem sercowo-naczyniowym[41]. W literaturze brakuje doniesień dotyczących wpływu statusu serologicznego Adv36 na surowicze stężenia tych markerów stanu zapalnego. W badaniu nie zaobserwowano różnic w zakresie stężenia ww. markerów w zależności od statusu serologicznego Adv36. Analizę markerów stanu zapalnego w zależności od statusu serologicznego Adv36 wśród populacji ogólnej przeprowadził również Karamese i współ., nie stwierdzając różnic w stężeniach czynnika martwicy nowotworów alpha i interleukiny 6[109]. Z drugiej strony, badania in vitro i w modelach zwierzęcych sugerują, iż zakażenie Adv36 zwiększa naciekanie tkanki tłuszczowej przez makrofagi, jak również produkcję białka MCP-1 (ang. monocyte chemoattractant protein 1, białko chemotaktyczne monocytów 1), działając prozapalnie. U ludzi w badaniu Na i współ. stężenie surowicze białka MCP-1 było istotnie wyższe u pacjentów Adv36(+) niż Adv36(-)[107].

Wnioski

- 1) Obecność przeciwciał Adv36 wiąże się z mniejszym ryzykiem dyslipidemii u osób żyjących z HIV.
- 2) Częste występowanie markerów serologicznych zakażenia Adv36 może sugerować potrzebę włączenie tego badania do kompleksowej opieki nad osobami żyjącymi z HIV.
- 3) Zakażenie Adv36 nie wzbudza przewlekłej aktywacji zapalnej u osób żyjących z HIV.
- 4) Dobierając terapię ARV, zwłaszcza u pacjentów z zespołem metabolicznym, należy wziąć pod uwagę wpływ poszczególnych leków ARV na komponenty zespołu metabolicznego.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską oraz kopie opublikowanych prac

Sapuła M, Suchacz M, Kozłowska J, Cybula A, Siwak E, Krankowska D, Wiercińska-Drapało A. Adenovirus 36 Infection in People Living with HIV-An Epidemiological Study of Seroprevalence and Associations with Cardiovascular Risk Factors. *Viruses*. 2022 Jul 27;14(8):1639. doi: 10.3390/v14081639. PMID: 36016261; PMCID: PMC9412590.




Punktacja MEiN: 100. Impact Factor: 4,7.

Sapuła M, Suchacz M, Załęski A, Wiercińska-Drapało A. Impact of Combined Antiretroviral Therapy on Metabolic Syndrome Components in Adult People Living with HIV: A Literature Review. *Viruses*. 2022 Jan 11;14(1):122. doi: 10.3390/v14010122. PMID: 35062326; PMCID: PMC8780416.

Punktacja MEiN w roku publikacji: 100. Impact Factor: 4,7.

Article

Adenovirus 36 Infection in People Living with HIV—An Epidemiological Study of Seroprevalence and Associations with Cardiovascular Risk Factors

Mariusz Sapuła * , Magdalena Suchacz , Joanna Kozłowska, Aneta Cybula, Ewa Siwak , Dagny Krankowska and Alicja Wiercińska-Drapało

Department of Infectious and Tropical Diseases and Hepatology, Medical University of Warsaw, 01-201 Warsaw, Poland; magdalena.suchacz@wum.edu.pl (M.S.); askak1@o2.pl (J.K.); anetacybula@gmail.com (A.C.); siwakeb@gmail.com (E.S.); d.krankowska@gmail.com (D.K.); awiercinska@gmail.com (A.W.-D.)

* Correspondence: mariusz.sapula@gmail.com or mariusz.sapula@wum.edu.pl

Abstract: Background. With the life expectancy of people living with HIV (PLHIV) rapidly approaching that of the general population, cardiovascular health in this group is as relevant as ever. Adenovirus 36 (Adv36) is one of the few viruses suspected to be a causative factor in promoting obesity in humans, yet there is a lack of data on this infection in PLHIV. Methods. PLHIV on stable suppressive antiretroviral therapy were included in the study, with assessment of anthropometric measures, blood pressure, serum lipid levels, fasting serum glucose and insulin, non-classical serum cardiovascular risk markers related to inflammation (hsCRP, resistin, calprotectin), and anti-Adv36 antibodies during a routine check-up. Results. 91 participants were recruited, of which 26.4% were Adv36-seropositive (Adv36(+)). Compared to Adv36-seronegative (Adv36(−)) controls, Adv36(+) individuals had a lower waist circumference (Adv36(+)) 89.6 ± 7.7 cm, Adv36(−) 95.5 ± 11.7 cm, $p = 0.024$) and a lower waist-to-hip ratio (Adv36(+)) 0.88 ± 0.06 , Adv36(−) 0.92 ± 0.09 , $p = 0.014$), but this did not reach statistical significance in the multivariate analysis ($p > 0.05$). Adv36(+) participants were less likely to be on lipid-lowering treatment (Adv36(+)) 12.5%, Adv36(−) 34.3%, $p = 0.042$), even after adjustment for relevant baseline characteristics (OR = 0.23, 95%CI = 0.04–0.91), but no differences in cholesterol or triglyceride levels were found. No other statistically significant associations were observed. Conclusions. We found no evidence to support the claim that past Adv36-infection is associated with an increased prevalence of cardiovascular risk factors or with elevated inflammatory markers in PLHIV. More research is needed to replicate these findings in other samples of PLHIV and to compare them with the HIV-negative population.

Keywords: HIV; adenovirus 36; obesity; metabolic syndrome; cardiovascular risk



Citation: Sapuła, M.; Suchacz, M.; Kozłowska, J.; Cybula, A.; Siwak, E.; Krankowska, D.; Wiercińska-Drapało, A. Adenovirus 36 Infection in People Living with HIV—An Epidemiological Study of Seroprevalence and Associations with Cardiovascular Risk Factors. *Viruses* **2022**, *14*, 1639. <https://doi.org/10.3390/v14081639>

Academic Editor: Sonia Moretti

Received: 21 June 2022

Accepted: 22 July 2022

Published: 27 July 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

With the life expectancy of people living with HIV rapidly approaching that of the general population [1], HIV research has understandably taken an interest in classical and non-classical cardiovascular disease risk factors in this population. Comorbidities such as diabetes, cardiovascular disease, or kidney disease have been observed to occur earlier in PLHIV than in their HIV-negative counterparts [1], and HIV infection itself is considered a cardiovascular risk factor due, among other mechanisms, to the persistent immune activation present despite suppressive antiretroviral treatment [2]. Antiretroviral drugs, on the other hand, are under continued scrutiny for their impact on metabolic health, with increased weight gain observed particularly with some integrase-strand inhibitors, and with tenofovir alafenamide and a negative impact on plasma lipid levels seen with some protease inhibitors [3].

Adenovirus 36 (Adv36) is one of the few viruses suspected to be a causative factor in promoting obesity in humans. This was first reported in 2000 by Dhurandar et al., who infected chickens and mice with this human virus, observing a marked increase in body and visceral fat and a paradoxical decrease in serum total cholesterol and triglyceride levels relative to control, non-infected chickens and mice [4]. Similar increases in adiposity after infection with Adv36 were observed in rats (increased adiposity and increased insulin sensitivity [5]), rhesus monkeys (increased adiposity and lowering of serum total cholesterol, production of anti-Adv36 antibodies [6]), marmosets (increased adiposity and lowering of serum total cholesterol [6]), and hamsters (increased adiposity and increase in serum LDL cholesterol [7]).

Infection with other viruses, including adenovirus 5 and SMAM-1, have also been linked to obesity (sometimes denominated 'infectoobesity'), but studies performed to date have yielded less of a clear association [8,9].

In epidemiological studies on human populations, Adv36 seroprevalence ranges considerably from 7% to 58% and is higher in obese patients than in non-obese patients in most reports [10–17], although not all [18–21]. In one study, there was an inverse relationship between Adv36 seropositivity and the odds of obesity in Chinese Han men (but not in women) [20], suggesting that other environmental or genetic factors may also influence the course of Adv36 infection. Four meta-analyses conducted on the topic focused on different observational studies, but all four found a roughly two-fold increase of the odds of obesity with Adv36 infection [22–25].

Human epidemiological studies have also explored the association of Adv36-seropositivity with classical cardiovascular risk factors. What was found was a generally neutral effect on serum triglyceride and cholesterol concentrations [11,14–16,18,20,21], with two studies reporting a beneficial association [17,19] and two studies a proatherogenic association [10,26]; increased insulin sensitivity in non-diabetic patients, as well as fasting glycaemia in both non-diabetic and diabetic patients in one study [17], although not replicated in other reports [10,11,15,16,20,21]; conflicting reports on blood pressure [10,20], with some studies showing a neutral association [17,19]. These studies were relatively heterogeneous in their design and statistical analysis, but generally showed a clinically neutral or beneficial association of Adv36 seropositivity with metabolic status. The interpretation of these results is complicated by the positive association of Adv36 seropositivity with obesity and a potential inverse association of Adv36 seropositivity with other components of the metabolic syndrome, which can lead to statistical confounding, which was not always taken into account.

The mechanism by which Adv36 infection could lead to obesity remains obscure. The results of experimental *in vitro* and *in vivo* studies have suggested that one of the mechanisms by which Adv36 can cause obesity is the stimulation of preadipocyte differentiation and increase in the lipid content of the cell [8]. Egrin et al. [13] could not find Adv36 DNA in adipose tissue of obese patients undergoing liposuction (including six patients who were seropositive for Adv36), even though a higher seroprevalence of Adv36 was found in the obese than in the non-obese group, and in the obese group Adv36-positive patients had a higher BMI than Adv36-seronegative patients. This suggests that a 'hit-and-run' (a term first used in the context of Adv36 by Karamese et al. [14]) mechanism may be at play here, where Adv36 infection causes the expansion of adipose tissue that is not reversible with the resolution of the acute phase of the infection. This would suggest that Adv36 serology is as robust, if not more, for most studies on the long-term effects of Adv36 infection than nucleic acid detection methods. On the other hand, Wayne et al. detected Adv36-DNA in plasma and in stool in roughly 7% and 14% of participants, respectively [15], and, as such, persistent or intermittent Adv36 replication can play a role in Adv36-associated weight gain as well.

2. Materials and Methods

In this cross-sectional study, we aimed to explore the associations between cardiovascular risk factors, inflammatory markers, and Adv36-serostatus. To this end, patients treated for HIV

in the Department of Infectious and Tropical Diseases and Hepatology of the Medical University of Warsaw, Poland were asked to participate in the study during a routine HIV check-up. We included adult patients who had been on antiretroviral therapy for at least 6 months and who had HIV suppression, defined as a HIV plasma viral load <50 copies/mL. We excluded patients that had current (but not past) opportunistic disease or had a new or exacerbated medical problem at the time of the visit. Upon consent, anthropometric measurements were made by a physician and a routine blood draw was taken.

Most of the blood biomarkers were determined as a routine part of the check-up visit. Determinations of anti-Adv36-antibodies, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), resistin, and calprotectin were achieved in a separate research laboratory on patients' serum. The determination of anti-Adv36-antibodies was achieved using a qualitative ELISA, which was manufactured by Abbexa.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Bioethics committee of the Medical University of Warsaw (protocol code KB/97/2021, date of approval 2 June 2021).

For data analysis, the chi-squared test (or, where more appropriate, Fisher's exact test) and the Student's t-test were used in a univariate analysis to compare the qualitative and quantitative variables between groups, and, subsequently, a multivariate analysis was undertaken using multiple regression analysis and multiple logistic analysis. The R statistical analysis software version 4.1.3 was used for all calculations.

3. Results

A total of 91 patients were recruited into the study. Baseline characteristics and a univariate comparison between Adv36-seropositive and Adv36-seronegative individuals are shown in Table 1.

Table 1. Laboratory and biomarker levels according to Adv36-serostatus—univariate analysis. Results of qualitative variables shown as percentages; results of quantitative variables shown as mean \pm standard deviation.

Variable	Total	Adv36(+)	Adv36(-)	<i>p</i>
Percentage of sample	100%	26.4%	73.6%	-
Age [years]	44.0 \pm 11.6	40.6 \pm 11.0	45.3 \pm 11.6	0.089
Male gender	92.3%	95.8%	91.0%	0.671
MSM	75.8%	87.5%	71.6%	0.167
Alcohol per week [g]	22.1 \pm 58.6	19.7 \pm 31.4	23.0 \pm 65.8	0.810
Smoking [packyears]	5.5 \pm 9.0	2.9 \pm 5.2	6.5 \pm 9.8	0.094
Moderate- or high-intensity physical activity per week [hours]	3.2 \pm 3.6	2.5 \pm 3.3	3.5 \pm 3.7	0.256
History of IVDU	6.6%	4.2%	7.4%	1.000
History of drug use, any	26.4%	16.7%	29.9%	0.209
Time since HIV diagnosis [years]	8.1 \pm 5.7	7.4 \pm 6.6	8.4 \pm 5.3	0.469
ARV treatment duration [years]	7.0 \pm 4.9	5.6 \pm 4.4	7.5 \pm 5.1	0.128
CD4 ⁺ cell count nadir [cells/ μ L]	245 \pm 232	261 \pm 154	239 \pm 255	0.717
CD4 ⁺ cell count [cells/ μ L]	529 \pm 237	547 \pm 172	525 \pm 257	0.685
CD4 ⁺ cell percentage [%]	42.3 \pm 13.6	46.5 \pm 9.3	40.8 \pm 14.3	0.073
CD8 ⁺ cell count [cells/ μ L]	732 \pm 354	620 \pm 204	772 \pm 388	0.072
CD8 ⁺ cell percentage [%]	55.8 \pm 12.6	52.0 \pm 9.5	57.2 \pm 13.4	0.086
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ratio	0.86 \pm 0.48	0.95 \pm 0.33	0.82 \pm 0.52	0.270

Table 1. *Cont.*

Variable	Total	Adv36(+)	Adv36(-)	<i>p</i>
Receiving TAF	73.6%	83.3%	70.1%	0.208
Receiving an INSTI	75.8%	66.7%	79.1%	0.222
BMI [kg/m ²]	25.6 ± 3.6	25.1 ± 3.0	25.8 ± 3.8	0.395
Waist circumference [cm]	93.9 ± 11.0	89.6 ± 7.7	95.5 ± 11.7	0.024
Hip circumference [cm]	102.9 ± 6.0	102.2 ± 4.3	103.1 ± 6.5	0.531
Waist-to-hip ratio	0.91 ± 0.08	0.88 ± 0.06	0.92 ± 0.09	0.014
On pressure-lowering treatment	26.4%	12.5%	31.3%	0.072
BP, systolic [mmHg]	133 ± 16	131 ± 12	134 ± 17	0.373
BP, diastolic [mmHg]	82 ± 11	81 ± 10	82 ± 11	0.525
On lipid-lowering treatment	28.6%	12.5%	34.3%	0.042
Cholesterol, total [mmol/L]	5.09 ± 1.17	5.10 ± 1.16	5.09 ± 1.18	0.967
Cholesterol, LDL [mmol/L]	3.06 ± 0.95	3.02 ± 0.92	3.07 ± 0.97	0.825
Cholesterol, HDL [mmol/L]	1.29 ± 0.39	1.30 ± 0.50	1.29 ± 0.34	0.892
Triglycerides [mmol/L]	1.54 ± 0.81	1.41 ± 0.62	1.59 ± 0.87	0.371
On glucose-lowering treatment	5.5%	4.2%	6.0%	0.687
Serum glucose, fasting [mmol/L]	5.36 ± 0.72	5.41 ± 0.74	5.34 ± 0.72	0.673
Serum insulin, fasting [mU/L]	15.2 ± 19.4	15.6 ± 31.7	15.1 ± 13.5	0.912
HOMA-IR	3.78 ± 5.12	3.91 ± 8.24	3.74 ± 3.64	0.899
hsCRP [mg/L]	2.60 ± 3.97	2.12 ± 3.52	2.89 ± 4.21	0.431
Calprotectin [ng/mL]	6.72 ± 2.07	6.68 ± 1.63	6.74 ± 2.22	0.911
Resistin [ng/mL]	11.1 ± 8.58	10.7 ± 6.5	11.3 ± 9.3	0.754

Adv36—Adenovirus 36; MSM—men who have sex with men; IVDU—intravenous drug use; ARV—antiretroviral; TAF—tenofovir alafenamide fumarate; INSTI—integrase-strand inhibitor; BMI—body mass index; BP—blood pressure; HOMA-IR—homeostatic model assessment—insulin resistance; LDL—low-density lipoprotein; HDL—high-density lipoprotein; hsCRP—high-sensitivity C-reactive protein.

In order to adjust for relevant baseline characteristics, multivariate analysis was undertaken. Comparisons adjusted by baseline characteristics through multiple regression and multiple logistic analyses are shown in Table 2 (anthropometric measures), Table 3 (quantitative cardiovascular risk factors), and Table 4 (odds of being on pressure-, lipid-, or glucose-lowering treatment depending on Adv36-serostatus).

Table 2. Adv36-serostatus and anthropometric measurements adjusted through multiple regression analysis by: age, gender, sexuality (MSM vs. other), ARV therapy (receiving TAF vs. not receiving TAF; receiving an INSTI vs. not receiving an INSTI), and CD4⁺ percentage.

Dependent Variable	Adv36(+) Patients (in Comparison to Adv36(-) Patients)	<i>p</i>
BMI	−0.5 kg/m ²	0.579
Waist circumference	−4.5 cm	0.086
Hip circumference	+0.08cm	0.135
Waist-to-hip ratio	−0.03	0.102

Adv36—Adenovirus 36; MSM—men who have sex with men; ARV—antiretroviral; TAF—tenofovir alafenamide fumarate; INSTI—integrase-strand inhibitor; BMI—body mass index.

Table 3. Adv36-serostatus and cardiovascular risk factors adjusted through multiple regression analysis: age, gender, sexuality (MSM vs. other), ARV therapy (receiving TAF vs. not receiving TAF; receiving an INSTI vs. not receiving an INSTI), CD4⁺ percentage, treatment (where appropriate, see indexes), and waist-to-hip ratio.

Dependent Variable	Ad36(+) Patients (in Comparison to Ad36(−) Patients)	<i>p</i>
BP, systolic ¹	+0.3 mmHg	0.931
BP, diastolic ¹	+0.6 mmHg	0.801
Total cholesterol ²	+0.1 mmol/L	0.665
LDL cholesterol ²	+0.0 mmol/L	0.944
HDL cholesterol ²	−0.0 mmol/L	0.910
Triglyceride ²	−0.1 mmol/L	0.654
Fasting glucose ³	+0.3 mmol/L	0.129
Fasting insulin ³	+3.6 mU/L	0.500
HOMA-IR ³	+1.2	0.408
hsCRP	−1.5 mg/L	0.193
Calprotectin	+0.0 ng/mL	0.969
Resistin	−0.2 ng/mL	0.930

¹—adjusted for receiving pressure-lowering treatment; ²—adjusted for receiving lipid-lowering treatment; ³—adjusted for receiving glucose-lowering treatment. Adv36—Adenovirus 36; MSM—men who have sex with men; ARV—antiretroviral; TAF—tenofovir alafenamide fumarate; INSTI—integrase-strand inhibitor; BP—blood pressure; LDL—low-density lipoprotein; HDL—high-density lipoprotein; HOMA-IR—Homeostatic Model Assessment—Insulin Resistance; hsCRP—high-sensitivity C-reactive protein.

Table 4. Adv36-serostatus and odds of being on particular treatment adjusted through multiple logistic regression by: age, gender, sexuality (men who have sex with men vs. other), ARV (receiving TAF vs. not receiving TAF; receiving an INSTI vs. not receiving an INSTI), CD4⁺ cell percentage, and waist-to-hip ratio.

Treatment	Odds Ratio of Ad36(+) Patients in Comparison to Ad36(−) Patients	Odds Ratio 95% Confidence Interval
Pressure-lowering treatment (receiving vs. not receiving)	0.40	0.07–1.78
Lipid-lowering treatment (receiving vs. not receiving)	0.23	0.04–0.91
Glucose-lowering treatment (receiving vs. not receiving)	Not calculated due to low number of participants on glucose lowering treatment	

Adv36—Adenovirus 36; MSM—men who have sex with men; ARV—antiretroviral; TAF—tenofovir alafenamide fumarate; INSTI—integrase-strand inhibitor; BP—blood pressure; LDL—low-density lipoprotein; HDL—high-density lipoprotein; HOMA-IR—homeostatic model assessment—insulin resistance; hsCRP—high-sensitivity C-reactive protein.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first report of the associations between Adv36-seropositivity and cardiovascular risk factors in PLHIV.

The Adv36-seroprevalence in our sample was 26.4%, which is within range of that observed worldwide and comparable to the Adv36-seroprevalence that was seen in studies conducted in countries geographically neighboring Poland, i.e., Czechia (Adv36-seroprevalence of 26.5% in adolescents [26]) and Sweden (Adv36-seroprevalence of 7–20% [11]). These studies were performed on (predominantly) HIV-negative populations.

The only data from the Polish population pertaining to this subject is a study on the prevalence of serotype-non-specific IgG against adenoviruses, and it found a prevalence of 89.5% of Ad-seropositivity in the studied sample [27]. Interestingly, there was a positive association between non-specific anti-adenoviral seropositivity and obesity. This result

is difficult to compare with the results in our study, as we detected specific anti-Adv36 antibodies instead.

In the univariate analysis in our sample, Adv36-positive patients had, on average, a significantly smaller waist circumference and a significantly smaller waist-to-hip ratio, with no statistically significant differences in BMI. In the multivariate analysis, these differences were also present, but were not statistically significant at $\alpha = 0.05$. This was somewhat surprising to us, as we expected an inverse relationship given the predominance of animal and human studies linking past Adv36-infection to obesity. Though the idea that past Adv36-infection is a protective factor for the development of obesity in PLHIV is a tempting one, we still find it an unlikely one given the plethora of experimental and epidemiological data linking Adv36-infection to proadipogenic effects.

Mirroring epidemiological trends in Poland [28], our sample was composed in over 90% of men, which could potentially influence the results we obtained and may limit the generalizability of our results. A similar negative association between Adv36-seropositivity and obesity was observed in a study by Zhou et al. in the Han population specifically in men, where Adv36-seropositivity was associated with lower odds of obesity [20]. A difference between genders was also seen in Trovato's et al. study [10], where there was a positive association between Adv36-seropositivity and obesity in women, but not in men. On the other hand, in Lessan et al.'s study, an inverse association with gender was seen: Adv36-positive women were leaner than Adv36-negative women, whereas no such association was observed for men [21]. More research is needed in order to better understand the interplay between gender, obesity, and Adv36 infection.

Though we did not find any differences in serum lipid levels between the Adv36-seropositive and Adv36-seronegative groups, we did observe lower odds of being on lipid-lowering treatment for Adv36-positive participants, which was statistically significant even after adjustment for a variety of baseline characteristics, including age. This is consistent with animal studies that have shown an impact on lipid levels, although in those, the tendency was not always towards a less atherogenic profile. In human epidemiological studies, a favorable effect on serum lipid levels was reported in two reports: one from Na et al. (lower triglycerides regardless of BMI group, higher total cholesterol in the obese group, higher HDL cholesterol in the lean and obese group, lower total-cholesterol-to-HDL-cholesterol ratio [19]) and another from Sapunar et al. (lower VLDL cholesterol and triglycerides, no effect of Adv36-seropositivity on other cholesterol fractions, and no effect in the obese group [17]). On the other hand, many studies have shown no association between past Adv36 infection and plasma lipid levels [11,14–16,18,20,21]; some have even shown a deleterious association, such as Trovato et al. (decreased HDL cholesterol, increased triglycerides [10]) and Aldhoon-Hainerová et al. (increased total cholesterol, increased LDL cholesterol [26]), but these were unadjusted for BMI.

In Yamada et al.'s meta-analysis [22], Adv36-seropositivity was associated with a statistically significant but minor increase of LDL-cholesterol of 0.19 mmol/l, but there was no statistically significant impact of Adv36 infection on total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, glycaemia, or blood pressure, although this meta-analysis was conducted in 2012, and since then, quite a few new reports were published on this topic. Later studies have been included in Shang et al.'s [23], Xu et al.'s [24], and Marjani et al.'s [25] meta-analyses in 2014, 2015, and 2021, respectively, but only to assess obesity risk and not other components of the metabolic syndrome.

Similarly to our study, the vast majority of reports found no apparent effect on glucose homeostasis [10,11,15,16,20,21], with the exception of a study by Sapunar et al. [17], who found increased insulin sensitivity in Adv36(+) non-diabetics and lower fasting glycaemia in both Adv36(+) non-diabetic and diabetic patients compared to Adv36(−) subjects in a sample from Chile, and the study from Aldhoon-Hainerova et al. [26], who found lowered fasting glucose in Adv36(+) subjects. Reports on hypertension in this regard are scant and conflicting, with the report by Zhou et al. [20] showing lower systolic and diastolic blood pressure in Adv36(+) Han-Chinese subjects, and a report by Trovato et al. [10] showing

an inverse relationship, with both reports unadjusted for confounding factors. Similar to our findings, other authors did not observe significant associations with regard to blood pressure [17,19].

In order to better characterize the cardiovascular risk in seropositive and negative patients, three additional non-traditional cardiovascular risk serum biomarkers were used: high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP; linked to cardiovascular mortality risk [29]), resistin (also linked to cardiovascular mortality risk [30]), and calprotectin (linked to cardiovascular risk [31]). These three markers have been also linked to the pro-inflammatory state [32–34]. We are not aware of other reports of these markers according to Adv36-serostatus. In terms of these immune-associated cardiovascular-risk markers, we did not find any differences between Adv36(+) and Adv36(−) individuals, which strengthens the idea of benignity of past Adv36-infection in terms of long-term cardiovascular risk in PLHIV. Similarly, Karamese et al. [14] found no differences in terms of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) or interleukin-6 (IL-6) serum concentrations when comparing Adv36(+) and Adv36(−) individuals from a general population. On the other hand, there is evidence from in vitro and animal studies to suggest that Adv36 infection increases macrophage infiltration into adipose tissue, as well as production of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), contributing to the pro-inflammatory state. This is further supported by the fact that serum MCP-1 levels were higher in Adv36(+) study participants than in Adv36(−) controls [35]. More research is needed to elucidate the interplay of Adv36 infection, immune activation (or the lack thereof), and cardiovascular risk.

5. Conclusions

We found no evidence to support the claim that past Adv36-infection is associated with an increased prevalence of cardiovascular risk factors or with elevated inflammatory markers. More research is needed to replicate these findings in other samples of PLHIV and to compare them with the HIV-negative population.

Author Contributions: Conceptualization, M.S. (Mariusz Sapuła), M.S. (Magdalena Suchacz), E.S. and A.W.-D.; Data curation, M.S. (Mariusz Sapuła) and E.S.; Formal analysis, M.S. (Mariusz Sapuła) and D.K.; Funding acquisition, M.S. (Mariusz Sapuła), M.S. (Magdalena Suchacz) and A.W.-D.; Investigation, M.S. (Mariusz Sapuła), J.K., A.C. and D.K.; Methodology, M.S. (Mariusz Sapuła), M.S. (Magdalena Suchacz) and A.C.; Project administration, M.S. (Magdalena Suchacz) and A.W.-D.; Resources, M.S. (Mariusz Sapuła), A.C. and E.S.; Software, M.S. (Mariusz Sapuła); Supervision, A.W.-D.; Validation, M.S. (Mariusz Sapuła) and D.K.; Visualization, M.S. (Mariusz Sapuła); Writing—original draft, M.S. (Mariusz Sapuła); Writing—review and editing, M.S. (Mariusz Sapuła), M.S. (Magdalena Suchacz), J.K., A.C., E.S., D.K. and A.W.-D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Medical University of Warsaw, Poland, grant number 1M22/M/MB1/N/20. The APC was funded partly by grant number 1M22/M/MB1/N/20 and partly by other resources in the Medical University of Warsaw.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Bioethics committee of the Medical University of Warsaw (protocol code KB/97/2021, date of approval 2 June 2021).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data available upon reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Marcus, J.L.; Leyden, W.A.; Alexeeff, S.E.; Anderson, A.N.; Hechter, R.C.; Hu, H.; Lam, J.O.; Towner, W.J.; Yuan, Q.; Horberg, M.A.; et al. Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults with and without HIV Infection, 2000–2016. *JAMA Netw. Open* **2020**, *3*, e207954. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Hsue, P.Y.; Waters, D.D. HIV Infection and Coronary Heart Disease: Mechanisms and Management. *Nat. Rev. Cardiol.* **2019**, *16*, 745–759. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

3. Sapała, M.; Suchacz, M.; Załęski, A.; Wiercińska-Drapała, A. Impact of Combined Antiretroviral Therapy on Metabolic Syndrome Components in Adult People Living with HIV: A Literature Review. *Viruses* **2022**, *14*, 122. [[CrossRef](#)]
4. Dhurandhar, N.; Israel, B.; Kolesar, J.; Mayhew, G.; Cook, M.; Atkinson, R. Increased Adiposity in Animals Due to a Human Virus. *Int. J. Obes.* **2000**, *24*, 989–996. [[CrossRef](#)]
5. Pasarica, M.; Shin, A.C.; Yu, M.; Ou Yang, H.-M.; Rathod, M.; Jen, K.-L.C.; MohanKumar, S.; MohanKumar, P.S.; Markward, N.; Dhurandhar, N.V. Human Adenovirus 36 Induces Adiposity, Increases Insulin Sensitivity, and Alters Hypothalamic Monoamines in Rats*. *Obesity* **2006**, *14*, 1905–1913. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Dhurandhar, N.V.; Whigham, L.D.; Abbott, D.H.; Schultz-Darken, N.J.; Israel, B.A.; Bradley, S.M.; Kemnitz, J.W.; Allison, D.B.; Atkinson, R.L. Human Adenovirus Ad-36 Promotes Weight Gain in Male Rhesus and Marmoset Monkeys. *J. Nutr.* **2002**, *132*, 3155–3160. [[CrossRef](#)]
7. Kapila, M.; Khosla, P.; Dhurandhar, N.V. Novel Short-Term Effects of Adenovirus Ad-36 on Hamster Lipoproteins. *Int. J. Obes.* **2004**, *28*, 1521–1527. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Ponterio, E.; Gnessi, L. Adenovirus 36 and Obesity: An Overview. *Viruses* **2015**, *7*, 3719–3740. [[CrossRef](#)]
9. Voss, J.D.; Dhurandhar, N.V. Viral Infections and Obesity. *Curr. Obes. Rep.* **2017**, *6*, 28–37. [[CrossRef](#)]
10. Trovato, G.M.; Castro, A.; Tonzuso, A.; Garozzo, A.; Martines, G.F.; Pirri, C.; Trovato, F.; Catalano, D. Human Obesity Relationship with Ad36 Adenovirus and Insulin Resistance. *Int. J. Obes.* **2009**, *33*, 1402–1409. [[CrossRef](#)]
11. Almgren, M.; Atkinson, R.; He, J.; Hilding, A.; Hagman, E.; Wolk, A.; Thorell, A.; Marcus, C.; Näslund, E.; Östenson, C.-G.; et al. Adenovirus-36 Is Associated with Obesity in Children and Adults in Sweden as Determined by Rapid ELISA. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e41652. [[CrossRef](#)]
12. Laing, E.M.; Tripp, R.A.; Pollock, N.K.; Baile, C.A.; Della-Fera, M.A.; Rayalam, S.; Tompkins, S.M.; Keys, D.A.; Lewis, R.D. Adenovirus 36, Adiposity, and Bone Strength in Late-Adolescent Females. *J. Bone Miner. Res.* **2013**, *28*, 489–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Ergin, S.; Altan, E.; Pilanci, O.; Sirekbasan, S.; Cortuk, O.; Cizmecigil, U.; Ersin, I.; Elbey, H.; Dinc, H.O.; Habip, Z.; et al. The Role of Adenovirus 36 as a Risk Factor in Obesity: The First Clinical Study Made in the Fatty Tissues of Adults in Turkey. *Microb. Pathog.* **2015**, *80*, 57–62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Karamese, M.; Altoparlak, U.; Turgut, A.; Aydogdu, S.; Karamese, S.A. The Relationship between Adenovirus-36 Seropositivity, Obesity and Metabolic Profile in Turkish Children and Adults. *Epidemiol. Infect.* **2015**, *143*, 3550–3556. [[CrossRef](#)]
15. Waye, M.M.Y.; Chan, J.C.N.; Tong, P.C.Y.; Ma, R.; Chan, P.K.S. Association of Human Adenovirus-36 with Diabetes, Adiposity, and Dyslipidaemia in Hong Kong Chinese. *Hong Kong Med. J.* **2015**, *21*, 45–47.
16. Kal Çakmakhoğulları, E.; Özkan Sevensan, N. Adenovirus 36 and Its Effect on Vitamin D Levels in Obese and Overweight Patients. *J. Infect. Dev. Ctries.* **2019**, *13*, 665–670. [[CrossRef](#)]
17. Sapunar, J.; Fonseca, L.; Molina, V.; Ortiz, E.; Barra, M.I.; Reimer, C.; Charles, M.; Schneider, C.; Ortiz, M.; Brito, R.; et al. Adenovirus 36 Seropositivity Is Related to Obesity Risk, Glycemic Control, and Leptin Levels in Chilean Subjects. *Int. J. Obes.* **2020**, *44*, 159–166. [[CrossRef](#)]
18. Broderick, M.P.; Hansen, C.J.; Irvine, M.; Metzgar, D.; Campbell, K.; Baker, C.; Russell, K.L. Adenovirus 36 Seropositivity Is Strongly Associated with Race and Gender, but Not Obesity, among US Military Personnel. *Int. J. Obes.* **2010**, *34*, 302–308. [[CrossRef](#)]
19. Na, H.-N.; Kim, J.; Lee, H.S.; Shim, K.W.; Kimm, H.; Jee, S.H.; Jo, I.; Nam, J.-H. Association of Human Adenovirus-36 in Overweight Korean Adults. *Int. J. Obes.* **2012**, *36*, 281–285. [[CrossRef](#)]
20. Zhou, Y.; Pan, Q.; Wang, X.; Zhang, L.; Xiao, F.; Guo, L. The Relationship between Human Adenovirus 36 and Obesity in Chinese Han Population. *Biosci. Rep.* **2018**, *38*, BSR20180553. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Lessan, N.; Saradalekshmi, K.R.; Alkaf, B.; Majeed, M.; Barakat, M.T.; Lee, Z.P.L.; Atkinson, R.L. Obesity and Diabetes in an Arab Population: Role of Adenovirus 36 Infection. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 8107. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Yamada, T.; Hara, K.; Kadowaki, T. Association of Adenovirus 36 Infection with Obesity and Metabolic Markers in Humans: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e42031. [[CrossRef](#)]
23. Shang, Q.; Wang, H.; Song, Y.; Wei, L.; Lavebratt, C.; Zhang, F.; Gu, H. Serological Data Analyses Show That Adenovirus 36 Infection Is Associated with Obesity: A Meta-Analysis Involving 5739 Subjects: Ad36 Associated with Obesity by Meta-Analysis. *Obesity* **2014**, *22*, 895–900. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Xu, M.-Y.; Cao, B.; Wang, D.-F.; Guo, J.-H.; Chen, K.-L.; Shi, M.; Yin, J.; Lu, Q.-B. Human Adenovirus 36 Infection Increased the Risk of Obesity: A Meta-Analysis Update. *Medicine* **2015**, *94*, e2357. [[CrossRef](#)]
25. Marjani, A.; Khatami, A.; Saadati, H.; Asghari, M.; Razizadeh, M.H.; Abbasi, A.; Zarei, M.; Beikzadeh, L.; Soleimani, A. Association of Adenovirus 36 Infection and Obesity; An Updated Meta-analysis of Community-based Studies. *Rev. Med. Virol.* **2021**, *32*, e2255. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Aldhoon-Hainerová, I.; Zamrazilová, H.; Atkinson, R.L.; Dušátková, L.; Sedláčková, B.; Hlavatý, P.; Lee, Z.P.; Kunešová, M.; Hainer, V. Clinical and Laboratory Characteristics of 1179 Czech Adolescents Evaluated for Antibodies to Human Adenovirus 36. *Int. J. Obes.* **2014**, *38*, 285–291. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Bil-Lula, I.; Stapor, S.; Krzywonos-Zawadzka, A.; Woźniak, M. Is There Any Link between Visceral Obesity and Adenovirus Infections in the Polish Population? *Adv. Clin. Exp. Med.* **2014**, *23*, 415–422. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

28. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *HIV/AIDS Surveillance in Europe 2021–2020 Data*; ECDC: Stockholm, Sweden, 2021.
29. Li, Y.; Zhong, X.; Cheng, G.; Zhao, C.; Zhang, L.; Hong, Y.; Wan, Q.; He, R.; Wang, Z. Hs-CRP and All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality Risk: A Meta-Analysis. *Atherosclerosis* **2017**, *259*, 75–82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Fontana, A.; Spadaro, S.; Copetti, M.; Spoto, B.; Salvemini, L.; Pizzini, P.; Frittitta, L.; Mallamaci, F.; Pellegrini, F.; Trischitta, V.; et al. Association between Resistin Levels and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A New Study and a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0120419. [[CrossRef](#)]
31. Kunutsor, S.K.; Flores-Guerrero, J.L.; Kieneker, L.M.; Nilsen, T.; Hidden, C.; Sundrehagen, E.; Seidu, S.; Dullaart, R.P.F.; Bakker, S.J.L. Plasma Calprotectin and Risk of Cardiovascular Disease: Findings from the PREVEND Prospective Cohort Study. *Atherosclerosis* **2018**, *275*, 205–213. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Sproston, N.R.; Ashworth, J.J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 754. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Tripathi, D.; Kant, S.; Pandey, S.; Ehtesham, N.Z. Resistin in Metabolism, Inflammation and Disease. *FEBS J.* **2020**, *287*, 3141–3149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Pruenster, M.; Vogl, T.; Roth, J.; Sperandio, M. S100A8/A9: From Basic Science to Clinical Application. *Pharmacol. Ther.* **2016**, *167*, 120–131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Na, H.-N.; Nam, J.-H. Adenovirus 36 as an Obesity Agent Maintains the Obesity State by Increasing MCP-1 and Inducing Inflammation. *J. Infect. Dis.* **2012**, *205*, 914–922. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Review

Impact of Combined Antiretroviral Therapy on Metabolic Syndrome Components in Adult People Living with HIV: A Literature Review

Mariusz Sapuła * , Magdalena Suchacz , Andrzej Załęski  and Alicja Wiercińska-Drapała

Department of Infectious and Tropical Diseases and Hepatology, Medical University of Warsaw, 01-201 Warsaw, Poland; magdalena.suchacz@wum.edu.pl (M.S.); andrzejzaleski84@wp.pl (A.Z.); awiercinska@gmail.com (A.W.-D.)

* Correspondence: mariusz.sapula@gmail.com

Abstract: The development of metabolic derangements as a result of HIV treatment has been an important area of research since the introduction of zidovudine in the 1980's. Antiretroviral therapy has intensely evolved in the last three decades, with new drugs gradually incorporated into everyday clinical practice. With the life expectancy of people living with HIV rapidly approaching that of their HIV-negative counterparts, the influence of these antiretrovirals on the development of the components of the metabolic syndrome remains of major interest to clinicians and their patients. In this review, we aimed to discuss the impact of cART on components of the metabolic syndrome, i.e., weight, plasma lipid levels, plasma glucose levels, and blood pressure, describing the influence of cART classes and of individual antiretrovirals. We also aimed to outline the limitations of the research conducted to date and the remaining knowledge gaps in this area.

Keywords: antiretroviral therapy; ART; HIV; metabolic syndrome; weight gain; obesity; review



Citation: Sapuła, M.; Suchacz, M.; Załęski, A.; Wiercińska-Drapała, A. Impact of Combined Antiretroviral Therapy on Metabolic Syndrome Components in Adult People Living with HIV: A Literature Review. *Viruses* **2022**, *14*, 122. <https://doi.org/10.3390/v14010122>

Academic Editors: Giordano Madeddu and Andrea De Vito

Received: 30 November 2021

Accepted: 8 January 2022

Published: 11 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The metabolic syndrome is a cluster of co-occurring conditions that serves a useful framework for identifying individuals with increased cardiovascular risk [1,2]. Many definitions of the metabolic syndrome exist in the literature, but most are dependent on the presence of central obesity, an atherogenic lipid profile, hyperglycemia mediated by insulin resistance, and hypertension [1]. One recognized definition is that of Alberti et al. [2], where an individual is classified as having the syndrome if at least three out of following criteria are fulfilled: (1) increased waist circumference with population-specific cutoffs; (2) plasma triglyceride ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or on triglyceride-lowering medication; (3) plasma HDL-cholesterol < 40 mg/dL (1.0 mmol/L) in males, < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) in females or on HDL-cholesterol-increasing medication; (4) systolic blood pressure ≥ 130 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg or on blood pressure-lowering medication; and (5) plasma fasting glucose ≥ 100 mg/dL or on glucose-lowering medication.

The presence of the metabolic syndrome is considered to increase diabetes type II risk and cardiovascular risk although there is some controversy whether this is a result of the presence of the syndrome itself or just the effect of its individual components [3–6]. Other conditions were also epidemiologically linked to this syndrome, including hyperuricemia [7], polycystic ovary syndrome [8], obstructive sleep apnea [9], chronic kidney disease [10], non-alcoholic fatty liver disease [11], some forms of cancer [5], and most recently, mortality in COVID-19 [12], but for many of these associations, either a direct causal link and its direction in regards to the metabolic syndrome is yet to be proven. Known risk factors for the development of the metabolic syndrome include advanced age, certain ethnicities, other genetic factors, lifestyle factors (diet and sedentary lifestyle), some types of medication, and comorbidities [13–18]. A complex relationship exists for sex,

where in younger age groups, the syndrome is slightly more prevalent in males, whereas in older age groups, the reverse is true [19].

The global prevalence of the metabolic syndrome in people living with HIV (PLWH) is estimated at 16.7–31.3%, depending on the definition of the syndrome [20]. There is some evidence that the prevalence of the metabolic syndrome in PLWH is increasing, mirroring epidemiological trends in the general population and possibly owing to the ever increasing life expectancy of PLWH [20–24].

The ways in which HIV infection may play a role in promoting the development of the metabolic syndrome are not fully understood. Some of the proposed points of pathophysiological convergence of the two conditions include dysregulation of the immune system with tilting towards the pro-inflammatory state, bacterial translocation, endothelial dysfunction, adipocyte dysfunction, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone-system [25]. Fortunately, early initiation of antiretroviral therapy has been shown to dampen the immune activation seen with HIV [26,27].

Since the introduction of zidovudine in 1980s [28], antiretrovirals and later combined antiretroviral therapy (cART) have been associated with lipodystrophy as well as a deleterious effect on lipid and glucose metabolism. cART has intensely evolved in the last three decades, with new antiretroviral drugs gradually incorporated into everyday clinical practice. Besides better tolerability and safety, their adverse effect profile shifted from the typical lipodystrophy phenotype to weight gain that is more typical of the general population. The influence of cART on components of the metabolic syndrome remains of major interest to clinicians and their patients [29,30].

In this review, we aimed to summarize the current knowledge on the effect of cART on the development of the main components of the metabolic syndrome.

2. Obesity

2.1. cART and Weight Gain

In the era of effective, well-tolerated cART, overweight and obesity have become prevalent in PLWH [31–33] although some studies suggest the prevalence of obesity is comparable or only slightly higher than in the general population [31,34].

PLWH generally increase their body mass after starting cART, and most of this weight gain is observed in the first year of therapy [35–37]. The mean weight gain in this period is roughly 3–7 kg [35,36,38] or 1.6 kg/m² by BMI [39], and more weight gain is to be expected in patients with lower CD4⁺ cell counts or with a higher baseline HIV viral load [32,34–36,38,40–43] as well as after successful management of some opportunistic conditions [44]. It is difficult to definitely conclude to what extent this is due to the medication itself, improvement of nutritional status after the suppression of HIV replication (a “return-to-health” effect), or a different biological mechanism altogether.

There is evidence that women may be a particularly vulnerable group to cART-associated weight gain [33,34,40–42] although some studies failed to show such associations [32,37,43,44]. Similarly, there is conflicting evidence on the role of ethnicity, with some but not all studies suggesting that black individuals are at an increased risk [34,36,42].

Switching cART can also result in body mass change. In an analysis of 12 switch studies, Erlandson et al. [37] found that PLWH gained weight regardless of whether they received a new regimen or were randomized to the comparator group. The difference between weight gain in these switch studies between stay-on and switch groups were generally in the range of 0.5–1.5 kg at week 48.

2.2. Class Effects and Particular Antiretrovirals

Increased weight gain in the first years of cART was associated with INSTI use in a large, well-designed cohort from North America [35]. The largest weight gain was observed in dolutegravir (DTG) recipients and moderate weight gain in raltegravir (RAL) recipients, whereas weight gain on elvitegravir boosted with cobicistat (EVG/c) was comparable to that on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). The cohort did not

include patients on bictegravir (BIC) [35]. Similarly, in a pooled analysis of eight phase-3 clinical trials on treatment-naïve patients by Sax et al. [36], greater weight gain after initiation of cART was seen with the use of INSTIs, among which DTG and BIC were associated with greater weight gain than EVG/c. In the ACTG A5257 trial with treatment-naïve patients, there was a bigger waist circumference gain for individuals receiving RAL than for those receiving darunavir boosted with ritonavir (DRV/r), but no difference was noted for RAL vs. atazanavir boosted with ritonavir (ATV/r) [42].

In switch studies, switching from EVG/c to either DTG or BIC was associated with increased weight gain compared to staying on EVG/c, and switching from efavirenz (EFV) to EVG/c was associated with increased weight gain. No differences in weight gain were seen when switching from DTG or from a boosted protease inhibitor (PI) to BIC [37].

Cabotegravir (CAB) is the first injectable antiretroviral approved for the treatment of HIV in combination with rilpivirine. In the FLAIR study, there was no difference in weight gain between patients on injectable CAB/RPV and oral DTG/ABC/3TC [45]. No real-life data are available for CAB.

INSTIs were implicated as risk factors for weight gain in other observational studies as well [41,46], with very few reports reporting no association [47].

Apart from the above-cited comparisons of PIs to INSTIs, there are also some data on how PIs compare to NNRTIs. PIs have been associated with increased weight gain when compared to NNRTIs in a cohort from North America [35]. More weight gain on PIs than on NNRTIs was also seen in the ACTG A5257 trial, with no difference between DRV/r and ATV/r in terms of weight gain [42]. In the A5224s study, more weight gain upon initiation of cART was seen with ATV/r than with EFV [48]. Some pre-2010s data implicated PI use with weight gain as well [32,34].

Among NNRTIs, the use of rilpivirine (RPV) was associated with more weight gain than the use of EFV in treatment-naïve patients [36] and with more weight gain than EVG/c in switch studies [37]. RPV should be taken with a meal to aid its absorption, and thus, Sax et al. theorized [36] that this could lead to patients inadvertently increasing their daily caloric intake in order to comply with their physicians' recommendations; more real-life data are needed in order to support this hypothesis.

Doravirine (DOR) is a comparatively new NNRTI first approved in 2018. In clinical trials in treatment-naïve patients, DOR was associated with a mean weight gain of 1.7 kg at week 48, which was comparable to DRV/r and slightly higher than with EFV. At week 96, there were no differences in significant (>10% body weight) weight gain or percentage of patients with BMI class increase (e.g., from underweight to normal weight, from normal weight to overweight, etc.) between regimens containing DOR, EFV, or DRV/r [43]. Similar to CAB, no real-life data are available for DOR.

There is data on the influence of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) on changes in body mass as well. In the A5224s study, weight gain upon initiation of cART was not dependent on whether the tenofovir disoproxil/emtricitabine (TDF/FTC) or abacavir/lamivudine (ABC/3TC) backbone was used [48]. In the GEMINI-1 and GEMINI-2 trial, weight gain was comparable between DTG/3TC and DTG/TDF/FTC [49]. A large observational study failed to find a difference in weight gain between TDF and zidovudine (ZDV) recipients [41].

Tenofovir alafenamide (TAF) has been implicated in weight gain in both observational and clinical studies [46]. In Sax et al.'s analysis of clinical trials [36], greater weight gain after initiation of cART was seen with TAF use than with other NRTIs. In switch studies, switching from ABC or TDF to TAF was also associated with more weight gain than remaining on the baseline regimen [37]. The switch from TDF to TAF was associated with a weight gain of 2–4.5 kg in the first nine months after the switch in one cohort study, with a subsequent tendency for the weight to plateau [50].

2.3. The Consequences of cART-Associated Weight Gain

There is some controversy about whether cART-associated weight gain increases cardiovascular risk. In the above-mentioned analysis by Sax et al. [36], significant ($\geq 10\%$ body weight) weight gain at 96 weeks from cART initiation was associated with lower HDL levels and a higher total-cholesterol-to-HDL ratio but not with a difference in LDL levels, fasting glucose levels, or blood pressure. In the D:A:D cohort, an increase in BMI in the first year of cART correlated with the risk of subsequent development of diabetes, but its association with CV morbidity was more complex—an increase in BMI correlated with subsequent CVD risk only in the normo-weight group (BMI 18.5–25) and not in underweight, overweight, or obese individuals. There was no correlation between BMI change and CVD risk in the whole cohort [51]. Similarly, there was no association between cART-associated weight gain and increase in incident diabetes in a study by Herrin et al. [52] although a low percentage of female participants (<5%) makes the study difficult to extrapolate to the female population.

In an analysis of switch studies, Erlandson et al. [37] compared serum lipid levels, fasting glucose, and blood pressure between patients with at least 10% body weight gain with and patients with less than 10% body weight gain at 48 weeks after cART switch. There were statistically significant differences between the groups, with the group with significant weight gain experiencing a median decrease of HDL cholesterol levels of 3 mg/dL (vs. no change in patient without significant weight gain), a median decrease in total cholesterol levels of 2 mg/dL (vs. an increase of 3 mg/dL), and a median increase in total-cholesterol-to-HDL ratio of 0.1 (vs. no change), which are findings of uncertain if not outright doubtful clinical relevance due to the small magnitude of the observed differences. There were no statistically significant differences in change of LDL cholesterol, triglyceride and glucose serum levels, treatment-emergent diabetes- or hyperglycemia-related adverse outcomes, as well as no differences in the change of systolic and diastolic blood pressure.

In Yuh et al.'s longitudinal study [44], gaining 10 or more pounds after one year of cART was associated with decreased five-year all-cause mortality, but only in the underweight and normal weight group. In overweight and obese individuals, there was no association between cART-associated weight gain and five-year mortality whatsoever; although, as 97% of the participants were male, these findings may be not easily generalizable to the female population.

Furthermore, cART regimens with similar weight gain can have a differential effect on other traditional risk factors. This was seen in the GEMINI-1 and GEMINI-2 clinical trials, where participants in the DTG/3TC arm and in the DTG/TDF/FTC arm had similar weight gain, yet they were different in terms of changes in lipid levels, with the DTG/3TC arm associated with a more favorable lipid profile at 48 and 96 weeks [49].

More research is needed to understand the impact of cART-associated weight gain on cardiovascular morbidity and mortality, especially in the longer term.

2.4. Limitations of Studies on cART-Associated Weight Gain and Gaps in Research

Antiretroviral drugs are used in combination, and thus, it is sometimes difficult to determine whether such observations are due to individual components of cART or particular combinations of drugs. Most participants in clinical trials of HIV medication have a low absolute risk of cardiovascular events due to their young age; as an example, 75% of participants of the seven clinical trials described in a review paper by Sax et al. [36] and 75% of participants of the 66 trials described in a meta-analysis by Nan et al. [53] were under the age of 45 for studies on cART-naïve patients and under the age of 50 for switch studies. Due to this and due to the relatively short follow-up of most HIV trials, some authors have indicated that studies may be underpowered to detect a difference in cardiovascular outcomes between arms [53,54]. In observational studies, on the other hand, there is the well-known additional risk of confounding factors, e.g., the degree of immune deficiency and HIV viral load, guiding both the choice of cART and influencing the end net weight gain.

In European and North American HIV studies, women frequently constitute less than 15% of participants [35,36,48], reflecting epidemiological trends in these geographical areas. This can lead some studies to potentially miss important trends in cART tolerability in women, including an increased susceptibility to weight gain with certain cART combinations. As an example, in the ACTG A5257, there was a bigger difference between waist circumference gain on RAL versus on ATV/r for women than for men, which could potentially indicate differential metabolic tolerability [42]. More research is needed in order to understand the significance of gender on cART-associated weight gain and whether it can influence clinical decision-making.

Most studies on cART-associated weight gain included absolute weight change and BMI change, with no information on alternative measures of adiposity, such as waist circumference measurement or imaging studies. It is therefore difficult to determine to what extent the observed changes in weight were determined by increases in visceral adiposity, subcutaneous adiposity, muscle mass, or by other compartments, all of which have widely different effects on metabolic health [55–57]. To further complicate the matter, using both anthropometric measurements and imaging can lead to conflicting results and difficulties in interpretation [58]. More research is needed in order to understand which anthropomorphic and/or imaging techniques are best suited for the prediction of the effect of cART on weight gain in CVD risk-relevant compartments.

3. cART and Plasma Lipid Levels

PLWH have a greater risk of dyslipidemia compared to the general population. The etiology of these metabolic disturbances is multifactorial. Firstly, HIV itself is linked with chronic inflammation and immune activation, which lead to a specific lipid phenotype characterized by decreased levels of total cholesterol (TC) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL), increased levels of LDL cholesterol (LDL) and triglycerides (TG), as well as changes in lipid composition and function [59–61]. Secondly, dyslipidemia may result from personal factors of PLWH, such as age, sex, genetic factors, diet, lifestyle, etc. Finally, exposure to cART is also related to serum lipid alterations.

Various classes of antiretrovirals influence clinical lipids in a differential manner. Particularly, older NNRTIs, such as efavirenz and PIs, have been associated with a greater risk of dyslipidemia than newer agents from the same antiretroviral classes [62]. As a result, first-line HIV therapies currently recommended in the European AIDS Clinical Society (EACS) are focused on antiretroviral drugs with more favorable lipid profiles [63].

TAF has been introduced into clinical practice as a new tenofovir prodrug with the advantage of lower renal and bone toxicity because of its lower plasma concentration [64]. Unfortunately, switching from TDF to TAF also resulted in significant increases in TG, TC, LDL, and HDL cholesterol levels [65,66]. However, recently it has been shown that when TAF is switched back to TDF, lipid levels return to previous values, which may be due to the possible lipid-lowering statin-like effect of TDF [67,68].

RAL, DTG, and BIC use is consistently associated with globally improved lipid parameters both in treatment-naïve PLWH and after switch from PIs, EFV, or EVG/c, and their use is associated with decreases in LDL cholesterol and triglyceride levels and often with increases in HDL cholesterol levels. Cobicistat, a booster used with EVG and optionally with some PIs, is a CYP3A4 inhibitor with lower negative influence on lipid metabolism than ritonavir. However, EVG combined with cobicistat has a worse metabolic profile than other INSTIs, and as a result, presently, it is recommended in the EACS Guidelines as a second-line HIV therapy [63,69].

DOR is associated with a lower incidence favorable lipid profile in HIV-infected cART-naïve patients [70]. Moreover, the reductions in fasting lipids were also observed after switching to once-daily DOR/3TC/TDF in virologically suppressed HIV-infected subjects [71].

4. cART and Diabetes

The association of cART with diabetes mellitus (DM) is inconsistent and varies widely across primary epidemiological studies [72–75]. PI has been associated with hyperglycemia, but data from the large studies are inconsistent [76–79].

A meta-analysis that included twenty cross-sectional studies involving more than five thousand participants in sub-Saharan Africa showed no association between use of antiretroviral therapy and DM (OR: 2.53, 95%CI: 0.87–7.35, $n = 8$, $I^2 = 73.8%$) [80]. A different meta-analysis conducted in Africa showed no significant differences between type 2 DM (T2DM) prevalence in PLWH versus uninfected individuals (risk ratio (RR) = 1.61, 95% CI 0.62 to 4.21, $p = 0.33$) or between cART recipients versus untreated patients (RR = 1.38, 95% CI 0.66 to 2.87, $p = 0.39$); however, these results are limited by the high heterogeneity of the included studies and moderate-to-high risk of bias [81]. Another meta-analysis describing almost fourteen thousand HIV patients revealed that use of PIs was not associated with the development of DM [82].

On the other hand, data from more than twenty thousand participants from 41 observational studies concerning the proportions of DM in PLWH showed that mean fasting plasma glucose (FPG) concentrations and the odds of diabetes were significantly higher among cART-exposed patients compared to their naïve counterparts. cART was also associated with significant increases in FPG levels in studies with mean cART duration ≥ 18 months (pooled mean difference: 4.97 mg/dL; 95% CI, 3.10 to 6.84; 14 studies) but not in studies with mean cART duration < 18 months (pooled mean difference: 4.40 mg/dL, 95% CI, -0.59 to 9.38; 7 studies). However, given the predominance of cross-sectional studies in the meta-analysis, causality between cART and diabetes could not be presumed [83]. A meta-analysis describing the relationship between HIV infection, HIV treatment, and gestational DM (GDM) showed no significant relationship between HIV infection and the development of GDM (risk ratio 0.80, 95% confidence interval (CI): 0.47–1.37, $I = 0%$), but exposure to PIs increased GDM risk in studies using first-generation protease inhibitors (risk ratio 2.29, 95% CI: 1.46–3.58) and studies using the strictest diagnosis criteria, which is the National Diabetes Data Group criteria for 3-h oral glucose tolerance test (risk ratio 3.81, 95% CI: 2.18–6.67) [84].

5. Hypertension

In observational studies, PLWH on cART have on average 4.5-mmHg higher SBP and 3.2-mmHg higher DBP than their cART-naïve counterparts, which translates into a 1.68 higher odds of having hypertension [85], with this trend visible even after stratifying for age [86]. It is not known whether this should be considered as a direct effect of cART or a phenomenon analogous to return-to-health seen with cART-associated weight gain. Compared to other components of the metabolic syndrome, less is known about the influence of particular cART classes and of particular drugs on the development of hypertension.

ZDV has been linked to hypertension in some observational studies [87,88] with conflicting results [89] or an inverse association in others [90]. An experimental study on ZDV-fed rats showed that, compared to controls, they had, among other alterations, higher blood pressure, hypertrophic myocytes, and modified vascular smooth muscle responsiveness [91], but it is difficult to determine whether this was due to a specific effect of ZDV, a class effect of NRTIs, or an effect of antiretrovirals altogether.

There is evidence that the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) specifically may contribute to an increased prevalence of hypertension in PLWH [25]. Interestingly, DRV, a member of the PI group, was proven through computational methods to exhibit a dual inhibitory effect, inhibiting not only the HIV protease but also renin, a member of RAAS [92]. This was reflected in the results of one large African-based study, where significantly lower diastolic blood pressure and a non-significant trend towards lower systolic blood pressure in patients on PI-containing regimens were observed [93].

6. Conclusions

cART poses a unique risk factor for PLWH for the development of individual components of the metabolic syndrome, with particular drugs and classes associated with different degrees of risk in this regard. The knowledge of these different metabolic profiles of antiretrovirals can be used by clinicians to tailor cART to particular patients in order to minimize their cardiovascular morbidity and mortality. The continued surveillance of new generations of antiretrovirals in regards to their effect on metabolic health, both in clinical trials as well as in real-life cohorts, is important in order to not miss new trends in cART toxicity.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Ethical review and approval were waived for this study due to nature of the study.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Huang, P.L. A Comprehensive Definition for Metabolic Syndrome. *Dis. Models Mech.* **2009**, *2*, 231–237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Alberti, K.G.M.M.; Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; Zimmet, P.Z.; Cleeman, J.I.; Donato, K.A.; Fruchart, J.-C.; James, W.P.T.; Loria, C.M.; Smith, S.C. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* **2009**, *120*, 1640–1645. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Mottillo, S.; Filion, K.B.; Genest, J.; Joseph, L.; Pilote, L.; Poirier, P.; Rinfret, S.; Schiffrin, E.L.; Eisenberg, M.J. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2010**, *56*, 1113–1132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Samson, S.L.; Garber, A.J. Metabolic Syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin.* **2014**, *43*, 1–23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. O'Neill, S.; O'Driscoll, L. Metabolic Syndrome: A Closer Look at the Growing Epidemic and Its Associated Pathologies. *Obes. Rev.* **2015**, *16*, 1–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. for the RIVANA Study Investigators; Guembe, M.J.; Fernandez-Lazaro, C.I.; Sayon-Orea, C.; Toledo, E.; Moreno-Iribas, C. Risk for Cardiovascular Disease Associated with Metabolic Syndrome and Its Components: A 13-Year Prospective Study in the RIVANA Cohort. *Cardiovasc. Diabetol.* **2020**, *19*, 195. [[CrossRef](#)]
7. Li, C.; Hsieh, M.-C.; Chang, S.-J. Metabolic Syndrome, Diabetes, and Hyperuricemia. *Cur. Opin. Rheumatol.* **2013**, *25*, 210–216. [[CrossRef](#)]
8. Lim, S.S.; Kakoly, N.S.; Tan, J.W.J.; Fitzgerald, G.; Bahri Khomami, M.; Joham, A.E.; Cooray, S.D.; Misso, M.L.; Norman, R.J.; Harrison, C.L.; et al. Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression: Metabolic Syndrome in PCOS. *Obes. Rev.* **2019**, *20*, 339–352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Gaines, J.; Vgontzas, A.N.; Fernandez-Mendoza, J.; Bixler, E.O. Obstructive Sleep Apnea and the Metabolic Syndrome: The Road to Clinically-Meaningful Phenotyping, Improved Prognosis, and Personalized Treatment. *Sleep Med. Rev.* **2018**, *42*, 211–219. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Xie, K.; Bao, L.; Jiang, X.; Ye, Z.; Bing, J.; Dong, Y.; Gao, D.; Ji, X.; Jiang, T.; Li, J.; et al. The Association of Metabolic Syndrome Components and Chronic Kidney Disease in Patients with Hypertension. *Lipids Health Dis.* **2019**, *18*, 229. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Dietrich, P.; Hellerbrand, C. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Obesity and the Metabolic Syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **2014**, *28*, 637–653. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Rico-Martín, S.; Calderón-García, J.F.; Basilio-Fernández, B.; Clavijo-Chamorro, M.Z.; Sánchez Muñoz-Torrero, J.F. Metabolic Syndrome and Its Components in Patients with COVID-19: Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Mortality. A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCDD* **2021**, *8*, 162. [[CrossRef](#)]
13. Bae, C.-Y.; Piao, M.; Kim, M.; Im, Y.; Kim, S.; Kim, D.; Choi, J.; Cho, K.H. Biological Age and Lifestyle in the Diagnosis of Metabolic Syndrome: The NHIS Health Screening Data, 2014–2015. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 444. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Bovolini, A.; Garcia, J.; Andrade, M.A.; Duarte, J.A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int. J. Sports Med.* **2021**, *42*, 199–214. [[CrossRef](#)]
15. Filaković, P.; Petek Erić, A.; Radanović-Grgurić, L. Metabolic Syndrome and Psychotropic Medications. *Med. Glas.* **2012**, *9*, 180–188.
16. Bergmann, T.K.; Barraclough, K.A.; Lee, K.J.; Staatz, C.E. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Prednisolone and Prednisone in Solid Organ Transplantation. *Clin. Pharm.* **2012**, *51*, 711–741. [[CrossRef](#)]
17. Ferràu, F.; Korbonits, M. Metabolic Syndrome in Cushing's Syndrome Patients. *Neuroendocrinology* **2010**, *92*, 96–101. [[CrossRef](#)]

18. Marazziti, D.; Rutigliano, G.; Baroni, S.; Landi, P.; Dell’Osso, L. Metabolic Syndrome and Major Depression. *CNS Spectr.* **2014**, *19*, 293–304. [[CrossRef](#)]
19. Pucci, G.; Alcidi, R.; Tap, L.; Battista, F.; Mattace-Raso, F.; Schillaci, G. Sex- and Gender-Related Prevalence, Cardiovascular Risk and Therapeutic Approach in Metabolic Syndrome: A Review of the Literature. *Pharmacol. Res.* **2017**, *120*, 34–42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Nguyen, K.A.; Peer, N.; Mills, E.J.; Kengne, A.P. A Meta-Analysis of the Metabolic Syndrome Prevalence in the Global HIV-Infected Population. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0150970. [[CrossRef](#)]
21. Li, R.; Li, W.; Lun, Z.; Zhang, H.; Sun, Z.; Kanu, J.S.; Qiu, S.; Cheng, Y.; Liu, Y. Prevalence of Metabolic Syndrome in Mainland China: A Meta-Analysis of Published Studies. *BMC Public Health* **2016**, *16*, 296. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Soltaninejad, M.; Yarmohammadi, H.; Madrese, E.; Khaleghi, S.; Poursadeqiyani, M.; Aminzadeh, M.; Saberinia, A. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Drivers: A Meta-Analysis and Systematic Review. *WOR* **2020**, *67*, 829–835. [[CrossRef](#)]
23. Ambachew, S.; Endalamaw, A.; Worede, A.; Tegegne, Y.; Melku, M.; Biadgo, B. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Ethiopian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Obes.* **2020**, *2020*, 2701309. [[CrossRef](#)]
24. Wang, H.; Naghavi, M.; Allen, C.; Barber, R.M.; Bhutta, Z.A.; Carter, A.; Casey, D.C.; Charlson, F.J.; Chen, A.Z.; Coates, M.M.; et al. Global, Regional, and National Life Expectancy, All-Cause Mortality, and Cause-Specific Mortality for 249 Causes of Death, 1980–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* **2016**, *388*, 1459–1544. [[CrossRef](#)]
25. Masenga, S.K.; Elijevich, F.; Koethe, J.R.; Hamooya, B.M.; Heimbürger, D.C.; Munsaka, S.M.; Laffer, C.L.; Kirabo, A. Hypertension and Metabolic Syndrome in Persons with HIV. *Curr. Hypertens. Rep.* **2020**, *22*, 78. [[CrossRef](#)]
26. Baker, J.V.; Sharma, S.; Grund, B.; Rupert, A.; Metcalf, J.A.; Schechter, M.; Munderi, P.; Aho, I.; Emery, S.; Babiker, A.; et al. Systemic Inflammation, Coagulation, and Clinical Risk in the START Trial. *Open Forum Infect. Dis.* **2017**, *4*, ofx262. [[CrossRef](#)]
27. Zicari, S.; Sessa, L.; Cotugno, N.; Ruggiero, A.; Morrocchi, E.; Concato, C.; Rocca, S.; Zangari, P.; Manno, E.; Palma, P. Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART. *Viruses* **2019**, *11*, 200. [[CrossRef](#)]
28. Warnke, D.; Barreto, J.; Temesgen, Z. Antiretroviral Drugs. *J. Clin. Pharmacol.* **2007**, *47*, 1570–1579. [[CrossRef](#)]
29. Nguyen, A.; Calmy, A.; Schiffer, V.; Bernasconi, E.; Battegay, M.; Opravil, M.; Evison, J.-M.; Tarr, P.; Schmid, P.; Perneger, T.; et al. Lipodystrophy and Weight Changes: Data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000–2006. *HIV Med.* **2008**, *9*, 142–150. [[CrossRef](#)]
30. Price, J.; Hoy, J.; Ridley, E.; Nyulasi, I.; Paul, E.; Woolley, I. Changes in the Prevalence of Lipodystrophy, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease Risk in HIV-Infected Men. *Sex. Health* **2015**, *12*, 240. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Crum-Cianflone, N.; Tejedor, R.; Medina, S.; Barahona, I.; Ganesan, A. Obesity among Patients with HIV: The Latest Epidemic. *AIDS Patient Care STDs* **2008**, *22*, 925–930. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Tate, T.; Willig, A.L.; Willig, J.H.; Raper, J.L.; Moneyham, L.; Kempf, M.-C.; Saag, M.S.; Mugavero, M.J. HIV Infection and Obesity: Where Did All the Wasting Go? *Antivir. Ther.* **2012**, *17*, 1281–1289. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. McCormick, C.L.; Francis, A.M.; Iliffe, K.; Webb, H.; Douch, C.J.; Pakianathan, M.; Macallan, D.C. Increasing Obesity in Treated Female HIV Patients from Sub-Saharan Africa: Potential Causes and Possible Targets for Intervention. *Front. Immunol.* **2014**, *5*. [[CrossRef](#)]
34. Lakey, W.; Yang, L.-Y.; Yancy, W.; Chow, S.-C.; Hicks, C. Short Communication: From Wasting to Obesity: Initial Antiretroviral Therapy and Weight Gain in HIV-Infected Persons. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* **2013**, *29*, 435–440. [[CrossRef](#)]
35. Bourgi, K.; Jenkins, C.A.; Rebeiro, P.F.; Shepherd, B.E.; Palella, F.; Moore, R.D.; Althoff, K.N.; Gill, J.; Rabkin, C.S.; Gange, S.J.; et al. Weight Gain among Treatment-naïve Persons with HIV Starting Integrase Inhibitors Compared to Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors or Protease Inhibitors in a Large Observational Cohort in the United States and Canada. *J. Intern. AIDS Soc.* **2020**, *23*, e25484. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Sax, P.E.; Erlandson, K.M.; Lake, J.E.; McComsey, G.A.; Orkin, C.; Esser, S.; Brown, T.T.; Rockstroh, J.K.; Wei, X.; Carter, C.C.; et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 1379–1389. [[CrossRef](#)]
37. Erlandson, K.M.; Carter, C.C.; Melbourne, K.; Brown, T.T.; Cohen, C.; Das, M.; Esser, S.; Huang, H.; Koethe, J.R.; Martin, H.; et al. Weight Change Following Antiretroviral Therapy Switch in People With Viral Suppression: Pooled Data from Randomized Clinical Trials. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *73*, 1440–1451. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Stires, H.; LaMori, J.; Chow, W.; Zalewski, Z.; Vidulich, A.; Avina, M.; Sloan, C.; Hughes, R.; Hardy, H. Weight Gain and Related Comorbidities Following Antiretroviral Initiation in the 2000s: A Systematic Literature Review. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* **2021**, *37*, 834–841. [[CrossRef](#)]
39. Olawepo, J.O.; Pharr, J.R.; Cross, C.L.; Kachen, A.; Olakunde, B.O.; Sy, F.S. Changes in Body Mass Index among People Living with HIV Who Are New on Highly Active Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AIDS Care* **2021**, *33*, 326–336. [[CrossRef](#)]
40. Bares, S.H.; Smeaton, L.M.; Xu, A.; Godfrey, C.; McComsey, G.A. HIV-Infected Women Gain More Weight than HIV-Infected Men Following the Initiation of Antiretroviral Therapy. *J. Women’s Health* **2018**, *27*, 1162–1169. [[CrossRef](#)]
41. Bakal, D.R.; Coelho, L.E.; Luz, P.M.; Clark, J.L.; De Boni, R.B.; Cardoso, S.W.; Veloso, V.G.; Lake, J.E.; Grinsztejn, B. Obesity Following ART Initiation Is Common and Influenced by Both Traditional and HIV-/ART-Specific Risk Factors. *J. Antimicrob. Chemother.* **2018**, *73*, 2177–2185. [[CrossRef](#)]

42. Bhagwat, P.; Ofotokun, I.; McComsey, G.A.; Brown, T.T.; Moser, C.; Sugar, C.A.; Currier, J.S. Changes in Waist Circumference in HIV-Infected Individuals Initiating a Raltegravir or Protease Inhibitor Regimen: Effects of Sex and Race. *Open Forum Infect. Dis.* **2018**, *5*, ofy201. [[CrossRef](#)]
43. Orkin, C.; Elion, R.; Thompson, M.; Rockstroh, J.K.; Alvarez Bogner, F.; Xu, Z.J.; Hwang, C.; Sklar, P.; Martin, E.A. Changes in Weight and BMI with First-Line Doravirine-Based Therapy. *AIDS* **2021**, *35*, 91–99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Yuh, B.; Tate, J.; Butt, A.A.; Crothers, K.; Freiberg, M.; Leaf, D.; Logeais, M.; Rimland, D.; Rodriguez-Barradas, M.C.; Ruser, C.; et al. Weight Change After Antiretroviral Therapy and Mortality. *Clin. Infect. Dis.* **2015**, *60*, 1852–1859. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Orkin, C.; Oka, S.; Philibert, P.; Brinson, C.; Bassa, A.; Gusev, D.; Degen, O.; García, J.G.; Morell, E.B.; Tan, D.H.S.; et al. Long-Acting Cabotegravir plus Rilpivirine for Treatment in Adults with HIV-1 Infection: 96-Week Results of the Randomised, Open-Label, Phase 3 FLAIR Study. *Lancet HIV* **2021**, *8*, e185–e196. [[CrossRef](#)]
46. Bansi-Matharu, L.; Phillips, A.; Oprea, C.; Grabmeier-Pfistershammer, K.; Günthard, H.F.; De Wit, S.; Guaraldi, G.; Vehreschild, J.J.; Wit, F.; Law, M.; et al. Contemporary Antiretrovirals and Body-Mass Index: A Prospective Study of the RESPOND Cohort Consortium. *Lancet HIV* **2021**, *8*, e711–e722. [[CrossRef](#)]
47. Burns, J.E.; Stirrup, O.; Waters, L.; Dunn, D.; Gilson, R.; Pett, S.L. No Overall Impact on Rate of Weight Gain with Integrase Inhibitor-containing Regimens in Antiretroviral-naïve Adults. *HIV Med.* **2021**, hiv.13186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Erlandson, K.M.; Kitch, D.; Tierney, C.; Sax, P.E.; Daar, E.S.; Tebas, P.; Melbourne, K.; Ha, B.; Jahed, N.C.; McComsey, G.A. Weight and Lean Body Mass Change with Antiretroviral Initiation and Impact on Bone Mineral Density. *AIDS* **2013**, *27*, 2069–2079. [[CrossRef](#)]
49. Cahn, P.; Madero, J.S.; Arribas, J.R.; Antinori, A.; Ortiz, R.; Clarke, A.E.; Hung, C.-C.; Rockstroh, J.K.; Girard, P.-M.; Sievers, J.; et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2020**, *83*, 310–318. [[CrossRef](#)]
50. Mallon, P.W.; Brunet, L.; Hsu, R.K.; Fusco, J.S.; Mounzer, K.C.; Prajapati, G.; Beyer, A.P.; Wohlfeiler, M.B.; Fusco, G.P. Weight Gain before and after Switch from TDF to TAF in a U.S. Cohort Study. *J. Intern. AIDS Soc.* **2021**, *24*. [[CrossRef](#)]
51. Achhra, A.; Mocroft, A.; Reiss, P.; Sabin, C.; Ryom, L.; de Wit, S.; Smith, C.; d’Arminio Monforte, A.; Phillips, A.; Weber, R.; et al. Short-Term Weight Gain after Antiretroviral Therapy Initiation and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes: The D:A:D Study: ART, Weight Gain and Cardiometabolic Outcomes. *HIV Med.* **2016**, *17*, 255–268. [[CrossRef](#)]
52. Herrin, M.; Tate, J.P.; Akgün, K.M.; Butt, A.A.; Crothers, K.; Freiberg, M.S.; Gibert, C.L.; Leaf, D.A.; Rimland, D.; Rodriguez-Barradas, M.C.; et al. Weight Gain and Incident Diabetes Among HIV-Infected Veterans Initiating Antiretroviral Therapy Compared With Uninfected Individuals. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2016**, *73*, 228–236. [[CrossRef](#)]
53. Nan, C.; Shafer, M.; Urbaityte, R.; Oyee, J.; Hopking, J.; Ragone, L.; Perger, T.; Win, B.; Vangerow, H.; McCoig, C.; et al. Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Events: Pooled Analysis of Data From Clinical Trials. *Open Forum Infect. Dis.* **2018**, *5*, ofy086. [[CrossRef](#)]
54. Feinstein, M.J.; Hsue, P.Y.; Benjamin, L.A.; Bloomfield, G.S.; Currier, J.S.; Freiberg, M.S.; Grinspoon, S.K.; Levin, J.; Longenecker, C.T.; Post, W.S.; et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **2019**, *140*, e98–e124. [[CrossRef](#)]
55. Neeland, I.J.; Turer, A.T.; Ayers, C.R.; Berry, J.D.; Rohatgi, A.; Das, S.R.; Khera, A.; Vega, G.L.; McGuire, D.K.; Grundy, S.M.; et al. Body Fat Distribution and Incident Cardiovascular Disease in Obese Adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *65*, 2150–2151. [[CrossRef](#)]
56. Britton, K.A.; Massaro, J.M.; Murabito, J.M.; Kreger, B.E.; Hoffmann, U.; Fox, C.S. Body Fat Distribution, Incident Cardiovascular Disease, Cancer, and All-Cause Mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62*, 921–925. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Mongraw-Chaffin, M.; Allison, M.A.; Burke, G.L.; Criqui, M.H.; Matsushita, K.; Ouyang, P.; Shah, R.V.; Shay, C.M.; Anderson, C.A.M. CT-Derived Body Fat Distribution and Incident Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2017**, *102*, 4173–4183. [[CrossRef](#)]
58. Vizcarra, P.; Vivancos, M.J.; Pérez-Eliás, M.J.; Moreno, A.; Casado, J.L. Weight Gain in People Living with HIV Switched to Dual Therapy: Changes in Body Fat Mass. *AIDS* **2020**, *34*, 155–157. [[CrossRef](#)]
59. El-Sadr, W.; Mullin, C.; Carr, A.; Gibert, C.; Rappoport, C.; Visnegarwala, F.; Grunfeld, C.; Raghavan, S. Effects of HIV Disease on Lipid, Glucose and Insulin Levels: Results from a Large Antiretroviral-Naïve Cohort. *HIV Med.* **2005**, *6*, 114–121. [[CrossRef](#)]
60. Funderburg, N.T.; Mehta, N.N. Lipid Abnormalities and Inflammation in HIV Infection. *Curr. HIV/AIDS Rep.* **2016**, *13*, 218–225. [[CrossRef](#)]
61. Di Yacovo, S.; Saumoy, M.; Sánchez-Quesada, J.L.; Navarro, A.; Sviridov, D.; Javaloyas, M.; Vila, R.; Vernet, A.; Low, H.; Peñafiel, J.; et al. Lipids, Biomarkers, and Subclinical Atherosclerosis in Treatment-Naïve HIV Patients Starting or Not Starting Antiretroviral Therapy: Comparison with a Healthy Control Group in a 2-Year Prospective Study. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0237739. [[CrossRef](#)]
62. The RESPOND Study Group. Incidence of Dyslipidemia in People with HIV Who Are Treated with Integrase Inhibitors versus Other Antiretroviral Agents. *AIDS* **2021**, *35*, 869–882. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 11.0. October 2021. Available online: https://www.Eacsociety.Org/Media/Final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.Pdf (accessed on 30 November 2021).
64. Gotham, D.; Hill, A.; Pozniak, A.L. Candidates for Inclusion in a Universal Antiretroviral Regimen: Tenofovir Alafenamide. *Curr. Opin. HIV AIDS* **2017**, *12*, 324–333. [[CrossRef](#)]

65. Plum, P.-E.; Maes, N.; Sauvage, A.-S.; Frippiat, F.; Meuris, C.; Uurlings, F.; Lecomte, M.; Léonard, P.; Paquot, N.; Fombellida, K.; et al. Impact of Switch from Tenofovir Disoproxil Fumarate-Based Regimens to Tenofovir Alafenamide-Based Regimens on Lipid Profile, Weight Gain and Cardiovascular Risk Score in People Living with HIV. *BMC Infect Dis* **2021**, *21*, 910. [[CrossRef](#)]
66. Lagoutte-Renosi, J.; Flammang, M.; Chirouze, C.; Beck-Wirth, G.; Bozon, F.; Brunel, A.-S.; Drobacheff-Thiebaut, M.-C.; Foltzer, A.; Hustache-Mathieu, L.; Kowalczyk, J.; et al. Real-Life Impact on Lipid Profile of a Switch from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in HIV-Infected Patients. *CHR* **2021**, *19*, 84–89. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Milinkovic, A.; Berger, F.; Arenas-Pinto, A.; Mauss, S. Lipid Changes Associated with TAF Are Reversible by Switching Back to TDF. In Proceedings of the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 4–7 March 2019.
68. Fabbiani, M.; Bracciale, L.; Doino, M.; Sidella, L.; Farina, S.; Di Cristo, V.; Cauda, R.; De Luca, A.; Di Giambenedetto, S. Lipid-Lowering Effect of Tenofovir in HIV-Infected Patients. *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**, *66*, 682–683. [[CrossRef](#)]
69. Saumoy, M.; Sanchez-Quesada, J.L.; Ordoñez-Llanos, J.; Podzamczek, D. Do All Integrase Strand Transfer Inhibitors Have the Same Lipid Profile? Review of Randomised Controlled Trials in Naïve and Switch Scenarios in HIV-Infected Patients. *JCM* **2021**, *10*, 3456. [[CrossRef](#)]
70. Stockdale, A.J.; Khoo, S. Doravirine: Its Role in HIV Treatment. *Curr. Opin. HIV AIDS* **2022**, *17*, 4–14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Kumar, P.; Johnson, M.; Molina, J.-M.; Rizzardini, G.; Cahn, P.; Bickel, M.; Wan, H.; Xu, Z.J.; Morais, C.; Sklar, P.; et al. Brief Report: Switching to DOR/3TC/TDF Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through Week 144 in the DRIVE-SHIFT Trial. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2021**, *87*, 801–805. [[CrossRef](#)]
72. Dave, J.A.; Lambert, E.V.; Badri, M.; West, S.; Maartens, G.; Levitt, N.S. Effect of Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy on Dysglycemia and Insulin Sensitivity in South African HIV-Infected Patients. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2011**, *57*, 284–289. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Nsagha, D.S.; Assob, J.C.N.; Njunda, A.L.; Tanue, E.A.; Kibu, O.D.; Ayima, C.W.; Ngowe, M.N. Risk Factors of Cardiovascular Diseases in HIV/AIDS Patients on HAART. *TOAIDJ* **2015**, *9*, 51–59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Mohammed, A.E.; Yemane Shenkute, T.; Cheneke Gebisa, W. Diabetes Mellitus and Risk Factors in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals at Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. *DMSO* **2015**, *197*, 327–338. [[CrossRef](#)]
75. Osegbe, I.D.; Soriyan, O.O.; Ogbenna, A.A.; Okpara, H.C.; Azinge, E.C. Risk Factors and Assessment for Cardiovascular Disease among HIV-Positive Patients Attending a Nigerian Tertiary Hospital. *Pan. Afr. Med. J.* **2016**, *23*, 43. [[CrossRef](#)]
76. Justman, J.E.; Benning, L.; Danoff, A.; Minkoff, H.; Levine, A.; Greenblatt, R.M.; Weber, K.; Piessens, E.; Robison, E.; Anastos, K. Protease Inhibitor Use and the Incidence of Diabetes Mellitus in a Large Cohort of HIV-Infected Women. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2003**, *32*, 298–302. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Tien, P.C.; Schneider, M.F.; Cole, S.R.; Levine, A.M.; Cohen, M.; DeHovitz, J.; Young, M.; Justman, J.E. Antiretroviral Therapy Exposure and Incidence of Diabetes Mellitus in the Women’s Interagency HIV Study. *AIDS* **2007**, *21*, 1739–1745. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Tripathi, A.; Liese, A.D.; Jerrell, J.M.; Zhang, J.; Rizvi, A.A.; Albrecht, H.; Duffus, W.A. Incidence of Diabetes Mellitus in a Population-Based Cohort of HIV-Infected and Non-HIV-Infected Persons: The Impact of Clinical and Therapeutic Factors over Time. *Diabet. Med.* **2014**, *31*, 1185–1193. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Riyaten, P.; Salvadori, N.; Traisathit, P.; Ngo-Giang-Huong, N.; Cressey, T.R.; Leenasirimakul, P.; Techapornroong, M.; Bowonwatanuwong, C.; Kantipong, P.; Nilmanat, A.; et al. New-Onset Diabetes and Antiretroviral Treatments in HIV-Infected Adults in Thailand. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2015**, *69*, 453–459. [[CrossRef](#)]
80. Dimala, C.A.; Blencowe, H.; Choukem, S.P. The Association between Antiretroviral Therapy and Selected Cardiovascular Disease Risk Factors in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0201404. [[CrossRef](#)]
81. Pioreschi, A.; Munthali, R.J.; Soepnel, L.; Goldstein, J.A.; Micklesfield, L.K.; Aronoff, D.M.; Norris, S.A. Incidence and Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus with HIV Infection in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open* **2017**, *7*, e013953. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Echecopar-Sabogal, J.; D’Angelo-Piaggio, L.; Chanamé-Baca, D.M.; Ugarte-Gil, C. Association between the Use of Protease Inhibitors in Highly Active Antiretroviral Therapy and Incidence of Diabetes Mellitus and/or Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. STD AIDS* **2018**, *29*, 443–452. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Nduka, C.U.; Stranges, S.; Kimani, P.K.; Sarki, A.M.; Uthman, O.A. Is There Sufficient Evidence for a Causal Association between Antiretroviral Therapy and Diabetes in HIV-Infected Patients? A Meta-Analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2017**, *33*, e2902. [[CrossRef](#)]
84. Soepnel, L.M.; Norris, S.A.; Schrier, V.J.M.M.; Browne, J.L.; Rijken, M.J.; Gray, G.; Klipstein-Grobusch, K. The Association between HIV, Antiretroviral Therapy, and Gestational Diabetes Mellitus. *AIDS* **2017**, *31*, 113–125. [[CrossRef](#)]
85. Nduka, C.U.; Stranges, S.; Sarki, A.M.; Kimani, P.K.; Uthman, O.A. Evidence of Increased Blood Pressure and Hypertension Risk among People Living with HIV on Antiretroviral Therapy: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J. Hum. Hypertens.* **2016**, *30*, 355–362. [[CrossRef](#)]
86. Xu, Y.; Chen, X.; Wang, K. Global Prevalence of Hypertension among People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Soc. Hypertens.* **2017**, *11*, 530–540. [[CrossRef](#)]
87. Brennan, A.T.; Jamieson, L.; Crowther, N.J.; Fox, M.P.; George, J.A.; Berry, K.M.; Stokes, A.; Maskew, M.; Sanne, I.; Long, L.; et al. Prevalence, Incidence, Predictors, Treatment, and Control of Hypertension among HIV-Positive Adults on Antiretroviral Treatment in Public Sector Treatment Programs in South Africa. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0204020. [[CrossRef](#)]

88. Mulugeta, H.; Afenigus, A.D.; Haile, D.; Amha, H.; Kassa, G.M.; Wubetu, M.; Abebaw, E.; Jara, D. Incidence and Predictors of Hypertension Among HIV Patients Receiving ART at Public Health Facilities, Northwest Ethiopia: A One-Year Multicenter Prospective Follow-Up Study. *HIV* **2021**, *13*, 889–901. [[CrossRef](#)]
89. Pangmekeh, P.J.; Awolu, M.M.; Gustave, S.; Gladys, T.; Cumber, S.N. Association between Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and Hypertension in Persons Living with Hiv/Aids in the Bamenda Regional Hospital, Cameroon. *Pan. Afr. Med. J.* **2019**, *33*. [[CrossRef](#)]
90. Fan, H.; Guo, F.; Hsieh, E.; Chen, W.-T.; Lv, W.; Han, Y.; Xie, J.; Li, Y.; Song, X.; Li, T. Incidence of Hypertension among Persons Living with HIV in China: A Multicenter Cohort Study. *BMC Public Health* **2020**, *20*, 834. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
91. Ruga, E. Zidovudine-Induced Alterations in the Heart and Vascular Smooth Muscle of the Rat. *Cardiovasc. Res.* **2003**, *60*, 147–155. [[CrossRef](#)]
92. Tzoupis, H.; Leonis, G.; Megariotis, G.; Supuran, C.T.; Mavromoustakos, T.; Papadopoulos, M.G. Dual Inhibitors for Aspartic Proteases HIV-1 PR and Renin: Advancements in AIDS–Hypertension–Diabetes Linkage via Molecular Dynamics, Inhibition Assays, and Binding Free Energy Calculations. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5784–5796. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. on behalf of the CoLTART study team; Mayanja, B.N.; Kasamba, I.; Levin, J.; Namakoola, I.; Kazooba, P.; Were, J.; Kaleebu, P.; Munderi, P. COHORT PROFILE: The Complications of Long-Term Antiretroviral Therapy Study in Uganda (CoLTART), a Prospective Clinical Cohort. *AIDS Res.* **2017**, *14*, 26. [[CrossRef](#)]

Piśmiennictwo rozprawy doktorskiej

1. Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease: HIV and the spectrum of human disease. *J Pathol.* 2015;235:229–41.
2. WHO. Global health observatory (GHO) data. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>. Data dostępu: 19.02.2024.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2023 – 2022 data. Stockholm: ECDC; 2023.
4. Niedźwiedzka-Stadnik M, Nowakowska-Radziwonka E. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w 2022 roku. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm. Dostęp: 19.02.2024.
5. Krajowe Centrum ds AIDS. Krajowe Centrum AIDS. Sprawozdanie z harmonogramu realizacji krajowego programu zapobiegania zakażeniom HIV i zwalczania AIDS na lata 2022-2026 za 2022 r. https://aids.gov.pl/krajowy_program/2022-2/ Dostęp: 19.02.2024.
6. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Quesenberry CP, Klein DB, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2016;73:39–46.
7. Fontela C, Aguinaga A, Moreno-Iribas C, Repáraz J, Rivero M, Gracia M, et al. Trends and causes of mortality in a population-based cohort of HIV-infected adults in Spain: comparison with the general population. *Sci Rep.* 2020;10:8922.
8. Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, et al. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan. *AIDS.* 2020;34:913–21.
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal.* 2021;42:3227–337.
10. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2018;138:1100–12.
11. Gutierrez J, Albuquerque ALA, Falzon L. HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12:e0176686.
12. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms.* 2009;2:231–7.

13. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
14. Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, Kengne AP. A Meta-Analysis of the Metabolic Syndrome Prevalence in the Global HIV-Infected Population. *PLoS ONE*. 2016;11:e0150970.
15. Crum-Cianflone N, Tejjidor R, Medina S, Barahona I, Ganesan A. Obesity among Patients with HIV: The Latest Epidemic. *AIDS Patient Care and STDs*. 2008;22:925–30.
16. Tate T, Willig AL, Willig JH, Raper JL, Moneyham L, Kempf M-C, et al. HIV infection and obesity: where did all the wasting go? *Antivir Ther*. 2012;17:1281–9.
17. Guehi C, Badjé A, Gabillard D, Ouattara E, Koulé SO, Moh R, et al. High prevalence of being Overweight and Obese HIV-infected persons, before and after 24 months on early ART in the ANRS 12136 Temprano Trial. *AIDS Res Ther*. 2016;13:12.
18. McCormick CL, Francis AM, Iliffe K, Webb H, Douch CJ, Pakianathan M, et al. Increasing Obesity in Treated Female HIV Patients from Sub-Saharan Africa: Potential Causes and Possible Targets for Intervention. *Front Immunol*. 2014;5.
19. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, et al. Rising Obesity Prevalence and Weight Gain Among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2016;32:50–8.
20. Rogalska-Płońska M, Rogalski P, Leszczyszyn-Pynka M, Stempkowska J, Kocbach P, Kowalczyk-Kot A, et al. Hypertension, dyslipidaemia, and cardiovascular risk in HIV-infected adults in Poland. *Kardiol Pol*. 2017;75:1324–31.
21. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022;133:155217.
22. El-Sadr W, Mullin C, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. *HIV Med*. 2005;6:114–21.
23. Funderburg NT, Mehta NN. Lipid Abnormalities and Inflammation in HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13:218–25.
24. Di Yacovo S, Saumoy M, Sánchez-Quesada JL, Navarro A, Sviridov D, Javaloyas M, et al. Lipids, biomarkers, and subclinical atherosclerosis in treatment-naive HIV patients starting or not

starting antiretroviral therapy: Comparison with a healthy control group in a 2-year prospective study. *PLoS ONE*. 2020;15:e0237739.

25. Xu Y, Chen X, Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2017;11:530–40.

26. Davis K, Perez-Guzman P, Hoyer A, Brinks R, Gregg E, Althoff KN, et al. Association between HIV infection and hypertension: a global systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *BMC Med*. 2021;19:105.

27. Bygrave H, Golob L, Wilkinson L, Roberts T, Grimsrud A. Let's talk chronic disease: can differentiated service delivery address the syndemics of HIV, hypertension and diabetes? *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2020;Publish Ahead of Print.

28. Masters MC, Yang J, Lake JE, Abraham AG, Kingsley L, Brown TT, et al. Diabetes mellitus is associated with declines in physical function among men with and without HIV. *AIDS*. 2022;36:637–46.

29. Peer N, Nguyen KA, Hill J, Sumner AE, Cikomola JC, Nachega JB, et al. Prevalence and influences of diabetes and prediabetes among adults living with HIV in Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2023;26:e26059.

30. da Cunha GH, Franco KB, Galvão MTG, Lima MAC, Fontenele MSM, Siqueira LR, et al. Diabetes mellitus in people living with HIV/AIDS: prevalence and associated risk factors. *AIDS Care*. 2020;32:600–7.

31. Spieler G, Westfall AO, Long DM, Cherrington A, Burkholder GA, Funderburg N, et al. Trends in diabetes incidence and associated risk factors among people with HIV in the current treatment era. *AIDS*. 2022;36:1811–8.

32. Atzeni F, Nucera V, Gerratana E, Fiorenza A, Gianturco L, Corda M, et al. Cardiovascular Consequences of Autoimmune Rheumatic Diseases. *CVP*. 2020;18:566–79.

33. Moreno JA, Beltran LM, Rubio-Navarro A, Puig J, Amaro-Villalobos, JM, Egado J. Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *VHRM*. 2015;:35.

34. Longenecker CT, Sullivan C, Baker JV. Immune activation and cardiovascular disease in chronic HIV infection: *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2016;11:216–25.

35. Thurman M, Johnson S, Acharya A, Pallikkuth S, Mahesh M, Byrareddy SN. Biomarkers of Activation and Inflammation to Track Disparity in Chronological and Physiological Age of People Living With HIV on Combination Antiretroviral Therapy. *Front Immunol*. 2020;11:583934.

36. Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017;259:75–82.
37. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279:48487–90.
38. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P. Resistin: A reappraisal. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2019;178:46–63.
39. Pruenster M, Vogl T, Roth J, Sperandio M. S100A8/A9: From basic science to clinical application. *Pharmacology & Therapeutics*. 2016;167:120–31.
40. Fontana A, Spadaro S, Copetti M, Spoto B, Salvemini L, Pizzini P, et al. Association between Resistin Levels and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A New Study and a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0120419.
41. Kunutsor SK, Flores-Guerrero JL, Kieneker LM, Nilsen T, Hidden C, Sundrehagen E, et al. Plasma calprotectin and risk of cardiovascular disease: Findings from the PREVEND prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2018;275:205–13.
42. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2019r. 2021.
43. Ale BM, Amahowe F, Nganda MM, Danwang C, Wakaba NN, Almuwallad A, et al. Global burden of active smoking among people living with HIV on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021;10:12.
44. Johnston PI, Wright SW, Orr M, Pearce FA, Stevens JW, Hubbard RB, et al. Worldwide relative smoking prevalence among people living with and without HIV. *AIDS*. 2021;35:957–70.
45. Petoumenos K, Law MG. Smoking, alcohol and illicit drug use effects on survival in HIV-positive persons. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2016;11:514–20.
46. Lakey W, Yang L-Y, Yancy W, Chow S-C, Hicks C. Short Communication: From Wasting to Obesity: Initial Antiretroviral Therapy and Weight Gain in HIV-Infected Persons. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2013;29:435–40.
47. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, Shepherd BE, Palella F, Moore RD, et al. Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *J Intern AIDS Soc*. 2020;23.
48. Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, et al. Weight Change After Antiretroviral Therapy and Mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60:1852–9.
49. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71:1379–89.

50. Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, Brown TT, Moser C, Sugar CA, et al. Changes in Waist Circumference in HIV-Infected Individuals Initiating a Raltegravir or Protease Inhibitor Regimen: Effects of Sex and Race. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018;5:ofy201.
51. Erlandson KM, Carter CC, Melbourne K, Brown TT, Cohen C, Das M, et al. Weight Change Following Antiretroviral Therapy Switch in People With Viral Suppression: Pooled Data from Randomized Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73:1440–51.
52. Bakal DR, Coelho LE, Luz PM, Clark JL, De Boni RB, Cardoso SW, et al. Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73:2177–85.
53. Bansi-Matharu L, Phillips A, Oprea C, Grabmeier-Pfistershammer K, Günthard HF, De Wit S, et al. Contemporary antiretrovirals and body-mass index: a prospective study of the RESPOND cohort consortium. *The Lancet HIV*. 2021;8:e711–22.
54. Parczewski M, Witak-Jędra M. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV: zalecenia PTN AIDS 2022. Szczecin, Warszawa: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS : Agencja Wydawnicza EkoPress; 2022.
55. Orkin C, Elion R, Thompson M, Rockstroh JK, Alvarez Bogner F, Xu ZJ, et al. Changes in weight and BMI with first-line doravirine-based therapy. *AIDS*. 2021;35:91–9.
56. Mallon PW, Brunet L, Hsu RK, Fusco JS, Mounzer KC, Prajapati G, et al. Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U.S. cohort study. *J Intern AIDS Soc*. 2021;24.
57. Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, Swindells S, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2020;85:498–506.
58. Darrell H. STan, Andrea Antinori, Beng Eu, Maria José Galindo, Clifford Kinder, Donna Sweet, Cornelius N. Van Dam, Kenneth Sutton, Denise Sutherland-Phillips, Alessandro Berni, Feifan Zhang, William R. Spreen, Harmony P. Garges, Parul Patel, Ronald D’Amico. Weight and metabolic changes with cabotegravir+riplivirine long-acting or biktgravir. CROI; 2023, Seattle.
59. The RESPOND Study Group. Incidence of dyslipidemia in people with HIV who are treated with integrase inhibitors versus other antiretroviral agents. *AIDS*. 2021;35:869–82.
60. Orkin C, Squires KE, Molina J-M, Sax PE, Sussmann O, Lin G, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73:33–42.

61. Molina J-M, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet HIV*. 2020;7:e16–26.
62. Lagoutte-Renosi J, Flammang M, Chirouze C, Beck-Wirth G, Bozon F, Brunel A-S, et al. Real-Life Impact on Lipid Profile of a Switch from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in HIV-Infected Patients. *CHR*. 2021;19:84–9.
63. Plum P-E, Maes N, Sauvage A-S, Fripiat F, Meuris C, Uurlings F, et al. Impact of switch from tenofovir disoproxil fumarate-based regimens to tenofovir alafenamide-based regimens on lipid profile, weight gain and cardiovascular risk score in people living with HIV. *BMC Infect Dis*. 2021;21:910.
64. Milinkovic A, Berger F, Arenas-Pinto A, Mauss S, editors. Lipid changes associated with TAF are reversible by switching back to TDF. *CROI*; 2019; Seattle.
65. Nduka CU, Stranges S, Sarki AM, Kimani PK, Uthman OA. Evidence of increased blood pressure and hypertension risk among people living with HIV on antiretroviral therapy: a systematic review with meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2016;30:355–62.
66. Brennan AT, Jamieson L, Crowther NJ, Fox MP, George JA, Berry KM, et al. Prevalence, incidence, predictors, treatment, and control of hypertension among HIV-positive adults on antiretroviral treatment in public sector treatment programs in South Africa. *PLoS ONE*. 2018;13:e0204020.
67. Mulugeta H, Afenigus AD, Haile D, Amha H, Kassa GM, Wubetu M, et al. Incidence and Predictors of Hypertension Among HIV Patients Receiving ART at Public Health Facilities, Northwest Ethiopia: A One-Year Multicenter Prospective Follow-Up Study. *HIV*. 2021;Volume 13:889–901.
68. Pangmekeh PJ, Awolu MM, Gustave S, Gladys T, Cumber SN. Association between highly active antiretroviral therapy (HAART) and hypertension in persons living with Hiv/Aids in the Bamenda regional hospital, Cameroon. *Pan Afr Med J*. 2019;33.
69. Fan H, Guo F, Hsieh E, Chen W-T, Lv W, Han Y, et al. Incidence of hypertension among persons living with HIV in China: a multicenter cohort study. *BMC Public Health*. 2020;20:834.
70. Ruga E. Zidovudine-induced alterations in the heart and vascular smooth muscle of the rat. *Cardiovascular Research*. 2003;60:147–55.
71. on behalf of the CoLTART study team, Mayanja BN, Kasamba I, Levin J, Namakoola I, Kazooba P, et al. COHORT PROFILE: The Complications of Long-Term Antiretroviral Therapy study in Uganda (CoLTART), a prospective clinical cohort. *AIDS Res Ther*. 2017;14:26.

72. Tzoupis H, Leonis G, Megariotis G, Supuran CT, Mavromoustakos T, Papadopoulos MG. Dual Inhibitors for Aspartic Proteases HIV-1 PR and Renin: Advancements in AIDS–Hypertension–Diabetes Linkage via Molecular Dynamics, Inhibition Assays, and Binding Free Energy Calculations. *J Med Chem*. 2012;55:5784–96.
73. Masenga SK, Eljovich F, Koethe JR, Hamooya BM, Heimbürger DC, Munsaka SM, et al. Hypertension and Metabolic Syndrome in Persons with HIV. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22:78.
74. Nduka CU, Stranges S, Kimani PK, Sarki AM, Uthman OA. Is there sufficient evidence for a causal association between antiretroviral therapy and diabetes in HIV-infected patients? A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33:e2902.
75. Dimala CA, Blencowe H, Choukem SP. The association between antiretroviral therapy and selected cardiovascular disease risk factors in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13:e0201404.
76. Prioreschi A, Munthali RJ, Soepnel L, Goldstein JA, Micklesfield LK, Aronoff DM, et al. Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus with HIV infection in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e013953.
77. Ehecopar-Sabogal J, D'Angelo-Piaggio L, Chanamé-Baca DM, Ugarte-Gil C. Association between the use of protease inhibitors in highly active antiretroviral therapy and incidence of diabetes mellitus and/or metabolic syndrome in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2018;29:443–52.
78. Soepnel LM, Norris SA, Schrier VJMM, Browne JL, Rijken MJ, Gray G, et al. The association between HIV, antiretroviral therapy, and gestational diabetes mellitus. *AIDS*. 2017;31:113–25.
79. Sapuła M, Suchacz M, Załęski A, Wiercińska-Drapała A. Impact of Combined Antiretroviral Therapy on Metabolic Syndrome Components in Adult People Living with HIV: A Literature Review. *Viruses*. 2022;14:122.
80. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, Roccatello D, Pozzato G, Nevola R, et al. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses*. 2021;13:2249.
81. Wang C-C, Cheng P-N, Kao J-H. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:216–30.
82. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16:797–808.

83. Gillis J, Smieja M, Cescon A, Rourke SB, Burchell AN, Cooper C, et al. Risk of Cardiovascular Disease Associated with HCV and HBV Coinfection among Antiretroviral-Treated HIV-Infected Individuals. *Antiviral Therapy*. 2014;19:309–17.
84. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group. HBV or HCV Coinfections and Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals: The D:A:D Cohort Study. *Antiviral Therapy*. 2010;15:1077–86.
85. Ke Z-P, Gong M, Zhao G, Geng Y, Cheng K. Association between HBV Infection and the Prevalence of Coronary Artery Disease in the US Population. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2022;2022:1–8.
86. Voss JD, Dhurandhar NV. Viral Infections and Obesity. *Curr Obes Rep*. 2017;6:28–37.
87. Pasarica M, Dhurandhar NV. Infectobesity: Obesity of Infectious Origin. In: *Advances in Food and Nutrition Research*. Elsevier; 2007. p. 61–102.
88. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, Schultz-Darken NJ, Israel BA, Bradley SM, et al. Human Adenovirus Ad-36 Promotes Weight Gain in Male Rhesus and Marmoset Monkeys. *The Journal of Nutrition*. 2002;132:3155–60.
89. Pasarica M, Shin AC, Yu M, Ou Yang H-M, Rathod M, Jen K-LC, et al. Human Adenovirus 36 Induces Adiposity, Increases Insulin Sensitivity, and Alters Hypothalamic Monoamines in Rats*. *Obesity*. 2006;14:1905–13.
90. Vangipuram SD, Sheele J, Atkinson RL, Holland TC, Dhurandhar NV. A Human Adenovirus Enhances Preadipocyte Differentiation. *Obesity Research*. 2004;12:770–7.
91. da Silva Fernandes J, Schuelter-Trevisol F, Cancelier ACL, Gonçalves e Silva HC, de Sousa DG, Atkinson RL, et al. Adenovirus 36 prevalence and association with human obesity: a systematic review. *Int J Obes*. 2021;45:1342–56.
92. Yamada T, Hara K, Kadowaki T. Association of Adenovirus 36 Infection with Obesity and Metabolic Markers in Humans: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*. 2012;7:e42031.
93. Park S, Park H-L, Lee S-Y, Nam J-H. Characteristics of adipose tissue macrophages and macrophage-derived insulin-like growth factor-1 in virus-induced obesity. *Int J Obes*. 2016;40:460–70.
94. Cancelier ACL, Rezin GT, Fernandes J, Silva HCG, Trevisol DJ, Atkinson RL, et al. Adenovirus-36 as one of the causes of obesity: the review of the pathophysiology. *Nutrition Research*. 2021;86:60–7.

95. Mostofinejad Z, Akheruzzaman M, Abu Bakkar Siddik M, Patkar P, Dhurandhar NV, Hegde V. Antidiabetic E4orf1 protein prevents hepatic steatosis and reduces markers of aging-related cellular damage in high fat fed older mice. *BMJ Open Diab Res Care*. 2021;9:e002096.
96. Afruza R, Akheruzzaman M, Dhurandhar NV, Hegde V. E4orf1, an Adeno-viral protein, attenuates renal lipid accumulation in high fat fed mice: A novel approach to reduce a key risk factor for chronic kidney disease. *Heliyon*. 2020;6:e05261.
97. Aldhoon-Hainerová I, Zamrazilová H, Atkinson RL, Dušátková L, Sedláčková B, Hlavatý P, et al. Clinical and laboratory characteristics of 1179 Czech adolescents evaluated for antibodies to human adenovirus 36. *Int J Obes*. 2014;38:285–91.
98. Almgren M, Atkinson R, He J, Hilding A, Hagman E, Wolk A, et al. Adenovirus-36 Is Associated with Obesity in Children and Adults in Sweden as Determined by Rapid ELISA. *PLoS ONE*. 2012;7:e41652.
99. Bil-Lula I, Stąpor S, Krzywonos-Zawadzka A, Woźniak M. Is There any Link Between Visceral Obesity and Adenovirus Infections in the Polish Population? *Adv Clin Exp Med*. 2014;23:415–22.
100. Gonçalves E Silva HC, Da Silva JF, Cancelier ACL, Trevisol DJ, Sakae TAM, Atkinson RL, et al. Adenovirus 36 Coinfection in People Living with HIV and its Impact on Lipohypertrophy. *CHR*. 2023;21:140–6.
101. Zhou Y, Pan Q, Wang X, Zhang L, Xiao F, Guo L. The relationship between human adenovirus 36 and obesity in Chinese Han population. *Bioscience Reports*. 2018;38:BSR20180553.
102. Trovato GM, Castro A, Tonzuso A, Garozzo A, Martines GF, Pirri C, et al. Human obesity relationship with Ad36 adenovirus and insulin resistance. *Int J Obes*. 2009;33:1402–9.
103. Lessan N, Saradalekshmi KR, Alkaf B, Majeed M, Barakat MT, Lee ZPL, et al. Obesity and Diabetes in an Arab population: Role of Adenovirus 36 Infection. *Sci Rep*. 2020;10:8107.
104. Marjani A, Khatami A, Saadati H, Asghari M, Razizadeh MH, Abbasi A, et al. Association of adenovirus 36 infection and obesity; An updated meta-analysis of community-based studies. *Rev Med Virol*. 2021. <https://doi.org/10.1002/rmv.2255>.
105. Xu M-Y, Cao B, Wang D-F, Guo J-H, Chen K-L, Shi M, et al. Human Adenovirus 36 Infection Increased the Risk of Obesity: A Meta-Analysis Update. *Medicine*. 2015;94:e2357.
106. Shang Q, Wang H, Song Y, Wei L, Lavebratt C, Zhang F, et al. Serological data analyses show that adenovirus 36 infection is associated with obesity: A meta-analysis involving 5739 subjects: Ad36 Associated with Obesity by Meta-Analysis. *Obesity*. 2014;22:895–900.
107. Na H-N, Kim J, Lee HS, Shim KW, Kimm H, Jee SH, et al. Association of human adenovirus-36 in overweight Korean adults. *Int J Obes*. 2012;36:281–5.

108. Sapunar J, Fonseca L, Molina V, Ortiz E, Barra MI, Reimer C, et al. Adenovirus 36 seropositivity is related to obesity risk, glycemic control, and leptin levels in Chilean subjects. *Int J Obes.* 2020;44:159–66.
109. Karamese M, Altoparlak U, Turgut A, Aydogdu S, Karamese SA. The relationship between adenovirus-36 seropositivity, obesity and metabolic profile in Turkish children and adults. *Epidemiol Infect.* 2015;143:3550–6.
110. Waye MMY, Chan JCN, Tong PCY, Ma R, Chan PKS. Association of human adenovirus-36 with diabetes, adiposity, and dyslipidaemia in Hong Kong Chinese. *Hong Kong Med J.* 2015;21 Suppl 4:45–7.
111. Kal Çakmaklıoğulları E, Özkan Sevensan N. Adenovirus 36 and its effect on vitamin D levels in obese and overweight patients. *J Infect Dev Ctries.* 2019;13:665–70.
112. Broderick MP, Hansen CJ, Irvine M, Metzgar D, Campbell K, Baker C, et al. Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel. *Int J Obes.* 2010;34:302–8.
113. Zhou W, Shi Y, Li Y, Ping Z, Wang C, Liu X, et al. Body mass index, abdominal fatness, and hypertension incidence: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Hum Hypertens.* 2018;32:321–33.

Warszawa, 17.07.2023

(miejsowość, data)

Magdalena Suchacz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Adenovirus 36 Infection in People Living with HIV – An Epidemiological Study of Seroprevalence and Associations with Cardiovascular Risk Factors” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncepcja artykułu, opieka nad Projektem Młodego Badacza WUM, pomoc w przygotowaniu manuskryptu, recenzja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Mariusza Sapoły w powstawanie publikacji określam jako 60%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcja artykułu, opracowanie metodyki, pozyskanie grantu w ramach Projektu Młodego Badacza WUM, zebranie materiału, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, wprowadzenie uwag pozostałych współautorów, wprowadzanie poprawek zasugerowanych przez recenzentów.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Sapoły.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Magdalena Suchacz

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 20.07.2023
(miejsowość, data)

Joanna Kozłowska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Adenovirus 36 Infection in People Living with HIV – An Epidemiological Study of Seroprevalence and Associations with Cardiovascular Risk Factors” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w zbieraniu materiału, recenzja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Mariusza Sapuły w powstawanie publikacji określam jako 60%,

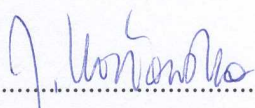
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcja artykułu, opracowanie metodyki, pozyskanie grantu w ramach Projektu Młodego Badacza WUM, zebranie materiału, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, wprowadzenie uwag pozostałych współautorów, wprowadzanie poprawek zasugerowanych przez recenzentów.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Sapuły.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

05/12/2023

(miejsowość, data)

Aneta Cybula
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Adenovirus 36 Infection in People Living with HIV – An Epidemiological Study of Seroprevalence and Associations with Cardiovascular Risk Factors” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

pomoc w zbieraniu materiału, recenzja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Mariusza Sapuły w powstawanie publikacji określam jako 60%,

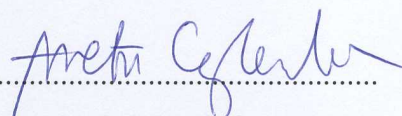
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcja artykułu, opracowanie metodyki, pozyskanie grantu w ramach Projektu Młodego Badacza WUM, zebranie materiału, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, wprowadzenie uwag pozostałych współautorów, wprowadzanie poprawek zasugerowanych przez recenzentów.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Sapuły.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

05.12.2023

(miejsowość, data)

Ewa Siwak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Adenovirus 36 Infection in People Living with HIV – An Epidemiological Study of Seroprevalence and Associations with Cardiovascular Risk Factors” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

pomoc w zbieraniu materiału, recenzja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Mariusza Sapuły w powstawanie publikacji określam jako 60%,

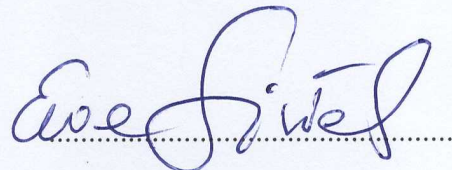
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcja artykułu, opracowanie metodyki, pozyskanie grantu w ramach Projektu Młodego Badacza WUM, zebranie materiału, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, wprowadzenie uwag pozostałych współautorów, wprowadzanie poprawek zasugerowanych przez recenzentów.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Sapuły.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 19.07.23
.....
(miejsowość, data)

Dagny Krankowska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Adenovirus 36 Infection in People Living with HIV – An Epidemiological Study of Seroprevalence and Associations with Cardiovascular Risk Factors” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w zbieraniu materiału, recenzja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Mariusza Sapuły w powstawanie publikacji określam jako 60%,

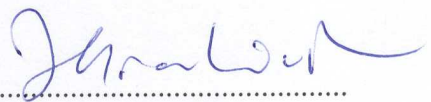
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcja artykułu, opracowanie metodyki, pozyskanie grantu w ramach Projektu Młodego Badacza WUM, zebranie materiału, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, wprowadzenie uwag pozostałych współautorów, wprowadzanie poprawek zasugerowanych przez recenzentów.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Sapuły.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

WARSZAWA, 20.07.23
.....
(miejsowość, data)

Alicja Wiercińska-Drapała
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Adenovirus 36 Infection in People Living with HIV – An Epidemiological Study of Seroprevalence and Associations with Cardiovascular Risk Factors” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

nadzór nad przygotowaniem manuskryptu, recenzja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Mariusza Sapały w powstawanie publikacji określam jako 60%,

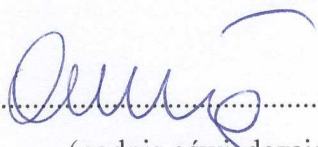
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcja artykułu, opracowanie metodyki, pozyskanie grantu w ramach Projektu Młodego Badacza WUM, zebranie materiału, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, wprowadzenie uwag pozostałych współautorów, wprowadzanie poprawek zasugerowanych przez recenzentów.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Sapały.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Wamowe, 17.07.2023
.....
(miejsowość, data)

Magdalena Suchacz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Impact of Combined Antiretroviral Therapy on Metabolic Components in Adult People Living with HIV” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncepcja artykułu, pomoc w przygotowaniu manuskryptu, recenzja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%.

Wkład Mariusza Sapoły w powstawanie publikacji określam jako 60%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcja artykułu, przygotowanie manuskryptu, wprowadzenie uwag pozostałych współautorów, wprowadzanie poprawek zasugerowanych przez recenzentów.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Sapoły.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Magdalena Suchacz
.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

WARSZAWA, 19.07.23

(miejsowość, data)

Andrzej Załęski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Impact of Combined Antiretroviral Therapy on Metabolic Components in Adult People Living with HIV” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncepcja artykułu, pomoc w przygotowaniu manuskryptu, recenzja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%.

Wkład Mariusza Sapoły w powstawanie publikacji określam jako 60%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcja artykułu, przygotowanie manuskryptu, wprowadzenie uwag pozostałych współautorów, wprowadzanie poprawek zasugerowanych przez recenzentów.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Sapoły.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....Andrzej Załęski.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

07.05.24
(miejsowość, data)

Alicja Wiercińska-Drapała
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Impact of Combined Antiretroviral Therapy on Metabolic Components in Adult People Living with HIV” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

nadzór nad przygotowaniem manuskryptu, recenzja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Mariusza Sapały w powstawanie publikacji określam jako 60%,

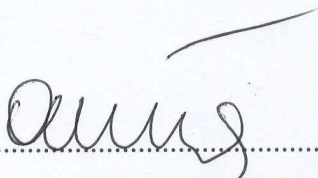
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcja artykułu, przygotowanie manuskryptu, wprowadzenie uwag pozostałych współautorów, wprowadzanie poprawek zasugerowanych przez recenzentów.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Sapały.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/ 97 /2021

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 02 lipca 2021 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Lek. Mariusz Sapuła
Klinika Chorób Zakaźnych
Tropikalnych i Hepatologii WUM
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: "Zakażenie adenowirusem 36 u osób żyjących z HIV a zespół metaboliczny."

**wyraża następującą
opinię**

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- ~~— stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*~~

Uwagi Komisji – verte

**Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.
Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .**

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

*niepotrzebne skreślić