



HIV/AIDS Hastalarında D Vitamini Eksikliğinin Sıklığı ve Kemik Mineral Dansitesi ile İlişkisi

Prevalence of Vitamin D Deficiency and its Relation with Bone Mineral Density in HIV/AIDS Patients

Ramazan Korkusuz, Özlem Altuntaş Aydın, Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu, Yasemin Erdoğan Döventaş*, Rıdvan Karahasanoğlu**, Özcan Nazlıcan

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: D vitamini, immün sistemdeki etkilerinin yanında kemik sağlığında önemli role sahiptir. Çalışmamızda HIV-enfekte hastalarda D vitamini eksikliğinin sıklığını ve kemik mineral dansitesi (KMD) ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Nisan-Kasım 2011 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 96 HIV/AIDS hastası çalışma kapsamına alınmıştır. Olguların yaş, cinsiyet, antiretroviral ilaç kullanımı, KMD ölçümü, CD4+ lenfosit, HIV-RNA, 25(OH)D düzeyleri hasta dosyalarından retrospektif olarak incelenmiştir. Kemilüminesans immunoassay yöntemiyle serum 25(OH)D düzeyi <25 nmol/ml "ciddi yetersiz", 25-50 nmol/ml "yetersiz", >50 nmol/ml "normal" olarak kabul edilmiştir. Hastaların KMD'leri dual energy x-ray absorptiometry ile Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre T-score -2,5 ile -1 arasındakiler "osteopeni", T-score <-2,5 bulunanlar "osteoporoz" olarak yorumlanmıştır. İstatistiksel analizde SPSS 13,0 kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 40,1±11,3 yıl, %82'si erkek, CD4+ lenfosit sayısı ortalama 440,9±215,7/mm³, HIV-RNA ortalama 5,2±1,0 log₁₀ kopya/ml'dir ve %80,2'si antiretroviral tedavi kullanmaktadır. Hastaların 25(OH)D düzeyi, %15'inde ciddi yetersiz, %69'unda yetersiz bulunmuştur. Olgularımızın %50'sinde osteopeni, %26'sında osteoporoz saptanmıştır. Osteoporoz+osteopeni varlığı ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır (p=0,283).

Sonuç: Çalışmamızda KMD ile 25(OH)D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte, osteopeni+osteoporoz saptanan olgularda ciddi D vitamini yetersizliği KMD normal olan olgulardan iki kat fazladır. Tüm HIV enfekte hastaları kırıklardan korumak amacıyla kemik sağlığının değerlendirilmesi rutin incelemelerin bir parçası olmalıdır. (Türk Osteoporoz Dergisi 2012;18: 78-80)

Anahtar kelimeler: D vitamini, kemik mineral dansitesi, HIV/AIDS

Summary

Aim: In addition to immune regulation, vitamin D has the most important role in bone health. We aimed to investigate the prevalence of vitamin D deficiency and its relation with bone mineral density (BMD) in HIV-infected patients.

Materials and Methods: Ninety-six HIV/AIDS patients were analyzed between April-November 2011. Age, gender, antiretroviral treatment, CD4 cell count, HIV-RNA, BMD, 25(OH)D measurement of patients were collected retrospectively from medical records. Plasma 25(OH)D level was measured by chemiluminescence immunoassay and were assigned to be deficient, insufficient and sufficient, <25 nmol/ml, 25-50 nmol/ml and >50nmol/ml, respectively. The patients were diagnosed as osteopenic, osteoporotic or normal by dual energy x-ray absorptiometry measurements according to World Health Organization criteria. Analyses were performed using SPSS version 13.0.

Results: Median age was 40.1 years (range, 20-70), 82% were male, mean plasma HIV-RNA was 5.2±1.0 log₁₀ copies/ml and CD4 lymphocyte was 440.9±215.7/mm³, 80.2% were treated with antiretroviral agents. Of total 15% had deficient, 69% had insufficient 25(OH)D levels. Osteopenia and osteoporosis were diagnosed in 50% and 26%, respectively. No interrelation between osteopenia/osteoporosis and 25(OH)D levels was shown statistically (p=0.283).

Conclusion: Whereas no interrelation between osteopenia+osteoporosis and 25(OH)D levels was shown statistically, vitamin D deficiency was twice more in osteopenia+osteoporosis group than in BMD normal group. Review of bone health should become part of routine care for all HIV-infected patients to prevent fractures. (Turkish Journal of Osteoporosis 2012;18: 78-80)

Key words: Vitamin D, bone mineral density, HIV/AIDS

Giriş

Yüksek etkinlikteli antiretroviral tedavinin (HAART) kullanıma girmesiyle HIV/AIDS hastalarının yaşam sürelerinde belirgin düzeyde uzama görülmüştür. Ancak uzayan yaşam süreleri, hastalığın kendisinin ve/veya antiretroviral tedavide kullanılan ajanların neden olduğu yeni sağlık sorunlarını da beraberinde getirmiştir. Bu sorunlardan biri de kemik yoğunluğunda kayıpla karakterize olan osteopeni ve osteoporozdur. Osteoporoz, sessiz seyredip minor travmalarla spontan fraktürlere neden olabilen ve hastaların yaşam kalitesini/süresini olumsuz etkileyen oldukça yaygın bir durumdur. Çeşitli çalışmalarda HIV enfekte olgularda osteopeni %24-59,5, osteoporoz %2-23 oranlarında bildirilmiştir (1-5).

Kemik sağlığı ve kalsiyum homeostazi üzerine etkili olan D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldür ve immünomodülatör özelliği de bulunmaktadır. HIV/AIDS olgularında D vitamini eksikliği, bilinen genel risk faktörleri yanında, Human Immunodeficiency Virus'un (HIV) kendisine ve HAART kullanımına bağlı olarak daha yüksek oranda izlenmektedir. Edinsel ve kazanılmış immünitedeki olumlu etkileri nedeniyle, D vitamini eksikliği, HIV enfekte hastalarda fırsatçı enfeksiyonların, immün rekonstitusyon sendromunun ve AIDS-ilişkili ölümlerin daha sık görülmesine neden olmaktadır (6). Bunların yanında D vitamini eksikliği, osteoporoz/osteopeniye ve fraktürlere neden olan veya katkıda bulunan durumlardan biridir (7). Çalışmamızda HIV enfekte hastalarda D vitamini eksikliğinin sıklığını ve kemik mineral dansitesi (KMD) ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Nisan-Kasım 2011 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 96 HIV/AIDS hastası çalışma kapsamına alınmıştır. Sekonder osteopeni/osteoporoz nedenlerinden hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipogonadizm, diabetes mellitus ve kortikosteroid kullanımı olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Olguların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), CD4 T lenfosit, HIV-RNA, HAART kullanımı, kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümü ve 25(OH)D düzeyleri hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle elde edilmiştir. Tüm hastaların serum 25(OH)D düzeyleri hastanemizde kemilüminesans immunoassay yöntemiyle (Diasorin, Liaison) çalışılmış ve elde edilen değerleri <25 nmol/ml olanlar "ciddi yetersizlik", 25-50 nmol/ml olanlar "yetersizlik", >50 nmol/ml olanlar "normal" kabul edilmiştir. Hastaların KMD ölçümleri dual energy x-ray absorptiometry (DXA, Norland, CooperSurgical Company of Fort Atkinson, WI) ile değerlendirilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre T-skoru -2,5 ile -1 arasındakiler "osteopeni", T-skoru <-2,5 bulunanlar "osteoporoz" olarak yorumlanmıştır.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 40,1±11,3 yıl, 79'u (%82) erkek, VKİ ortalama 24,9±3,7 kg/m², CD4 T lenfosit sayısı ortalama 440,9±215,7/mm³, HIV-RNA ortalama 5,2±1,0 log₁₀ kp/ml tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil olan olguların 77'si (%80,2) antiretroviral tedavi kullanmaktadır.

Hastaların 25(OH)D düzeyi, 14'ünde (%15) ciddi yetersiz, 66'sında (%69) yetersiz olarak bulunmuştur. Olgularımızın 48'inde (%50)

osteopeni, 25'inde (%26) osteoporoz olmak üzere toplam 73'ünde (%76) DXA ile kemik mineral dansitesinde azalma tespit edilmiştir.

HIV/AIDS hastalarının tespit edilen 25(OH)D vitamini ve KMD düzeyleri Tablo 1'de sunulmuştur. Bu tabloda görüldüğü gibi osteoporoz+osteopeni varlığı ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır (Mantel haenzsel testi, p=0,283). 25(OH)D seviyesi, ART kullanan 77 hastanın 11'inde (%14) ciddi yetersiz, 52'sinde (%68) yetersiz olarak değerlendirilmiştir. ART kullanmayan 19 hastanın 3'ünde (%16) ciddi yetersiz, 14'ünde (%74) yetersiz 25(OH)D düzeyi tespit edilmiştir.

Tartışma

Hormon benzeri fonksiyonu ile D vitamini kalsiyum ve fosfatın barsaklardan emilimini arttırmakta, osteoidin olgunlaşmasını, mineralizasyonu uyarak kemik yapımında rol almaktadır. Bu fonksiyonları ile kemik sağlığı açısından önemlidir. Güneş ışığı teması D vitamininin ana kaynağıdır. Yaşanılan enleme, mevsime ve deri pigmentasyonu özelliklerine göre D vitamini düzeyi değişkenlik göstermektedir (8). Bu özellikler göz önüne alınarak ülkemizin coğrafi konumu nedeniyle güneş ışığının etkin olduğu Nisan-Kasım arasında D vitamini ölçümü yapılan hastalar çalışmamız kapsamına alınmıştır.

Vitamin D düzeyini değerlendirmede, sirkülasyondaki major form olması ve yarılanma ömrünün 2-3 hafta olması nedeniyle serum 25(OH)D en uygun parametredir. Bu parametre hem dışarıdan alınan hem de endojen üretilen D vitamini gösterir (9). Üzerinde net bir görüş birliği olmamakla beraber 50 nmol/L'nin altındaki değerler D vitamini eksikliğini işaret eder. Ülkemizden yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin sıklığı adolesanlarda %25-59, yaşlı popülasyonda %33-40, postmenapozal kadınlarda %51 olarak tespit edilmiştir (10-12).

HIV/AIDS hastalarında, etken virüsün kendisine, siyahırka mensup olmaya, yetersiz güneş ışığına maruz kalma durumuna, yüksek VKİ'ne, diyete, malabsorbsiyona, kronik renal hastalıklara ve antiretroviral tedaviye bağlı olarak D vitamini eksikliği izlenmektedir (13,14). Ayrıca kadın cinsiyet, işsizlik, sigara kullanımı, hepatit C koenfeksiyonu da bu hasta grubunda ek risk faktörleri olarak bulunmuştur (15,16). Ülkemizle benzer enlemler arasında bulunan, güneşe ışığını benzer sürelerde alan ülkelerden yapılan çalışmalarda HIV enfekte hastaların %10,5-31,1'inde ciddi (<25 nmol/ml), %36,8-64'ünde yetersiz (25-50 nmol/ml) D vitamini düzeyi tespit edilmiştir (16-18). İran'da yapılan bir çalışmada da %86,7 hastada D vitamini <35nmol/L bulunmuştur (15). Çalışmamızda D vitamini düzeyi hastalarımızın 14'ünde (%15) ciddi, 66'sında (%69) yetersiz olarak bulunmuştur. Bu oranlar bölgemizde ciddi D vitamini yetersizliğinin diğer çalışmalara göre benzer oranlarda, yetersizliğin ise biraz daha yüksek olduğunu göstermektedir. Olgularımızın HAART kullanım oranının yüksek olması bu duruma neden olabilmekle beraber çalışmamızda HAART kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında benzer oranlarda D vitamini düzeyleri tespit edilmiştir. Antiretroviral tedavide kullanılan proteaz inhibitörlerinin D vitamini metabolizmasında 25-hidroksilaz ve 1 α -hidroksilaz'ı, efavirenz'in 25-hidroksilaz'ı inhibe ettiği bilinmektedir (19,20).

Tablo 1. HIV/AIDS olgularının D vitamini düzeyleri ve KMD sonuçları

	25(OH)D <25 nmol/L n (%)	25(OH)D 25-50 nmol/L n (%)	25(OH)D >50 nmol/L n (%)	Toplam n (%)
Normal KMD	2 (%8,7)	16 (%69,6)	5 (%21,7)	23 (%100)
Osteoporoz+osteopeni	12 (%16,4)	50 (%68,5)	11 (%15,1)	73 (%100)
Toplam	14 (%14,6)	66 (%68,8)	16 (%16,7)	96 (%100)

Kan 25(OH)D düzeyi kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidir. Yetişkinlerde D vitamini eksikliği osteopeni/osteoporozla yatkınlık oluşturmakta ve spontan kemik kırılması riskini arttırmaktadır (21). Çalışmamızda D vitamini düzeyi, osteopeni/osteoporoz tespit edilen 73 hastanın 12'sinde ciddi yetersiz, 50'sinde yetersiz, KMD normal olan 23 olgunun 2'sinde ciddi yetersiz, 16'sında yetersiz olarak bulunmuştur. İki grup arasında D vitamini düzeyi ile KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte osteopeni/osteoporoz saptanan grupta ciddi D vitamini yetersizliğinin diğer gruptan iki kat fazla olduğu dikkat çekicidir (Tablo 1).

Günümüzde HIV/AIDS hastalarında beklenen yaşam süresi normal populasyonun beklenen yaşam süresine yaklaşmaktadır. Hastalığın kendisine, beraberinde izlenen patolojilere ve antiretroviral tedaviye bağlı olarak D vitamini yetersizliği bu hasta grubunda siktir. Çalışmamızda da HIV enfekte olgularımızın %84'ünde (ciddi yetersiz+yetersiz düzeyde) D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. İmmün sistemdeki etkilerinin yanında D vitamini eksikliği osteopeni/osteoporoz için tanımlanmış bir risk faktörüdür (22). Osteoporoz nedeniyle gelişebilecek bir kalça fraktürü major cerrahlere, cerrahinin ve fraktürün komplikasyonlarına hastaları açık hale getirebilmektedir. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2010 ve European AIDS Clinical Society (EACS) 2011 rehberinde Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) hesaplamasında HIV enfeksiyonu sekonder osteoporoz nedeni olarak kabul edilmektedir. Yine EACS rehberinde HIV enfekte olgulardan postmenopozal kadınlarda, 50 yaş ve üzerindeki erkekler ile hipogonadizm, glukokortikoid kullanımı, kırık hikayesi, düşme ile yüksek kırık riski olanlarda DXA ile tarama önerilmektedir. Osteoporoz tespit edilen HIV enfekte hastalarda tedavide alendronat ile birlikte Vitamin D₃ ve kalsiyum kullanımı yararlı bulunmuştur (23). Vitamin D düzeyinin kemik mineralizasyonuna etkisi nedeniyle (HAART kullanan ve kullanmayan) tüm HIV enfekte hastalarda 25(OH)D düzeyi takip edilmelidir. D vitamini eksikliği tespit edildiğinde, özellikle gün ışığının az olduğu mevsimlerde, gerekli tedavi planlanmalıdır.

Kaynaklar

- Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Peres-Alvarez N, Rosales J, del Rio L, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010;24(18):2827-33.
- Moore AL, Vashisht A, Sabin CA, Mocroft A, Madge S, Philips AN, et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS* 2001;15:1731-33.
- Brown TT, Ruppe MD, Kassner R, Kumar P, Kehoe T, Dobs AS, et al. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected patients and its association with increased central adiposity and postload hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1200-6.
- Tomazic J, Ul K, Volcansk G, Gorenssek S, Pfeifer M, Karner P, et al. Prevalence and risk factors for osteopenia/osteoporosis in an HIV-infected male population. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119(21-22):639-46.
- Groger R, Erin Q, William P. Osteoporosis in HIV-infected patients. *Clinical reviews in bone and mineral metabolism* 2004;2(2):167-73.
- Yin M, Stein E. The Effect of Antiretrovirals on Vitamin D. *Clin Infect Dis* 2011;52(1):406-8.
- Clinician's Guideline to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. January 2010. p. 6-15.
- Ercan O. Ergenlik çağında kemik sağlığı. *Türk Ped Arş* 2011;46:54-8.
- Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Eng J Med* 2007;357:266-81.
- Olmez D, Bober E, Buyukgebiz A, Cimrin D. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatr* 2006;95:1266-9.
- Akli T, Gulu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;40:53-60.
- Basaran S, Guzel R, Coskun-Benlidayi I, Guler-Uysal F. Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis in among Turkish women. *Qual Life Res* 2007;16(9):1491-9. Epub 2007 Sep 9.
- Lake JE, Adams JS. Vitamin D in HIV-Infected Patients. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011;8(3):133-41. doi: 10.1007/s11904-011-0082-8.
- European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 6- October 2011. p. 35.
- Etmnani-Esfahani M, Khalili H, Soleimani N, Jafari S, Abdollahi A, Khazaeipour Z, et al. Serum vitamin D concentration and potential risk factors for its deficiency in HIV positive individuals. *Curr HIV Res* 2012;10(2):165-70.
- Crutchley RD, Gathe J Jr, Mayberry C, Trieu A, Abughosh S, Garey KW. Risk factors for vitamin D deficiency in HIV-infected patients in the South central United States. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28(5):454-9. Epub 2011 Oct 19.
- Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, Rey D, Viget N, Bernard J, et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(9):2222-30. Epub 2012 May 15.
- Rodriguez M, Daniels B, Gunawardene S, Robbins GK. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-Positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25(1):9-14.
- Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003;17:513-20.
- Ellfolk M, Norlin M, Gyllensten K, Wikvall K. Regulation of human vitamin D(3) 25-hydroxylases in dermal fibroblasts and prostate cancer LNCaP cells. *Mol Pharmacol* 2009;75(6):1392-9. Epub 2009 Mar 13.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 2007;357:266-81.
- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62:265-81.
- McComsey GA, Kendall MA, Tebas P, Swindells S, Hogg E, Alston-Smith B, et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *AIDS* 2007;21(18):2473-82.