HIV Pozitif Erkek Hastalarda Osteoporoz Sıklığı ve Serum CD4⁺ T Hücre Seviyesi ile İlişkisinin İncelenmesi

Osteoporosis Prevalence in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus and Its Correlation Between CD4⁺ T Cell Levels

✉ Rana Terlemez, ✉ Selda Çiftçi*, ✉ Merve Günerli*, ✉ Beril Doğu*, ✉ Figen Yılmaz*, ✉ Banu Kuran*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) pozitif hastalarda osteopeni ve osteoporoz sık karşılaşılan bir komorbiditedir. Biz bu çalışmamızda HIV pozitif erkek hastalarda düşük kemik mineral yoğunluğu prevalansını saptamayı ve CD4⁺ T hücre düzeyini kullanarak, kemik mineral yoğunluğu ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Polikliniğimize 2016-2019 yılları arasında başvurmuş olan 18-50 yaş arası 50 HIV pozitif erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların dual enerji X-ışını absorpsiyometri ölçümlerindeki kemik mineral yoğunlukları ve CD4⁺ T hücre sayıları retrospektif olarak tarandı.

Bulgular: Hastaların 19'unda (%38) osteoporoz ve 16'sında (%32) osteopeni olmak üzere toplam 35'inde (%70) kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilmiştir. Hastaların CD4⁺ T hücre sayısı ile kemik mineral yoğunluk değerleri arasındaki korelasyon incelenmiş, anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

Sonuç: HIV pozitif erkek hastalarda, kemik mineral yoğunluğundaki azalma prevalansı oldukça sık bir problem olmakla beraber, etiyolojisini sadece hastalığın kendisine veya viral yüke bağlamak mümkün görünmemektedir. Antiretroviral tedavilere naif daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, HIV, antiretroviral ajanlar

Abstract

Objective: Osteopenia and osteoporosis are frequent comorbidities observed in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). This study aimed to investigate the prevalence of reduced bone mineral density among male patients with HIV and correlation between disease activity and bone mineral density by using Cluster of Differentiation 4 (CD4)⁺ T cell levels.

Materials and Methods: A total of 50 men with HIV, aged between 18 and 50 years admitted to our clinic from 2016 to 2019 were included in this study. Bone mineral density results measured by dual energy X-ray absorptiometry and CD4⁺ T cell levels were retrospectively screened.

Results: Decreased bone mineral density was observed in 35 (70%) patients, whereas 19 (38%) had osteoporosis and 16 (32%) had osteopenia. No significant correlation was found between the CD4⁺ T cell levels and bone mineral density values of patients (p>0.05).

Conclusion: The prevalence of decreased bone mineral density in male patients with HIV is a common problem, and its aetiology is not attributable by the disease itself or viral load. Further studies with more patients naive to antiretroviral treatments are necessary.

Keywords: Osteoporosis, HIV, antiretroviral agents

Giriş

Son dekadlarda insan bağışıklık yetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus-HIV) ile enfekte bireylerin beklenen yaşam süreleri, antiretroviral tedavilerin (ART) gelişimi ile birlikte anlamlı düzeyde uzamıştır. Beklenen yaşam sürelerinde uzama bazı komplikasyonların artışı da beraberinde getirmiştir. Düşük kemik mineral yoğunluğu bu hastalarda sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir (1,2). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında HIV pozitif bireylerde osteoporoz ve osteopeni riskinin sırasıyla 3,7 ve 6,4 kat artmış olduğu bildirilmiştir (3).

HIV ile enfekte bireylerdeki osteopeni veya osteoporozun etiyolojisinde yaşam sürelerindeki uzama ile beraber sistemik enflamasyon, viral yük ve antiretrovirallerin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki negatif etkileri sorumlu tutulan ana faktörlerdir. Ayrıca HIV pozitif bireylerde daha sık rastlanan sedanter yaşam, düşük vücut kitle indeksi, malnütrisyon, keyif verici madde bağımlılığı ve yetersiz kalsiyum ve vitamin D alımı gibi risk faktörleri de daha sık görülebilmektedir (4-6). Son yıllarda yapılan çalışmalarda sıklıkla antiretroviral ajanların kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkileri araştırılmış; tenofovir ve efavirenz en riskli ajanlar olarak bildirilmişlerdir (7-9). Öte yandan kronik immün aktivasyon ve enflamatuvar sitokinlerin artışı HIV pozitif bireylerde kemik mineral yoğunluğundaki azalmada rol oynayabilmektedir (10). Tümör nekroz faktör ve interlökin-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin artışı osteoklastik aktiviteyi stimüle edebilmektedir (11). ART'ye rağmen persistan sitokin disfonksiyonunun kronikleşmiş HIV enfeksiyonunda devam eden demineralizasyonu açıklayabileceği düşünülmektedir (12).

Biz çalışmamızda hastalık aktivasyon belirteçlerinden CD4⁺ T hücre düzeyini kullanarak, kemik mineral yoğunluğu ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Mevcut literatür daha çok yaş ve cinsiyet açısından heterojen grupları içerdüğinden 50 yaş altı erkek hastaları çalışmaya dahil ettik.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2016 ve Şubat 2019 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 18-50 yaş arası 50 HIV pozitif erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların onamları alındı. Sekonder osteoporoz nedenlerine (hipotiroidizm, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, hipogonadizmi diabetes mellitus...) sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların ilk başvurularındaki çift enerjili X-ışını absorpsiyometri (dual energy X-ray absorptiometry-DEXA) ölçümlerindeki kemik mineral yoğunlukları ve CD4⁺ T hücre sayıları retrospektif olarak tarandı. Hastalar CD4⁺ T hücre sayısı 500/mm³ ve daha fazla olan hastalar (n=28) ile daha az olan (n=22) hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı (13). Antiretroviral naif hastalar ile tedavinin ilk 6 ayında olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Her gruptaki osteopeni ve osteoporoz prevelansları belirlenerek gruplar arasında karşılaştırıldı. Uluslararası Klinik Densitometri Derneği'nin (International Society of Clinical Densitometry-ISCN) 50 yaş altı erkeklerde kullanılmasını önerdiği üzere Z skoru -1 ile

-2 arasında olan hastalar osteopenik, Z skoru -2 ve daha altında olan hastalar osteoporotik olarak tanımlandı (14).

İstatistiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama $\pm$ standart sapma ve minimum-maksimum değerleri ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher Exact testi kullanılmıştır. Ölçümsel veriler normal dağılım varsayımı için Kolmogorov-Smirnov testleri ile sınanmıştır. Ölçümsel verinin korelasyonun incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. Analizler IBM © SPSS programı 20 sürümü ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 39,7 $\pm$ 10,9 yıl, vücut kitle indeksi ortalama 23,8 $\pm$ 2,8 kg/m² olarak tespit edilmiştir. Hastaların 19'unda (38%) osteoporoz ve 16'sında (32%) osteopeni olmak üzere toplam 35'inde (70%) kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilmiştir.

Hastaların CD4⁺ T hücre sayısı ile kemik mineral yoğunluk değerleri arasındaki korelasyon incelenmiş, anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 1).

Hastaların CD4⁺ T hücre sayıları 500'ün altı ve üstü olarak gruplanmıştır. Subgrup analizlerde de CD4⁺ T hücre sayısı ile kemik mineral yoğunluk değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

Hastaların CD4⁺ T hücre düzeyleri ile Z skorları karşılaştırılmış, anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 2).

Tartışma

HIV pozitif erkek hastalarda osteopeni ve osteoporoz sıklığını incelediğimiz bu çalışmada, toplam 35 hastada (%70) kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilmiştir. Bu durum kadın cinsiyetin ve 50 yaş üstü erkek hastaların dahil edildiği diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir (7). Güncel rehberlerde HIV pozitif hastaların DEXA ile takip edilmesi ve tedavi önerileri daha çok 50 yaş üstü erkek ve postmenopozal kadınları kapsamakta iken çalışmamızda 50 yaş altı erkek hastalarda da, yüksek oranda kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğunu saptadık (15,16).

Tablo 1. Hastaların CD4⁺ T hücre sayısı ile kemik mineral yoğunluk değerleri arasındaki korelasyonun incelenmesi

	CD4 ⁺ T hücre sayısı	
	Rho	p
L1-L4 KMY	-0,184	0,202
F boyun KMY	-0,044	0,763
F total KMY	-0,197	0,170

*Spearman korelasyon analizi, L: Lomber, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, F: Femur

Çalışmamızda hastaların CD4⁺ T hücre düzeyleri ile kemik mineral yoğunlukları arasında bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). CD4⁺ T hücre sayıları 500'ün altında olan hastaların %68'inde kemik mineral yoğunluğunda azalma görüldüğü, CD4⁺ T hücre sayıları 500'ün üstü olan hastaların %71'inde kemik mineral yoğunluğunda azalma görülmüştür. Bu sonuç ART'nin erken dönemindeki hastalarda CD4⁺ T hücre sayılarındaki hızlı düzelmeye bağlı olabilir. Bu konuda ART'ye naif daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hem ART alan hem de naif hastaların dahil edildiği güncel bir çalışmada CD4⁺ T hücre sayısı ile L1-L4 lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (17). Bizim çalışmamızda da lomber bölgedeki kemik mineral yoğunluğundaki azalma (%70) total femur (%44) ve femur boyun (%46) bölgelerine göre daha fazla görülmüştür. Yong ve ark.'larının (18) yaptığı bir çalışmada, CD4⁺ T hücre seviyesi düşük olan hastalarda fraktürlerin sıklığının arttığı tespit edilmiştir. HIV pozitif kadın hastaların da dahil edildiği bu çalışmada ART süresi ile fraktürlerin sıklığı arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Kronik immün aktivasyon ve proenflamatuvar sitokinlerin artışı HIV pozitif bireylerde, kemik mineral yoğunluğundaki azalmada rol oynayabilmektedir (10). *In vitro* çalışmalarda HIV gp120 proteininin osteoblast fonksiyonları üzerine inhibitör etkisi olduğu ve kemiğe spesifik "runt bağımlı transkripsiyon faktörü-2"nin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (19). Shaiykova ve ark.'nın (20) yaptığı güncel bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde, hastalık aktivitesi baskılanmış olgularda yüksek oranda düşük kemik mineral yoğunluğu saptanmıştır. Bu durum HIV pozitif bireylerdeki düşük kemik mineral yoğunluğunu tek bir nedene bağlamanın mümkün olmadığı görüşünü desteklemektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ART'de kullanılan proteaz inhibitörlerinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkileri araştırılmış; tenofovir ve efavirenz en riskli ajanlar olarak bildirilmişlerdir (7-9). Aukrust ve ark.'nın (11) yaptığı bir çalışmada ART alan hastalarda osteokalsin düzeyinin arttığı ve proenflamatuvar sitokin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Tedavinin viral yük, CD4⁺ T hücre seviyeleri ve TNF bileşenleri üzerindeki etkisi ile ilişkili şekilde serum osteokalsin seviyelerinde artış olduğu görülmüştür. Ayrıca hem kemik yıkımının hem de yapımının eş zamanlı arttığını destekleyecek şekilde osteokalsin ve C-telopeptid düzeylerinde korele bir artış gözlenmiştir. Viral yükü baskılamada etkinlikleri kanıtlanmış olan bu ajanların hem direkt hem de renal fosfat kaybını artırarak ayrıca D vitamini metabolizmasını bozarak indirekt etkilerle kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açtığı bilinmektedir (21-24). Özellikle ART süresinin ilk 3 yılında bu riskin daha fazla olduğu bildirilmiştir (20).

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif özellikte olması ve hasta sayısının 50 ile sınırlı olması, çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. ART'nin etkisini gözlemlemek açısından uzun takip süreli, daha geniş hasta gruplarında yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Elli yaş altı HIV pozitif erkek hastalarda, kemik mineral yoğunluğundaki azalma, prevelansı oldukça sık bir problem olmakla beraber; etiyolojisini sadece hastalığın kendisine, viral yüke ya da ART'ye bağlamak mümkün görünmemektedir. Morbidite ve hatta mortalite riski olan osteoporotik kırıklar önlemek için HIV pozitif hastaların kemik mineral yoğunluklarının yakın takibi ve tedavisi önem arz etmektedir.

Tablo 2. Çalışmaya katılan hastaların CD4⁺ T hücre düzeyleri ile Z skorlarının karşılaştırılması

		CD4 ⁺ T hücre düzeyleri				p
		CD4 hücre sayısı 500'ün altında		CD4 hücre sayısı 500'ün üstünde		
		n	(%)	n	(%)	
F boyun Z skor	Normal	12	(54,5)	15	(53,6)	>0,999 ^a
	Osteopeni	8	(36,4)	10	(35,7)	
	Osteoporoz	2	(9,1)	3	(10,7)	
L total Z skor	Normal	7	(31,8)	8	(28,6)	0,970 ^b
	Osteopeni	9	(40,9)	12	(42,9)	
	Osteoporoz	6	(27,3)	8	(28,6)	
F total Z skor	Normal	14	(63,6)	14	(50,0)	0,732 ^a
	Osteopeni	7	(31,8)	12	(42,9)	
	Osteoporoz	1	(4,5)	2	(7,1)	
Herhangi bir bölgede Z skor	Normal	7	(31,8)	8	(28,6)	0,965 ^b
	Osteopeni	7	(31,8)	9	(32,1)	
	Osteoporoz	8	(36,4)	11	(39,3)	

^aFisher Exact testi, ^bKi-kare testi, F: Femur, L: Lomber

^aFisher Exact testi, ^bKi-kare testi, F: Femur, L: Lomber

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Etik Kurul Onay Belgesi gerektirmemektedir.

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların onamları alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Ç., M.G., Konsept: R.T., B.K., Dizayn: B.D., F.Y., Veri Toplama veya İşleme: R.T., S.Ç., M.G., Analiz veya Yorumlama: R.T., B.D., Literatür Arama: R.T., S.Ç., M.G., Yazan: R.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını bildirmiştir.

Kaynaklar

- Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013;382:1525-33.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis* 2010;50:1387-96.
- Calmy A, Fux CA, Norris R, Vallier N, Delhumeau C, Samaras K, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis* 2009;200:1746-54.
- Compston J. HIV infection and bone disease. *J Intern Med* 2016;280:350-8.
- Panayiotopoulos A, Bhat N, Bhangoo A. Bone and vitamin D metabolism in HIV. *Rev Endocr Metab Disord* 2013;14:119-25.
- Overton ET, Chan ES, Brown TT, Tebas P, McComsey GA, Melbourne KM, et al. Vitamin D and Calcium Attenuate Bone Loss With Antiretroviral Therapy Initiation: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015;162:815-24.
- Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006;20:2165-74.
- Oftokun I, Weitzmann MN. HIV and bone metabolism. *Discov Med* 2011;11:385-93.
- McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011;203:1791-801.
- Thomas J, Doherty SM. HIV infection—a risk factor for osteoporosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:281-91.
- Aukrust P, Haug CJ, Ueland T, Lien E, Müller F, Espevik T, et al. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virus infection: indication of normalization of the bone-remodeling process during highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:145-50.
- Ledru E, Christeff N, Patey O, de Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor- α T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000;95:3191-8.
- Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;360:1815-26.
- Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone* 2008;43:1115-21.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.
- Brown TT, Hoy J, Borderi M, Guaraldi G, Renjifo B, Vescini F, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis* 2015;60:1242-51.
- Kwak MK, Lee EJ, Park JW, Park SY, Kim B, Kim TH, et al. CD4 T cell count is inversely associated with lumbar spine bone mass in HIV-infected men under the age of 50 years. *Osteoporos Int* 2019;30:1501-10.
- Yong MK, Elliott JH, Woolley IJ, Hoy JF. Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57:205-10.
- Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1521-30.
- Shaiyko A, Pasquet A, Goujard C, Lion G, Durand E, Bayan T, et al. Reduced bone mineral density among HIV-infected, virologically controlled young men: prevalence and associated factors. *AIDS* 2018;32:2689-96.
- Deshwal R, Arora S. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in HIV Infected on Antiretroviral Therapy in a Cohort of Indian Patients. *J Assoc Physicians India* 2019;67:42-5.
- Rodríguez M, Daniels B, Gunawardene S, Robbins GK. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-Positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25:9-14.
- 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.
- Elfolk M, Norlin M, Gyllenstein K, Wikvall K. Regulation of human vitamin D(3) 25-hydroxylases in dermal fibroblasts and prostate cancer LNCaP cells. *Mol Pharmacol* 2009;75:1392-9.