

Проф. Татяна Червенякова

СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД, София

# Витамин D дефицит при пациенти с HIV-инфекция

## Резюме

В последните години много проучвания отбелязват ниски нива на 25 (OH) D (vitamin D) у възрастни пациенти както в общата популация, така и сред HIV инфектирани пациенти. Vit. D е важен фактор, участващ в имунитета и метаболизма на организма. Неговият дефицит се свързва с риск от намаляване на костната плътност, тежест на автоимунни заболявания, тумори, миокарден инфаркт, диабет и инфекциозни заболявания. При HIV (+) пациенти освен конвенционалните рискови фактори (затлъстяване, тъмна кожа, недостатъчно слънчево излагане на кожата, недостатъчен внос с храната и др.) се намесва и възможността антиретровирусната терапия да повлиява стойностите на активния метаболит (25 (OH) D). Поради тази причина HIV(+) пациенти са особена група, която налага дефиниране на поведението за субституираща терапия.

**Ключови думи:** Vit. D – 25 (OH) D, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, HIV, антиретровирусна терапия, Efavirenz, Tenofovir.

Витамин D регулира костния метаболизъм, поддържайки калциевата хомеостаза, а също притежава и имунорегулаторни свойства. Наблюденията показват намалени нива на 25(OH)D (витамин D) в общата популация, а също и при HIV инфектираните пациенти. При пациенти с HIV инфекция все по-често се отчитат костни нарушения (остеопения и остеопороза) с ниски нива на 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Ниските нива на 1,25 дихидрокси витамин D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] и полиморфизмът във витамин D рецепторите се асоциират с ниски нива на CD4 клетките, имунологична хиперреактивност и прогресия на AIDS.<sup>1, 2, 3</sup>

Плазмената концентрация на 25-хидрокси витамин D<sub>3</sub> [25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] е най-добрият индикатор за статуса на витамин D. Vit. D се получава от храната и се синтезира в кожата под влияние на слънчевата светлина. Всичките реакции в метаболизма на Vit. D се катализират от ензими от цитохром P450(CYP450). Превитамин D<sub>3</sub> се хидроксилира в черния дроб до 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, след което претърпява 1α-хидроксилиране в бъбреците до 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, който е активният

## Vitamin D deficiency in HIV infection

Tatyana Chevenyakova

SHIPD „Prof. Ivan Kirov“, Sofia

## Abstract

In recent years observational studies have noted very high rates of low 25 (OH) D (vitamin D) levels in both the general and HIV – infected populations. Vit. D is an important factor, which takes place in immunity and metabolism. Its deficiency is considered to be connected with decrease of bone density, severity of autoimmune processes, tumors, myocardial infarction, diabetes mellitus, infectious diseases. Among HIV – infected patients low 25 (OH) D are probably also due to antiretroviral therapy besides conventional risk factors (obesity, dark skin, insufficient exposition to sun light, insufficient intake). Due to this reason HIV – infected patients remain an unique group, that necessitates further defining of treatment of this deficiency.

**Key words:** Vit. D – 25 (OH) D, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, HIV, ART, Efavirenz, Tenofovir.

метаболит. Инактивация на Vit. D метаболитите настъпва главно при бъбречна 24-хидроксилиация, стимулирана от 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и високи нива на калций.<sup>2, 3</sup>

Различни фактори могат да бъдат причина за дефицит на витамин D. Синтезата на превитамин D<sub>3</sub> в кожата намалява с възрастта и при тъмна кожа. Малкото излагане на кожата на слънчева светлина, затлъстяване, недостатъчен прием с храната на Vit. D са известните рискови фактори за витамин D дефицит.<sup>1, 2, 4</sup>

Витамин D се свързва с костния растеж, регулация на клетъчната пролиферация както на нормалните клетки, така и на туморните, тяхната диференциация, апоптозата и ангиогенезата.

Последни проучвания показват, че активният метаболит 1,25(OH)<sub>2</sub>D е потенциален имуномодулатор на вродения и придобития имунитет с наличие на рецептори към него по повърхността на моноцитите, макрофагите, както и по T- и B-лимфоцитите. Ниски нива на този метаболит се асоциират с невъзможността макрофагите да инициират

имунен отговор.  $1.25(\text{OH})_2\text{D}$  супресира Т-клетъчната активация и гените, участващи в клетъчната пролиферация и диференциация, регулира продукцията на проинфламаторни цитокини като  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IFN-}\gamma$ ,  $\text{IL-2}$ ,  $\text{IL-12}$ , променя активирания Т-клетъчен отговор от  $\text{Th1}$ -подобен към  $\text{Th2}$ -подобен; играе роля в антимикуробната защита и имунната регулация чрез множество механизми. Поради противовъзпалителните и антимикуробните функции на  $\text{Vit. D}$ , предполага се, че неговият дефицит има отношение към имунното преустройство на възпалителния синдром (IRIS-immune reconstitution inflammatory syndrome).<sup>9</sup>

Тъй като  $\text{HIV}$ -инфекцията е хронично възпалително състояние, характеризиращо се с  $\text{Th1}$  имунен отговор, то съчетанието с недостатъчна продукция на  $1.25(\text{OH})_2\text{D}$  вероятно ще засили продукцията на проинфламаторните цитокини с резултат тъканна дисфункция. Възможно е възстановяването на екстрацелуларното ниво на  $25(\text{OH})\text{D}$  до нормални стойности да намали съществуващите възпалителни процеси и усложненията, свързани с  $\text{HIV}$  и  $\text{ART}$ , асоциирани с хронична инфекция. Не на последно място ниските нива на  $25(\text{OH})\text{D}$  могат да играят роля в тежестта на заболяването и фаталния изход.<sup>10</sup>

Витамин D играе важна роля в намаляване риска от хронични заболявания като остеопороза, туморни и кардиоваскуларни заболявания. Тези хронични състояния зачестяват при  $\text{HIV}$ -инфектирани пациенти, тъй като с въвеждането на високоактивната антиретровирусна терапия (HAART) продължителността на живота се увеличава. А витамин D дефицитът, както споменахме по-горе, е характерен за напредналата възраст, липсата на слънчево излагане на кожата, тъмна кожа, малнутриция, обезитас и медикаменти, водещи до увеличен катаболизъм на витамин D. Рисков фактор за ниски нива на  $25(\text{OH})\text{D}$  е теглото. Според едно проучване на *Conesa-Botella et al.* (2010) телесно тегло  $<70$  kg увеличава четирикратно вероятността за нива на  $25(\text{OH})\text{D} <20$  ng/mL (50 pmol/L).  $\text{HIV}$ -специфични рискови фактори са също ниски нива на  $\text{CD}_4$ ,  $\text{HIV-1}$  вирусния товар и стадия на заболяването.<sup>10</sup>

В друго проспективно проучване за мултивитаминна добавка на бременни жени в Танзания, *Mehta et al.* намират връзка между ниските нива на  $25(\text{OH})\text{D}$  ( $<32$  ng/mL или 80 pmol/L) и  $\text{BMI} <18$  kg/m<sup>2</sup>, тежка анемия и прогресия на болестта към III и IV стадий по класификацията на СЗО и причините за леталитет. Не е намерена връзка с броя на  $\text{CD}_4$  клетките. Тези корелации между горните показатели са също наблюдавани и в общата популация.<sup>11</sup>

Нивото на  $25(\text{OH})\text{D}$  в кръвта е показател за общото количество на витамин D в организма. Нива под 30 ng/mL (75 pmol/L) са показател за недоимък от витамин D, а при  $<20$  ng/mL (50 pmol/L) говорим за недостатъчност на  $\text{Vit. D}$ . Въпреки, че  $1.25(\text{OH})_2\text{D}$  е хормоналната и биологично активна форма, нивата ѝ не се използват за мониториране на дефицита, защото тя е с кратък плазмен полуживот, циркулиращите нива могат да са както нормални, така и ниски или високи при пациенти с ниски  $25(\text{OH})\text{D}$  нива, а това от своя страна прави измерването на серумните концентрации на биологично активния метаболит недостоверни.

Интерес представляват данните на някои автори, че затлъстяването не е рисков фактор за недостиг на  $\text{Vit. D}$  при  $\text{HIV}$  (+) пациенти, за разлика от общата по-

пулация. Те свързват високите нива на  $\text{TNF-}\alpha$  сред  $\text{HIV}$  – инфектираните пациенти с блокирането на стимулираното от  $\text{PTH}$  превръщане на  $25(\text{OH})\text{D}$  в  $1.25(\text{OH})_2\text{D}$  в бъбреците. Както споменахме вече,  $\text{Vit. D}$  се метаболизира посредством  $\text{CYP} 27\text{B}1$  оксигеназна система. Чрез нея се метаболизират редица антиретровирусни медикаменти – протеазните инхибитори (PI) и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) и така практически се създават серия от взаимодействия с ефект върху метаболизма на витамина и заместителните терапии. Освен това PI и NNRTI могат да ускорят хидроксилането на  $\text{Vit. D}$  и метаболитите му до биологично неактивни съединения. Докато PI се смята, че могат да инхибират 24-хидроксилането посредством индукция на  $\text{CYP} 3\text{A}_4$ , то NNRTI (*Efavirenz*) засилва както 25-хидроксилането на  $\text{vit. D}$  посредством индукция на  $\text{CYP} 3\text{A}_4$ , така и 24-хидроксилането на  $25(\text{OH})\text{D}$  и  $1.25(\text{OH})_2\text{D}$  посредством  $\text{CYP} 24\text{A}1$ -хидроксилазата.<sup>8</sup>

Връзката между дефицита на  $\text{Vit. D}$  и броя на  $\text{CD}_4$  клетките остава неясен, въпреки че повечето проучвания показват позитивна корелация. Според някои автори нефропатия е налице при над 80% от пациентите с брой на  $\text{CD}_4$  клетките под 200 мм<sup>3</sup> и, следователно – и при тях може да се очакват ниски нива на  $25(\text{OH})\text{D}$ . Освен това някои препарати, използвани в HAART терапията, са нефротоксични, класическият пример е препаратът *Tenofovir* (*Viread*). При 2.2% от лекуваните с този препарат са наблюдавани завишени стойности на серумния креатинин. Могат да се наблюдават различни форми на бъбречно увреждане, но най-честа е фокалната сегментна фломерулосклероза (FSGS).<sup>14</sup> Състоянието влошава прогресията на заболяването. Дао и сътр. изследват нивата на  $\text{Vit. D}$  при 612  $\text{HIV}$  (+) пациенти в проучването SUN в САЩ, от които 77% са мъже, 30% чернокожи, 10% – вегетарианци със средно ниво на  $\text{CD}_4$  471/мм<sup>3</sup>. При 72 от участниците е доказан дефицит на  $25(\text{OH})\text{D}$ , като не се открива обаче корелация с броя на  $\text{CD}_4$ +. Асоциирани с риска от развитие на недостиг на  $\text{vit. D}$  се оказват черната раса, слабата слънчева експозиция, хипертонията, липсата на физическо натоварване, приемът на *Efavirenz* (*Stocrin*, *Sustiva*).<sup>12, 13, 14</sup>

Друг въпрос, който е обект на дискусия, е доколко при  $\text{HIV}$  (+) пациенти с ниски  $25(\text{OH})\text{D}$  нива може да бъде коригиран посредством субстритуираща терапия чрез перорален прием на витамина. При някои проучвания при само 40% от 20 пациенти от мъжки пол, на които е даден перорално, са постигнати нива на  $25(\text{OH})\text{D} >30$  ng/ml след 16 седмично приложение. *Nevens* и сътр. показват намаление на броя на пациенти със стойности на  $25(\text{OH})\text{D} <30$  ng/ml (75 pmol/l) при приложение на 50 000 IU  $\text{Vit. D}$  3 седмично за 12 седмици при пациенти на възраст 18–24 години на HAART терапия. При друго проучване е приложение на 4000 IU /гн. ефект е имало само при пациенти, които не получават *Efavirenz*, при това 12 седмици след старта на лечението. Необходими са обаче още проучвания с цел определянето доколко пероралното приложение е подходящо при  $\text{HIV}$  инфекция.<sup>10, 11</sup>

Данните, доколко ниските нива на  $\text{Vit. D}$  се асоциират с антиретровирусната терапия, са противоречиви. Както видяхме, вероятна е асоциацията с *Efavirenz* и *Tenofovir*.<sup>10</sup> Сигурно обаче и други препарати също допринасят за ниски нива на  $25(\text{OH})\text{D}$ . До момента не могат със сигурност да бъдат изведени точни изводи, тъй като това не е било заложено в дизайна на съответните проучвания, които в

естеството си са били и ретроспективни.<sup>4</sup>

Welz и сътр. доказват, че приемът на Efavirenz е свързан със сериозен дефицит на Vit. D. Brown и Mc Coombs също също получават подобни резултати, при това със статистически по-ниски стойности на 25 (ОН) D сред пациентите, получаващи Efavirenz ( $p < 0.001$ ). При проучването MONET пациенти, получаващи протеазно – инхибиторно базирани режими или NNRTI – базирани режими, се превключват на на други медикаменти: една група с терапия Darunavir + 2 NRTI и друга група, получаваща само Darunavir. В това проучване ниските нива на 25 (ОН) D се асоциират с използването на Efavirenz ( $p=0.0062$ ) и Zidovudine ( $p=0.015$ ). Като предиктор за развитие на сериозен дефицит на Vit. D (25 (ОН) D  $< 10$  g/ml) статистически значима разлика обаче се получава само при Zidovudine. Слег 96 седмично лечение нито Stocrin, нито Zidovudine се оказват предиктор за дефицит на vit. D, но пациентите, които прекратяват приема на тези медикаменти, се оказват с по-високи нива на 25 (ОН) D.<sup>4</sup>

Остава неясен въпросът дали цялостно като група NNRTI имат ефект върху нивата на 25 (ОН) D. Докато при Efavirenz тази връзка е несъмнено установена, то при другите NNRTI тя не е напълно ясна. Изследователите от швейцарското проучване показват увеличени темпове на 1-хидроксилирането само при пациенти, използващи Tenofovir с достатъчно високи нива на 25 (ОН) D. Въпреки че нивата на 1.25 (ОН)<sub>2</sub> D са по-ниски сред пациенти с дефицит на Vit. D, експоненциалното увеличение на 1-хидроксилирането настъпва при спад на нивата на 25 (ОН) D, което пък от своя страна поддържа физиологичния праг за регулация на 1.25 (ОН)<sub>2</sub> D нивата. И тъй като хидроксилирането на vit. D се стимулира в отговор на ниски серумни Ca и фосфорни нива, тези данни могат да дадат по-нататъшни данни за ролята на проксималната тубулна дисфункция, индуцирана от Tenofovir. Child и сътр. откриват и по-високи нива на паратхормона сред тези пациенти (PTH  $> 87$  pg/ml). Сред пациентите, използващи Tenofovir, PTH е с по-високи нива при по-ниски стойности на 25 (ОН) D ( $< 30$  pg/mL). Статистическите анализи, обаче показват независима асоциация на стойностите на PTH с употребата на Tenofovir.<sup>5</sup> Rosaterra и сътр. също показват асоциации между нивата на 25 (ОН) D, PTH и употребата на Tenofovir. Те не са необясними с оглед знанията относно ефекта на Tenofovir върху костната плътност и асоциацията с вторичен хиперпаратиреоидизъм.<sup>21</sup> Labarga и сътр. показват асоциация на нивата на PTH само при пациенти с нива vit. D (25 (ОН) D) 15–25 ng/mL или 37–62 ng/mL и предполагат, че нивата на 25 (ОН) D са движещ фактор за развитие на хиперпаратиреоидизъм при HIV (+) пациенти. Ако включването на Vit. D при тези пациенти успее да компенсира тежестта на хиперпаратиреоидизма, добавката на Vit. D може лесно да компенсира загубата на костна плътност в тази ситуация. Съществуват и данни, които показват, че е възможно да има ниски 25 (ОН) D нива на фона на режими, които не съдържат нито Efavirenz, нито Tenofovir.<sup>17</sup>

Campbell и Spector доказват потискане на HIV – 1 вирусната репликация в макрофаги, „инкубирани“ с 1.25(ОН)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. Подобни наблюдения са направени при клетки, заразени едновременно с *Micobacterium tuberculosis* (Mtb) и HIV 1.<sup>6</sup>

При изследване на 1811 HIV (+) пациенти в Италия Szer и сътр. показват независима асоциация на дефицита на vit. D с диабет тип 2. При приложението на 30 000 IU Vit D<sub>3</sub> /сегм. при 83% се е наблюдавал спад на диабета. Това е свързано с ролята на витамина върху инсулиновата секреция и глюкозния транспорт.

Остеопенията и остеопорозата се оценяват на около 52 и 15% при HIV (+) пациенти с и без ART. Welz и сътр. показват ефект върху нивата на алкалната фосфатаза, маркер за костния метаболизъм. Настъпва загуба на плътността на шийката на бедрената кост. Независимо че ниската костната плътност в случая на HIV-инфекция е многофакторно обусловена, нормализирането на Vit. D при пациентите може да предотврати метаболитните костни заболявания.<sup>26</sup>

Съществуват данни, касаещи ниските нива на 25 (ОН) D и атеросклерозата. Choi и сътр. показват степаловидна, обратнопропорционална връзка между 25 (ОН) D и дебелната на интимата. Това и други проучвания показват кардиопротективния ефект на витамина.<sup>7</sup>

През 2010 Институтът по остеопороза и медуцина на Канада докладва данни, касаещи увеличаването на дневните нужди на vit. D от 400 на 600 IU, с препоръчителна горна граница 4000 IU. Пациентите се разделят в следните групи: нискорискови (400–1000 IU/гн.), среднорискови (800–2000 IU/гн) и високорискови – над 2000 с оглед нуждата от добавка на витамина. С оглед преобладаването на ниските плазмени нива на витамина сред пациентите с HIV инфекция повечето пациенти трябва да получават минимум 800 IU / гн. с цел да се поддържат нива на 25(ОН)D  $> 30$ ng/mL. За момента обаче сигурни данни има за асоциацията между недостига на Vit. D, HIV инфекцията, ART, HIV-специфичните рискови фактори.<sup>23</sup>

## Заклучение

Данните за ниски нива на 25 (ОН) D при пациенти с HIV инфекция нарастват прогресивно. Ниските нива се асоциират както с традиционни, така и със специфични рискови фактори. Трябва да се отбележи, че нарастващите данни, подкрепящи асоциацията между ниските нива на Efavirenz и Tenofovir, налагат по-нататъшно проучване. Ниските нива на 25 (ОН) D се асоциират и с тежестта на заболяването.

Налице са редица данни, подкрепящи субституираща терапия при HIV (+) пациенти. Режимите на възстановяване и поддръжка и ползата от добавяне на витамини при HIV (+) трябва да бъде добре изучена и преоценена преди да се правят практически препоръки.

### Литература

- |   |  |
|---|--|
| 1. Adams JS, Hewison M. Update in vit. D. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2010; 95(2):471–8 | 2. Allavena C, Delpierre C, Rey D, Cuzin L, Duvivier C, Viget N et al. Effects of ARV on vitamin concentration in HIV infected individuals: a large prospective cohort analysis. Abstracts from the 18 <sup>th</sup> conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA. 2–11; February 27 – March 2 2011 |
|---|--|

*Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.*