

Д-р Нина Янчева<sup>1</sup>, проф. Георги Кирилов<sup>2</sup>,

Здравка Абаджиева<sup>2</sup>, г-р Димитър Страшимиров<sup>1</sup>,

г-р Ивайло Еленков<sup>1</sup>, г-р Тома Томов<sup>1</sup>,

проф. Татяна Червенякова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Отделение за придобита имунна недостатъчност, СБАЛИПБ „Проф. Ив. Киров“, София

<sup>2</sup>Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински факултет, София

# Дефицит на витамин Д при ХИВ-инфектирани пациенти в България

## Резюме

**Въведение:** Витамин Д стимулира чревната абсорбция на калция и фосфора, активира костната резорбция и минерализация и подобрява мускулната сила. Различни проучвания показват, че този витамин е от значение за нормалното функциониране на мозъка, бъбреците, кожата и имунната система. Различни тъкани и клетки имат рецептори за захващане на вит. Д, което показва, че си взаимодействат с него. В европейското проучване EuroSIDA изследователите установяват, че дефицитът на вит. Д е чест сред HIV-позитивни пациенти.

**Цел:** Целта на проучването е оценка на витамин Д-статуса на ХИВ-инфектирани пациенти. Анализират се и факторите, свързани с този дефицит.

**Материали и методи:** Проучването включва 145 ХИВ-позитивни пациенти на лечение и проследяване в Отделение за придобит имунен дефицит при СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“. Серумното ниво на общия 25 хидроксивитамин Д (25 ОНД total) беше определяно с високочувствителен и специфичен радиоимунологичен метод. Съгласно референтните стойности на метода при нива на 25 ОНД <10 ng/ml е наличие дефицит, а стойности между 10–30 ng/ml характеризират недостиг на вит. Д. Изследването е проведено в месеците от ноември до март.

**Резултати:** Пациентите са на възраст между 18 и 66 години (средна възраст 34±8), като 36 от тях са жени и 109 са мъже. Тридесет и пет от тях са наивни пациенти (не са на антиретровирусно лечение), 71 са на лекарствен режим с протеазни инхибитори (PI) и 39 са на лечение с нуклеозидни инхибитори (NNRTI). Средната стойност на CD4 клетки при наивните пациенти беше 527/mm<sup>3</sup>, при пациентите на нуклеозидни инхибитори – 441/mm<sup>3</sup>, а при пациентите на протеазни инхибитори – 543/mm<sup>3</sup>.

Общо дефицит/недостиг на витамин Д се установи при 123 пациенти (84.8%). Осемнадесет от пациентите бяха с нива на вит. Д под 10 ng/ml (12.4% от всички пациенти), а при 105 пациенти (72.4%) нивото на вит. Д беше между 10–30 ng/ml. Двадесет и двама пациенти бяха с нормални стойности на вит. Д (15.2%).

От пациентите на терапия с нуклеозиден инхибитор (39 общо), тридесет и двама (82.8%) са с дефицит/недостиг на вит. Д, като 27 (69.2%) от тях са на терапия с Efavirenz.

От пациентите на терапия с протеазен инхибитор четридесет и осем (67.6%) са с дефицит/недостиг на вит. Д. От групата на наивните пациенти седемнадесет (48.5%) са с дефицит/недостиг на вит. Д.

При 26 (21.1%) от пациентите с дефицит/недостиг на вит. Д е наличие коинфекция с друга вирусна или бактериална инфекция (HCV, HBV, TBC).

**Изводи:** Нашето проучване показва изразен дефицит/недостиг на вит. Д сред българската популация на ХИВ-инфектирани пациенти (84.8%).

Близо 73% от пациентите на антиретровирусна терапия са с дефицит или недостиг на вит. Д, като по-изразен е в групата на пациентите на лечение с Efavirenz.

Други фактори, влияещи на нивата на вит. Д, са степента на имунен дефицит (брой на CD4 клетки), както и съпътстващи коинфекции.

**Ключови думи:** ХИВ/СПИН, витамин Д, дефицит/недостиг, антиретровирусна терапия, нуклеозидни инхибитори, протеазни инхибитори, наивни пациенти, CD4, коинфекции

## Vitamin D deficiency in HIV-infected patients in Bulgaria

Nina Yancheva<sup>1</sup>, Georgi Kirilov<sup>2</sup>, Zdravka Abajieva<sup>2</sup>, Dimitur Strashimirov<sup>1</sup>, Ivailo Elenkov<sup>1</sup>, Toma Tomov<sup>1</sup>, Tatyana Tchervenyakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department for acquired immune deficiency, Specialized Hospital for Infectious, Parasitic and Tropical diseases, Sofia

<sup>2</sup>Clinical center in endocrinology and gerontology, Medical Faculty, Sofia

## Abstract

**Introduction:** Vitamin D helps the body absorb the minerals calcium and phosphorus, activating bone mineralization and also plays a role in maintaining the strength of muscles. Different researches suggests that vitamin D also play a role in the right function of many organ-systems, including the brain, kidneys, skin and immune system. A diverse range of tissues and cells have receptors that can bind to vitamin D, suggesting that many tissues interact with this vitamin. In another study called EuroSIDA, researchers

found that vitamin D deficiency was common among HIV-positive people.

**Objectives:** The aim of this study was to assess 25-hydroxyvitamin D (vitamin D) status in an HIV-infected adult population and to define factors associated with vitamin D deficiency.

**Material and methods:** The study includes 145 HIV – positive patients on treatment and monitoring in the Department for acquired immune deficiency at Specialized Hospital for Infectious and Parasitic Diseases „Prof. Ivan Kirov“.

The serum level in total 25 – hydroxy vitamin D (25 OHD total) was defined with highly sensitive specific radio immunological method. According to the referent values of the method at levels of 25 OH D <10 ng/ml, there is deficiency and values between 10–30 ng/ml characterize a insufficient levels of vitamin D. The study is conducted from November to March.

**Results:** The patients are at age between 18 and 66 (average 34±6), 36 of them are women and 109 are men. Thirty five of them are naive patients (not on antiretroviral treatment), 71 are on treatment with protease inhibitors (PI) and 39 are treated with nonnucleoside inhibitors (NNRTI). The average CD4+ count among naive patients was 527/mm<sup>3</sup>, among patients treated with protease inhibitors was 543/mm<sup>3</sup> and among patients treated with nonnucleoside inhibitors – 441 cell/mm<sup>3</sup>.

Vitamin D deficiency/insufficiency was observed in 123 patients (84.8%), including 18 patients (12.4) with level of vitamin D <10 ng/ml (deficiency) and 105 patients (72.4%) with level of vitamin D between 10–30 ng/ml (insufficiency). 22 patients was with normal levels of vitamin D (15.2 %). 32 (82.8%) from the patients treated with nonnucleoside inhibitors was with vitamin D deficiency/insufficiency, including 27 patients (69.2%) treated with Efavirenz. Vitamin D deficiency/insufficiency was observed in 48 patients (67.6%), treated with protease inhibitor. From the group of the naive patients, 17 (48.5%) was with low level of vit. D. 26 (21.1%) patients with deficiency/insufficiency was co infected with other bacterial or viral infection ( TBC, HIV, HBV).

**Conclusion:** Our results convincingly show marked deficiency/insufficiency of vitamin D among the Bulgarian population of HIV infected patients (84.8%).

About 73% of the patients on antiretroviral therapy are with deficiency/insufficiency of vitamin D, more significant in patients treated with Efavirenz.

The other factors that influence the levels of vitamin D are the stages of immune deficiency (CD4+ count), as well as the accompanying coinfections.

**Key words:** HIV/AIDS, vitamin D, deficiency/insufficiency, antiretroviral therapy (ART), nonnucleoside inhibitors (NNRTI), protease inhibitors (PI), naive patients, CD4, coinfections

## Въведение

Витамин Д е открит през 1921 г. Той е установен като съставка на рибеното масло от черен гроб на треска и е използван за лечение на рахит. Дълго време след откриването му е проучвана неговата роля в калциевия метаболизъм и превенцията на костните заболявания. Витамин Д стимулира чревната абсорбция на калция и фосфора, активира костната резорбция и минерализация и подобрява мускулната сила. Различни проучвания показват, че този витамин е от значение и за нормалното функциониране на мозъка, бъбреците, кожата и имунната система. Ретица тъкани и клетки имат рецептори за захващане на витамин Д, което показва, че си взаимодействат с него.

Витамин Д е генерично название, което се използва за сумарно обозначаване на витамин Д<sub>2</sub> (ergocalciferol) и витамин Д<sub>3</sub> (cholecalciferol). Витамин Д<sub>2</sub> се синтезира основно в растенията, докато при човека основен е витамин Д<sub>3</sub>. Той се образува в кожата при излагане на ултравиолетови лъчи. Двата витамина се метаболизират по аналогичен начин и отразяват цялостния витамин Д-статус на организма. Сумарното определяне на двете форми на 25 ОНД (25ОНД<sub>2</sub>+25ОНД<sub>3</sub>) представлява оптимален показател за оценка на витамин Д дефицитните състояния.

В много страни са проведени изследвания върху популационния статус на витамин Д или върху отделни рискови групи от населението. В България също е проведено такова проучване през 2012 г., като са изследвани 2032 лица. Според това проучване 75.8% от изследваните са с дефицит/инсуфициенция на витамин Д, като дефицитът е по-изразен сред женския пол, докато възрастта не е определящ фактор.

Установено е в много международни проучвания, че при ХИВ-инфектирани пациенти дефицитът на витамин Д е по-чест и по-изразен. Такова мащабно проучване е европейското EuroSIDA, в което са изследвани 3000 ХИВ-инфектирани пациенти.

## Цел

Целта на нашето проучването е оценка на витамин Д-статуса на ХИВ-инфектирани пациенти в България, което не е извършвано до този момент. Анализират се и някои от факторите, свързани с този дефицит.

## Материали и методи

Проучването включва 145 ХИВ-позитивни пациенти на лечение и проследяване в Отделение за придобит имунен дефицит при СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“.

Серумното ниво на общия 25 хидрокси витамин Д (25 ОНД total) беше определяно с високочувствителен и специфичен радиоимунологичен кит (25ОН Vitamin D total-RIA-CT, DIAsource ImmunoAssays, Belgium). Методът използва имобилизирано към твърда фаза, високоспецифично моноклонално антитяло към 25ОН Vit D<sub>2</sub> и 25ОН Vit D<sub>3</sub>. Всички серумни проби, калибратори и контроли бяха предварително третирани с Proclin 300 (0.1%) за освобождаване на горните два витаминни метаболита от витамин Д-свързващия ги протеин. Чувствителността на измерване беше 0.4 ng/ml.

Съгласно референтните стойности на метода при нива на 25 ОН D <10 ng/ml е налице дефицит, а стойности между 10–30 ng/ml характеризират недостиг на вит. Д. Достатъчно е ниво на вит. Д от 30 до 150 ng/ml. Над 150 ng/ml е налице токсичност. Изследването е

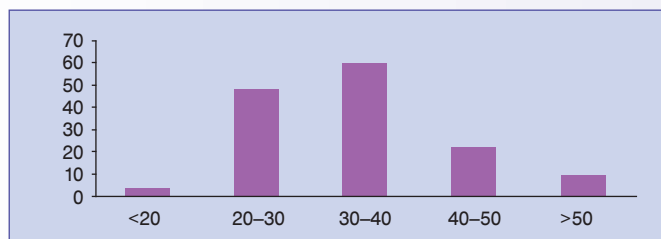
проведено в месеците от ноември 2012 до март 2013 г. в Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински факултет, София.

Освен нивото на вит. Д при пациентите са проследени кръвна картина и биохимични показатели, имунологичен и вирусологичен статус на инфекции и налични коинфекции.

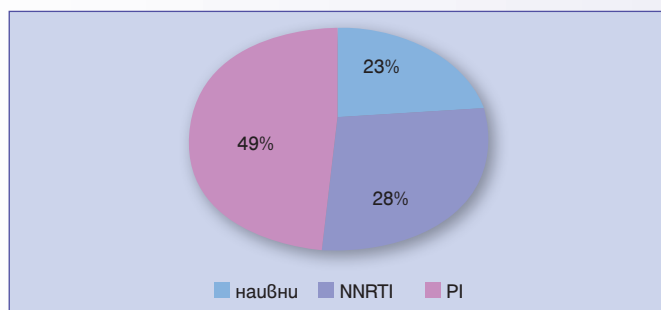
## Резултати

Изследваните пациенти са на възраст между 18 и 66 години (фиг. 1). Разпределението по пол е както следва – 36 жени и 109 мъже.

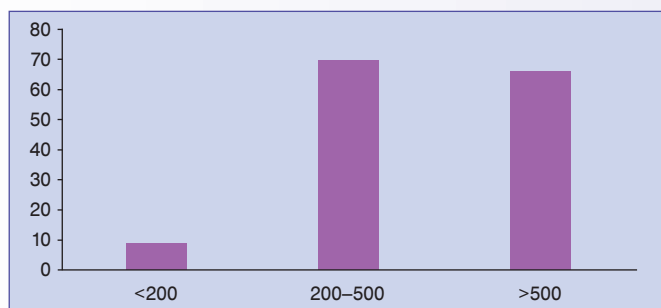
Тридесет и пет от пациентите са наивни (не са на антиретровирусно лечение), 71 са на лекарствен режим с протеазни инхибитори (PI) и 39 са на лечение с нуклеозидни инхибитори (NNRTI) (фиг. 2). Средната стойност на CD4 клетките при наивните пациенти беше  $527/\text{mm}^3$ , при пациентите на нуклеозидни инхибитори –  $441/\text{mm}^3$ , а при пациентите на протеазни инхибитори –  $543/\text{mm}^3$  (фиг. 3).



Фиг. 1. Разпределение на пациентите по възраст



Фиг. 2. Разпределение на пациентите според терапията

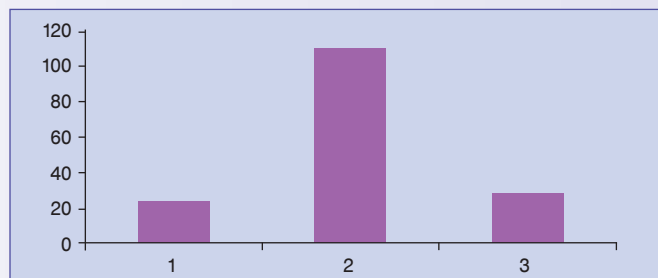


Фиг. 3. Имунен статус на пациентите – брой на CD4+ /mm³

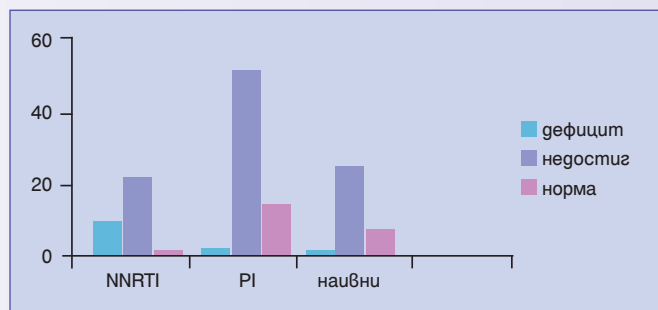
Общо дефицит/недостиг на витамин Д се установи при 123 пациенти (84.8%). Осемнадесет от пациентите бяха с нива на вит. Д под  $10 \text{ ng/ml}$  (12.4% от всички пациенти), а при 105 пациенти (72.4%) нивото на вит. Д беше между  $10-30 \text{ ng/ml}$ . Двадесет и двама пациенти бяха с нормални стойности на вит. Д (15.2%) (фиг. 4).

За разлика от общата популация в България, където е установено, че при женския пол е по-чест дефицитът, при ХИВ-инфектирани не се установява такава разлика. От изследваните 36 жени 31 са с дефицит/недостиг на вит. Д (83%). Съответно от изследваните 109 мъже при 92 се установява дефицит/недостиг (85%).

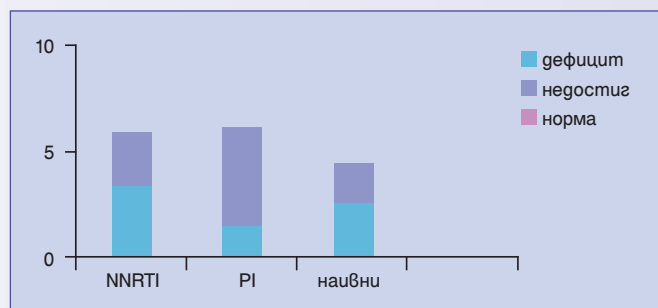
От пациентите на терапия с нуклеозиден инхибитор (39 на брой), тридесет и двама (82.8%) са с дефицит/недостиг на вит. Д, като 27 (69.2%) от тях са на терапия с Efavirenz. Стойности на витамин Д под  $10 \text{ ng/ml}$  бяха установени при 9 от тях, а стойности между 10 и  $30 \text{ ng/ml}$  – при 23 от изследваните пациенти.



Фиг. 4. Общо разпределение на пациентите по нива на вит. Д (1 – дефицит на вит. Д; 2 – недостатъчност на витамин Д; 3 – нормални нива на вит. Д)



Фиг. 5. Разпределение на пациентите в зависимост от терапията и нивата на вит. Д



Фиг. 6. Разпределение на пациентите с коинфекции според терапията и нива на вит. Д

От пациентите на терапия с протеазен инхибитор 48 (67.6%) са с дефицит/недостиг на вит. Д. С недостиг на витамин Д са 45 пациенти и трима са с дефицит.

От групата на наивните пациенти 17 (48.5%) са с дефицит/недостиг на вит. Д, като двамата са с дефицит и 15 – с недостиг.

На фиг. 5 е дадено разпределението на пациентите в зависимост от терапията и нивото на вит. Д.

При 26 (21.1%) от пациентите с дефицит/недостиг на вит. Д е налице коинфекция с друга вирусна или бактериална инфекция (HCV, HBV, TBC). Осем от тях са с дефицит и 18 с недостиг. Няма пациенти с нормални нива на витамин Д в тази група (фиг. 6).

## Заклучение

Нашето проучване показва по-изразен дефицит/недостиг на вит. Д сред ХИВ-инфектираните пациенти (84.8%) в сравнение с данните за общата популация в България (75.8%). Няма съществени полови и възрастови различия.

Близко 73% от пациентите на антиретровирусна терапия са с дефицит или недостиг на вит. Д, като по-изразен той е в групата на пациентите на лечение с Efavirenz.

Други фактори, влияещи на нивата на вит. Д, са степента на имунен дефицит (брой на CD4 клетки), както и съпътстващи коинфекции.

## Литература

1. Борисова, А. М., М. Боянов, З. Коларов, П. Попиванов, А. Шинков, Р. Стоилов, Д. Свинаров, Ц. Петранова, В. Пилософ. Препоръки за диагностика, профилактика и лечение на дефицит и недостатъчност на витамин Д, 2013.
2. Борисова, А. М., А. Шинков, Й. Влахов, Л. Даковска, Т. Тодоров, Д. Свинаров, Л. Касабова. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин Д в българската популация. *Ендокринология*, 2012, № 3, 122–134.
3. Кирилов, Г. Лабораторна диагностика на заболяванията на паращитовидните жлези и костно-минералния метаболизъм. В: Хормонална и функционална диагностика на ендокринните заболявания. София: Парадигма, 2012, 300–306.
4. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general health-care population. *American Journal of Cardiology*. 2010 Oct 1; 106(7):963–968.
5. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, et al. The risk of all-cause mortality is inversely related to serum 25(OH)D levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012.
6. Walker Harris V, Brown TT. Bone loss in the HIV-infected patient: Evidence, clinical implications, and treatment strategies. *Journal of Infectious Diseases*. 2012 Jun; 205(Suppl 3):391–398.
7. Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, Rey D, Viget N, Bernard J, Guillot P, Duviolier C, Billaud E, Raffi F. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012.
8. Chotalia J, Frontini M, Tatini P, Nsuami MJ, Martin DH, Clark RA. Vitamin D deficiency in HIV-infected and uninfected women in the United States. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012 Apr 1; 59(4):e77.
9. Khoo AL, Chai L, Koenen H, Joosten I, Netea M, van der Ven A. Translating the role of vitamin D<sub>3</sub> in infectious diseases. *Critical Reviews in Microbiology*. 2012 May; 38(2):122–135.
10. Conrado T, Miranda-Filho Dde B, Ximenes RA, et al. Vitamin D deficiency in HIV-infected women on antiretroviral therapy living in the tropics. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2011 Jul-Aug; 10(4):239–245.