

Změny metabolismu kostní tkáně u HIV pozitivních osob

V. PALIČKA

Osteocentrum, ÚKBD, Univerzita Karlova v Praze, LF v Hradci Králové a FN Hradec Králové

SOUHRN

Palička V.: **Změny metabolismu kostní tkáně u HIV pozitivních osob**

Poruchy metabolismu kostní tkáně jsou u HIV pozitivních osob velmi časté a vzhledem k narůstající prevalenci HIV pozitivních osob i jejich delšího přežití budou představovat v péči o tyto osoby vážný problém. Výskyt osteopenie a osteoporózy u HIV pozitivních je výrazně vyšší než u ostatní populace, na čemž se podílí jak samotná virová nálož, tak výrazně vyšší výskyt rizikových faktorů (nízká BMI, kouření, alkoholismus, malabsorpce, deficit vitamínu D, ko-infekce virovou hepatitidou, hypogonadismus a další). I samotná antiretrovirová terapie obvykle negativně ovlivní kostní metabolismus. Jsou doporučena screeningová vyšetření u osob s více než jedním rizikovým faktorem a adekvátní léčba. Ta mimo suplementace kalcia a vitamínu D (ve vyšších dávkách než u ostatní populace) představuje v současné době především podávání antiresorpční léčby, reprezentované alendronátem nebo zoledronátem. O ostatních léčebných přípravcích je v této indikaci prozatím nedostatek dat.

U HIV pozitivních osob se častěji vyskytuje nejen osteoporóza, ale i osteomalacie a avaskulární kostní nekróza.

Klíčová slova: denzita kostního minerálu, fraktury, HIV

SUMMARY

Palička V.: **Metabolic bone disease in HIV-positive persons**

Metabolic bone diseases are very common in HIV-positive persons. Given the increasing prevalence of HIV-positive persons and their better survival, these disorders will pose a serious problem in caring for these patients. Osteopenia and osteoporosis are significantly more prevalent in HIV-positive persons than in the general population, due to both the viral load itself and significantly more prevalent risk factors (low BMI, smoking, alcohol abuse, malabsorption, vitamin D deficiency, viral hepatitis co-infection, hypogonadism and others). Also the retroviral therapy itself usually has a negative impact on bone metabolism. Screening and adequate therapy are recommended in persons with more than one risk factor. Apart from calcium and vitamin D supplements (at doses higher than in the general population), mainly antiresorptive drugs are currently administered, such as alendronate or zoledronate. There is a lack of information on the use of other drugs for these cases.

In addition to osteoporosis, osteomalacia and avascular necrosis are more frequently seen in HIV-positive persons.

Keywords: bone mineral density, fractures, HIV

Osteologický bulletin 2013;18(2):39–43

Adresa: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Osteocentrum, ÚKBD, Univerzita Karlova v Praze, LF v Hradci Králové a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: palicka@lfhk.cuni.cz

Došlo do redakce: 23. 2. 2013

Přijato k tisku: 24. 6. 2013

Úvod

S postupem času se mění pohled na sekundární metabolická onemocnění u pacientů s HIV. Tato infekce, která dříve vedla k relativně rychlému konci pacienta, se dnes z pozice „smrtelné choroby“ přesouvá do pozice „chronického onemocnění“, což vede nejen k prodloužení života pacientů, ale současně k nárůstu sekundárních onemocnění. Mění se i věk pacientů, který se z dříve dominantního postižení mladších osob alespoň částečně přesouvá k lidem vyššího věku, který bývá spojen i s jinými chorobami. Pacienti s HIV jsou ve značné části postiženi i jinými stavy, které zvyšují riziko poruchy metabolismu kostní tkáně – často jsou asteničtí, malnutriční, s poklesem produkce pohlavních hormonů a dalšími rizikovými faktory.

Chronické zánětlivé onemocnění s dysregulací imunitních pochodů pochopitelně ovlivňuje i metabolismus kostní tkáně a zasahuje do mezibuněčných regulací. Výrazně negativní vliv na metabolismus kostní tkáně mohou mít také používané léky.

Tato kombinace vlivů vyvolává nutnost, aby i osteologie v České republice věnovala zvýšenou pozornost nemocným s HIV infekcí a postižení kostní tkáně u nich.

Epidemiologie

Stručná epidemiologická data o HIV onemocnění:

Ke konci roku 2012 bylo v ČR registrováno celkem 1 469 žijících HIV pozitivních osob (občané ČR a cizinci s dlou-

hodobým pobytem v ČR – rezidenti). Tento počet systematicky narůstá (v roce 1995 celkem 186 osob, v roce 2000 394 osob, v roce 2005 610 osob a v roce 2010 1 178 osob). Jejich průměrný věk v čase mírně stoupá (v uvedených letech to bylo 33,8 roků, 34,6 roků, 37,1 roků a 38,6 roků), nyní činí 39,2 roků. Rozhodující část představují muži. Již od počátku se mezi HIV pozitivními vyskytovaly osoby vyššího věku, maxima se pohybují kolem 75 let. Přibývá osob s věkem nad 50 let, které v současnosti tvoří 14,7 % mužů a 8,4 % žen. Je pravdou, že počty nemocných (infikovaných) nepředstavují v ČR číselně významnou skupinu, nelze ji však v žádném případě přehlížet a je velký předpoklad, že těchto nemocných bude přibývat. V současné době je u nás asi 200 žijících pacientů s HIV/AIDS infekcí ve věku nad 50 let. Evidence přes veškerou snahu zdaleka není dokonalá, řada nemocných přerušila dispenzarizaci, zmizí z evidence či odmítne další péči. *Tabulka 1* přehledně uvádí aktuální věk žijících pozitivních osob s uvedením mediánu a 25, resp. 75 kvartilu. Osoby s „odlehlou hodnotou věku“ jsou uvedeny jako jednotlivé body. Počet nových případů HIV infekce v ČR je v *grafu 1*. Ve výše uvedených číslech nejsou zachyceni cizinci s krátkodobým pobytem.

Se změnou struktury nemocných, prodlužující se délkou jejich života a stárnutím populace je předpoklad, že v USA bude v roce 2015 více než 50 % HIV pozitivních osob starších 50 let [1].

Epidemiologická data o výskytu osteopenie a osteoporózy u HIV/AIDS pozitivních osob:

V České republice nebyla dosud provedena studie, která by sledovala výskyt metabolických chorob kostí u HIV/AIDS nemocných osob, a vzhledem k výše uvedeným epidemio-

logickým údajům a malým počtům by pravděpodobně neměla dostatečnou vypovídající hodnotu. Naopak literární údaje ze světových databází jsou velmi četné a snižená kostní minerální hustota je považována za součást onemocnění již desetiletí. Je ale potřeba přiznat, že studie jsou značně heterogenní a výsledky velmi nejednotné. Údaje o incidenci osteopenie se pohybují od 36 % [2], přes 50–52 % [3,4] až k 78 % výskytu [5]. Osteopenie se ne vzácně, ale relativně rychle u HIV nemocných může rozvinout v osteoporózu. Negrodo [3] sledovala 391 HIV pozitivních pacientů s opakovaným vyšetřením kostní minerální denzity. Ze 112 osob s původně normálním nálezem BMD během necelých sedmi let více než jedna třetina progredovala do osteopenie. Rychlost progresu byla velmi výrazně závislá na výchozí hodnotě BMD, čím nižší počáteční BMD (i v pásmu normálních hodnot), tím rychlejší progres. Čtvrtina osteopenických pacientů během osmi let přešla do hodnot osteoporotických, s podobným rizikem – čím nižší výchozí hodnota, tím rychlejší progres.

I údaje o výskytu osteoporózy u HIV pozitivních osob se výrazně liší, obdobně jako u osteopenie. Zcela ojedinělé jsou práce, které nenacházejí výskyt osteoporózy u HIV častější než u ostatní populace; obvyklé jsou údaje o více než trojnásobném výskytu. Rothmanová [6] uvádí prevalenci osteoporózy mezi HIV pozitivními osobami 15 %, což je 3,7× více než u osob stejného pohlaví a věku. Jiní nacházejí osteoporózu u 18 % infikovaných [1], 35 [2] či 36 % [5]. Obecně lze konstatovat, že výskyt osteoporózy stoupá s tíží klinických projevů základního onemocnění, s výskytem jiných rizikových faktorů, s horším výchozím stavem a samozřejmě s délkou choroby a věkem nemocných. I výskyt fraktur u HIV pozitivních osob je daleko vyšší než u ostatní populace a není vždy vázán na hodnoty BMD. Pro vznik

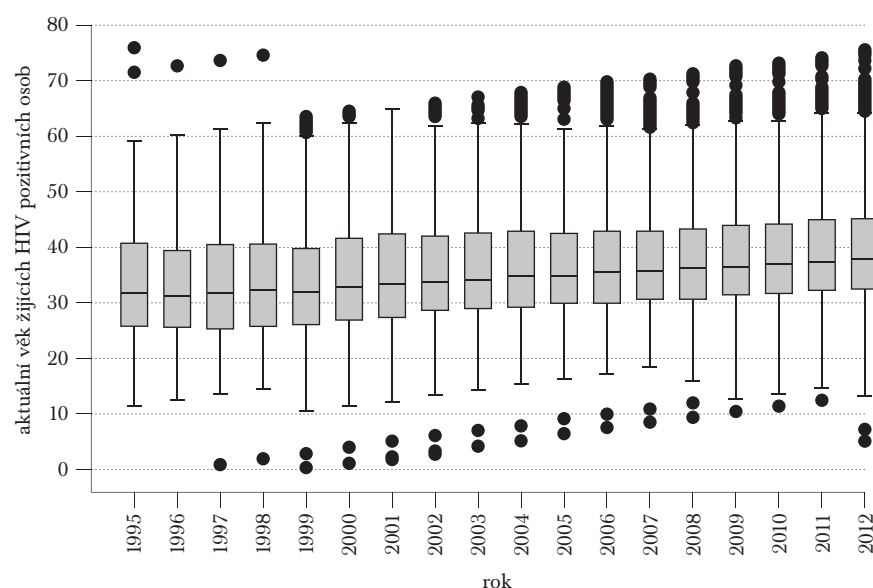
fraktur existuje u HIV pozitivních osob celá řada dalších rizikových faktorů.

Za významnou je nutné považovat skutečnost, že i děti infikované HIV mají nízkou kostní minerální hustotu. V aktuální studii, ve které holandské autoři sledovali celkem 66 dětí s průměrným věkem 6,7 roků (4,4–10,3), byl medián Z-skóre v bederní páteři $-0,9$ ($-1,6$ až $-0,1$) a hodnota Z-skóre $< -2,0$, považovaná za osteopenii nebo osteoporózu se vyskytla u 8 % infikovaných dětí [7].

Patofyziologie

Faktory, které mohou přispívat k poklesu kostní minerální hustoty a poklesu kvality kostní tkáně s následným vznikem osteopenie, osteoporózy a fraktur při neadekvátních úrazových dějích, jsou jednak ty, které patří k obecným rizikovým faktorům, jednak specificky spojené s HIV pozitivitou či klinickým projevem AIDS. Patří k nim:

Tabulka 1
Věk HIV/AIDS pozitivních osob v ČR



Tabulku laskavě poskytli RNDr. Marek Malý a RNDr. Vratislav Němeček, SZÚ.

- nízká tělesná hmotnost a nízká hodnota BMI. Malnutrice je u této skupiny nemocných častým jevem;
- zvýšená konzumace alkoholu a nikotinismus ne vzácně provázejí některé podskupiny HIV pozitivních osob;
- nízká tělesná aktivita;
- hypogonadismus, ať již provázející stoupající věk či v návaznosti na malnutrici;
- chronická infekce a zánětlivé projevy. Jestliže jsme si dnes vědomi, že značná část regulačního mechanismu kostní tkáně je závislá na imunitních buňkách a na systému RANKL-RANK-OPG, je zřejmé, že infekce HIV musí ovlivnit i tyto mezibuněčné komunikace. Na experimentálním modelu transgenních potkanů s HIV-1 infekcí dokumentovala Vikulina [8] přinejmenším dva základní procesy, které narušují systém RANKL-RANK-OPG. Porušená ko-stimulace CD40/CD40L mezi B a T buňkami může vést ke vzniku zvýšené kostní resorpce. Navíc blok přechodu monocytů na makrofágy vede k většímu množství monocytů v kostní dřeni se zvýšenou produkcí M-CSF a tedy stimulací osteoklastických prekurzorů. B buňky u osob HIV pozitivních v tomto modelu vykazovaly specifický obrat ve svých funkcích: signifikantní pokles produkce OPG a zvýšenou produkci RANKL. Je pravděpodobné, že zvýšená populace aktivovaných dospělých B buněk u HIV je zodpovědná za zvýšenou produkci RANKL, zatímco klesající populace paměťových B buněk vede ke snížené produkci OPG. Souhrn těchto změn v T a B buňkách zvyšuje kostní resorpci za současného poklesu kostní novotvorby;
- zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů a interleukinů, jako jsou TNF- α , nebo IL-6, nebo IL-17;
- aktivované T buňky produkují speciální cytokin, zvaný SOFAT (Secreted Osteoclastogenic Factor of Activated T cells). Produkce tohoto cytokinu není závislá na kalcineurinovém cestě (jako je tomu u RANKL) a hraje roli především u lokálních zánětů [9]. Zdá se však, že negativní vliv SOFAT na zvýšenou kostní resorpci se může uplatňovat i u HIV infekce [6];
- jaterní onemocnění, případně ko-infekce hepatitidou C;
- nedostatek či deficit vitamínu D. Nedostatek vitamínu D je někdy označován za světovou epidemii a zdá se, že většina obyvatelstva je ohrožena větším či menším nedostatkem vitamínu D. Důvodů je mnoho – od nedostatečného příjmu potravy, typického například pro země našeho okruhu, přes vliv oděvu (náboženské zvyklosti), etnické rozdíly včetně barvy pleti, až po obecný odklon od slunění, většinou vyvolaný obavou z kožních nádorů. Prakticky všechny práce, které sledovaly saturaci vitamínem D u HIV pozitivních osob, konstatovaly jeho deficit, což ve světle výše uvedených skutečností není překvapující [10]. Deficit vitamínu D vede navíc k sekundární hyperparathyreóze s dalším poškozením kostní tkáně či vzniku osteomalacie;
- léčba vlastního onemocnění či přidružených chorob: mnohé léky mají nepříznivý vliv na kostní metabolismus a jejich podávání HIV pozitivním osobám zhoršuje stav kostní tkáně. Patří mezi ně léčba antiepileptiky, inhibitory protonové pumpy, ale především podávání kortikosteroidů. Glukokortikoidy-indukovaná osteoporóza je dlouho a dobře známou samostatnou entitou, a pokud nelze glu-

kokortikoidy vysadit, je její léčba velmi svízelná. U pacientů s HIV pozitivitou ne vzácně vede nejen k osteoporóze, ale i k osteonekrózám, například hlavičce femuru [11].

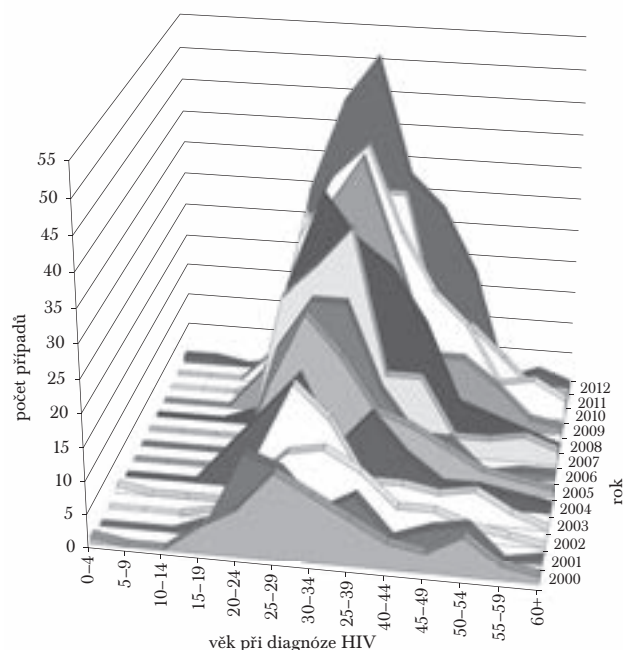
Léčba HIV a kostní metabolismus

Rychlý vývoj léčivých přípravků neustále mění situaci nejen v léčbě HIV a AIDS nemocných, ale i ve vedlejších účincích, ke kterým nepochybně patří i negativní vliv na kostní tkáň. Od prvních léků na konci osmdesátých let (zidovudin, nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy) se situace kontinuálně mění. S vědomím určitého zjednodušení můžeme konstatovat, že základní lékové skupiny jsou:

- nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI);
- nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI);
- proteázové inhibitory (PI).

Léčba je zásadně kombinační, obvykle trojkombinací léků, což je daleko účinnější postup než monoterapie. Pro trojkombinaci je obvykle používán termín HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) a její efekt byl a je velmi výrazný. Je ale samozřejmě provázen negativními vedlejšími efekty – lipodystrofií, metabolické poruchy včetně osteoporózy – a také vývojem rezistence. K léčbě se často přidává imunoterapie či cytostatika, objevují se léky z nových tříd, jako inhibitory integrázy, inhibitory maturace, inhibitory vstupu a další [12]. Téměř všechny tyto léky mají vliv i na

Graf 1
Počty nových případů HIV infekce u občanů ČR a rezidentů podle roku diagnózy HIV a věku v době diagnózy



Graf laskavě poskytli RNDr. Marek Malý a RNDr. Vratislav Němeček, SZÚ.

kostní metabolismus, byť rozdílný. NRTI a PI ovlivňují kostní metabolismus rozdílným způsobem. Zidovudin (NRTI) aktivuje osteoklasty, zatímco tenofovir (rovněž NRTI) brzdí kostní mineralizaci. Proteázové inhibitory zasahují do mezibuněčných komunikací, blokují signalizaci RANKL, současně blokují diferenciaci osteoblastů, ale také snižují hydroxylaci vitamínu D [13]. Ve srovnání se zdravými osobami mají HIV pozitivní pacienti, užívající antiretrovirovou terapii obvykle již výchozí BMD nižší, a ta poklesne u většiny přípravků po nasazení terapie, především v počátečním několikaměsíčním období. Riziko zlomenin u pacientů s antiretrovirovou terapií je zvýšeno 2,4krát a u osob léčených PI asi 1,5krát. Metaanalýzy prokazují, že u žen na antiretrovirové terapii je výskyt osteopenie v bederní páteři a proximálním femuru asi ve 22 %, u neléčených HIV-pozitivních asi 14 %. U osob léčených PI je prevalence osteoporózy v bederní páteři a krčku femuru 7,3 %, u neléčených 4 % [13]. Nálezů jsou značně heterogenní, ani metaanalýzy nepřinášejí spolehlivá data, mimo jiné pro velmi rozdílné vstupní situace a velmi mnoho dalších vlivů na kostní metabolismus u HIV pozitivních osob. Některé proteázové inhibitory zasahují i do Wnt signalizace v kosti, například ritonavir zvyšuje produkci proteinů, které blokují Wnt signalizaci, a tím tlumí vznik a aktivitu osteoblastů [6]. Nelze přehlédnout ani nefrotoxicitu některých léků, což s sebou nese další ovlivnění kostního metabolismu. Patofyziologie ztráty kostní tkáně při léčbě HIV je komplexní. Většina léků vystupňuje kostní obrát, a tím i ztrátu kostní hmoty. Situace je zhoršována deficitem estrogenů, věkem pacientů a paradoxně i reaktivací imunitního systému s následným ovlivněním RANKL-RANK-OPG signalizace. Lze konstatovat, že u každého typu léčby musíme počítat s rizikem zhoršení kostního metabolismu, vliv každé lékové kombinace je ale jiný. Překvapivě pozitivní je zpráva holandských autorů [7], že kombinovaná terapie HIV pozitivních dětí může mít na vývoj kostní denzity naopak pozitivní efekt.

Osteonekrózy

Avaskulární osteonekrózy jsou u HIV pozitivních osob nacházeny překvapivě často a mohou postihnout nejen hlavice femuru, ale i kolenní kloub či humerus [11,14]. Mezi tradiční rizikové faktory obecně patří podávání glukokortikoidů, masivní hypertriglyceridemie, chronická pankreatitida, kolagenní choroby, zvláště s přítomností antifosfolipidových protilátek a některé vzácnější choroby (např. m. Gaucher). První případ avaskulární osteonekrózy u HIV byl popsán v roce 1990 [11]; od té doby kazuistik výrazně přibýlo. Výskyt avaskulární nekrózy u HIV pozitivních osob má asi osminásobně vyšší incidenci než u zdravých a podle některých studií tento stav může postihnout až 5 % všech pacientů [14], jiní zvýšenou prevalenci nenalezli. Mezi rizikové faktory vzniku avaskulární nekrózy patří i antiretrovirová terapie, velmi častá je současná terapie glukokortikoidy a zvýšená konzumace alkoholu.

Osteomalacie

Vzhledem k častějšímu deficitu vitamínu D u populace HIV pozitivních osob je očekávatelný také vyšší výskyt os-

teomalacie. Mimo nedostatek vitamínu D se na zvýšené incidenci osteomalacie ale podílejí i některé léky, především ty, které zasahují do metabolické aktivity cytochromoxidázového systému P450, zvláště těch isoforem, který pomáhá konverzi 25-OH vitamínu D na 1,25-(OH)₂ vitamín D. Tato metabolická cesta může být ovlivněna především non-nukleosidovými inhibitory reverzních transkriptáz a proteázovými inhibitory [6,14].

Záchyt metabolických chorob kostí u HIV pozitivních a jejich léčba

Screening či pátrání po metabolické kostní chorobě a především osteoporóze u HIV pozitivních osob se v současné době doporučuje u [15]:

- osob starších 50let;
- postmenopauzálních žen;
- jedinců s frakturou po neadekvátním úrazovém ději;
- známek hypogonadismu;
- osob s pozitivní rodinnou anamnézou;
- nízkou BMI ($\leq 19 \text{ kg/m}^2$);
- deficitu vitamínu D;
- nízké pohybové aktivity;
- kuřáků;
- osob se zvýšeným příjmem alkoholu;
- dlouhodobého podávání steroidů.

Preferenčně by měla být denzita kostního minerálu vyšetřena u osob s výše uvedenými rizikovými faktory před nasazením antiretrovirové terapie. Je potřeba mít na paměti, že FRAX, který by byl jinak velmi vhodným screeningovým nástrojem, riziko vzniku osteoporózy u HIV pozitivních osob výrazně podhodnocuje.

Pokud je BMD v pásmu abnormálních hodnot, je potřeba vyloučit (a případně adekvátně léčit) jinou – sekundární – příčinu osteoporózy. Je-li důvodem HIV infekce, je vhodné doplnit vyšetření laterálním snímkem hrudní a bederní páteře a zahájit léčbu. Pokud je T-skóre v pásmu normálních hodnot a nejsou přítomny další rizikové faktory, doporučuje se opakovat měření BMD po 3–5 letech.

Při suspektní osteomalacii (poruchy vstřebávání potravy, absence slunění, tmavé zbarvení kůže, renální ztráty fosforu, ale i obezita, chronické renální onemocnění) je nezbytné vyšetřit hladinu 25-OH vitamínu D a koncentraci parathormonu, kalcia, fosforu a aktivitu alkalické fosfatázy v krevním séru; na suspektní osteonekrózu je třeba myslet především u osob s pokročilým stadiem onemocnění (zvláště při nízkých hodnotách CD4 a T-buněk), dlouhodobém podávání glukokortikoidů a u osob s drogovou závislostí (především při i.v. aplikacích).

Léčba osteomalacie je založena především na dostatečné suplementaci vitamínu D. Doporučují se vyšší dávky (4 000 IU/denně), především zpočátku, do dosažení dostatečných koncentrací v krevním séru (75 nmol/l a více).

V léčbě osteoporózy u HIV pozitivních osob lze použít prakticky všechny režimy, které jsou užívány u ostatních osteoporotických pacientů. Samozřejmostí je zajištění dostatečného příjmu kalcia a vitamínu D. Z lékových skupin je nejvíce zkušeností s použitím bisfosfonátů, především alendronátu v obvyklých dávkách, tedy 70 mg/týdně.

Klinických studií je však minimum a týkají se prozatím alendronátu a zoledronátu [16]. Hypoteticky bude možné prozkoumat i efekt ostatních lékových skupin, data však prozatím chybějí a je třeba mít na paměti, že ve většině případů dané lékové přípravky pro toto použití nemají oficiální registraci. U denosumabu je třeba zvláštní opatrnosti, vzhledem k potenciálnímu zásahu do imunitního systému, což se na druhé straně může ukázat i jako výhoda.

Monitorování terapie se neliší od ostatních situací, frekvence DXA kontrol je doporučována poněkud vyšší, obvykle za 1–2 roky.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepcího rozvoje výzkumné organizace 00179906 a programem PRVOUK P37/11.

Literatura

- Waters L, Patterson B, Scourfield A, Hughes A, de Silva S, Gazzard B, Barton S, Asboe D, Pozniak A, Boffito M. A dedicated clinic for HIV-positive individuals over 50 years of age: a multidisciplinary experience. *Int J STD AIDS* 2012;23/8: 546–552.
- Tsai M-S, Hung Ch-Ch, Liu W-Ch, Chen K-L, Chen M-Y, Hsieh S-M, Sheng W-H, Sun H-Y, Shih TTF. Reduced bone mineral density among HIV-infected patients in Taiwan: prevalence and associated factors. *J Microbiol Immunol Infect* 2012, doi: 10.1016 (Ahead of print).
- Negredo E, Bonjoch A, Gómez-Mateu M, Estany C, Puig J, Perez-Alvarez N, Rosales J, di Gregorio S, del Rio L, Gómez G, Clotet B. Time of Progression to Osteopenia/Osteoporosis in Chronically HIV-Infected Patients: Screening DXA Scan. *PLoS One* 2012;7(10):e46031.
- Paccou J, Viget N, Legroux-Gérot I, Yazdanpanah Y, Cortet B. Bone loss in patients with HIV infection. *Joint Bone Spine* 2009;76(6):637–641.
- Garlassi E, Zona S, Vescini F, Domingues da Silva A, Berardi C, Orlando G, Carli F, Menozzi M, Santoro A, Mussini C, Guaraldi G. Tenofovir accelerates bone mass loss of the lumbar spine in the first years of menopause in HIV-infected women. *J Int AIDS Soc* 2012;15(6):18317.
- Rothman MS, Bessesen MT. HIV Infection and Osteoporosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Options. *Curr Osteoporosis Rep* 2012;10(4):270–277.
- Bunders MJ, Frinking O, Scherpier HJ, van Arnhem LA, van Eck-Smit BL, Kuijpers TW, Zwinderman AH, Reiss P, Pakr D. Bone Mineral Density Increases in HIV-Infected Children Treated With Long-term Combination Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2013;56(4):583–586.
- Vikulina T, Fan X, Yamaguchi M, Roser-Page S, Zayzafoon M, Guidot DM, Ofotokun I, Weitzmann MN. Alterations in the immuno-skeletal interface drive bone destruction in HIV-1 transgenic rats. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107(31): 13848–13853.
- Rifas L, Weitzmann MN. A Novel T Cell Cytokine, Secreted Osteoclastogenic Factor of Activated T Cells, Induces Osteoclast Formation in a RANKL-Independent Manner. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3324–3335.
- Gedimantas L, Solomon DH: HIV and its effects on bone: a primer for rheumatologists. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(5):567–575.
- Goorney BP, Lacey H, Thuraiasingam S, Brown JDK. Avascular necrosis of the hip in a man with HIV. *Genitourin Med* 1990;66(6):451–452.
- Staňková M, Skokanová V. Historie a perspektivy antiretrovirové terapie infekce HIV/AIDS. *Remedia* 2007;17(2):175–180.
- De Carvalho EH, Gelenske T, Bandeira F, de Albuquerque MFPM. Bone mineral density in HIV-infected women taking antiretroviral therapy: a systematic review. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(2):133–142.
- Cotter AG, Powderly WG. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: Hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(3):501–515.
- Guidelines of the European AIDS Clinical Society, version 6, October 2011. www.europeanaidsclinicalsociety.org.
- Cotter AG, Mallon PWG. Therapeutic Options for Low Bone Mineral Density in HIV-Infected Subjects. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9(2):148–159.