

Anita Olczak, Małgorzata Pawłowska, Wiktor Drózdź

WPŁYW TERAPII ANTYRETROWIRUSOWEJ NA METABOLIZM TKANKI KOSTNEJ U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV

Klinika i Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK
Kierownik: Waldemar Halota

Osteopenia, osteoporoza oraz martwica jałowa kości są coraz częściej rozpoznawane u pacjentów zakażonych HIV. Wyniki badań epidemiologicznych, jak również wyniki badań nad patogenezą tych chorób i ich związku z przewlekłym zakażeniem HIV lub lekami antyretrowirusowymi, są niejednoznaczne.

Słowa kluczowe: HIV, osteoporoza, osteopenia, martwica jałowa kości, HAART
Key words: HIV, osteoporosis, osteopenia, osteonecrosis, HAART

WSTĘP

Akceptowanym powszechnie standardem leczenia zakażenia HIV jest HAART (*highly active antiretroviral therapy*) terapia złożona z kilku leków hamujących replikację wirusa. Najczęściej stosuje się schematy złożone z nukleozydowych/nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy NRTI/NtRTI (*nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors*) w połączeniu z inhibitorami proteazy HIV (*PI-protease inhibitors*) lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI- *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*). Leczenie antyretrowirusowe przyczyniło się do zmniejszenia zapadalności na zakażenia oportunistyczne i radykalnie zmniejszyło śmiertelność z powodu AIDS, co spowodowało poprawę odległego rokowania (1).

Do niekorzystnych działań niepożądanych należą m.in. zaburzenia metabolizmu lipidów i glukozy ze wzrostem ryzyka rozwoju miażdżycy, toksyczne uszkodzenie wątroby, uszkodzenie mitochondriów i kwasica mleczanowa. Przedmiotem badań są również, coraz częściej rozpoznawane w populacji pacjentów zakażonych HIV, zaburzenia gospodarki mineralnej oraz martwica jałowa kości (2).

Patogeneza tych schorzeń oraz ich związek z zakażeniem HIV są niejasne. Początkowo zmiany gęstości mineralnej kości, podobnie jak i inne zaburzenia metaboliczne, wiązano z przewlekłą terapią antyretrowirusową, a zwłaszcza z lekami należącymi do grupy inhibitorów proteazy HIV. Hipoteza ta budzi jednak liczne kontrowersje, pomimo, że wyniki niektórych badań wskazują na istnienie takiego związku.

OSTEOPOROZA I OSTEOPENIA

Osteoporoza charakteryzuje się postępującym obniżeniem wytrzymałości kości i wzrostem ryzyka złamań. Wytrzymałość kości, która jest wypadkową gęstości mineralnej oraz jakości tkanki kostnej, jest uzależniona od architektury, przebudowy, mikrouszkodzeń i mineralizacji. Wczesne rozpoznanie, zapobieganie oraz odpowiednie leczenie są istotne zarówno z medycznego jak i społecznego punktu widzenia.

Kompleksowa diagnostyka osteoporozy polega na identyfikacji czynników ryzyka złamań. Standardowym kryterium oceny ubytków kostnych jest pomiar gęstości mineralnej kości BMD (*bone mineral density*). Współcześnie parametr ten ocenia się stosując następujące metody diagnostyczne:

- QCT (*quantitative computed tomography*) ilościowa tomografia komputerowa,
- DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska,
- DPA (*dual proton absorptiometry*) absorpcjometria podwójnego protonu.

Pierwsza z tych metod ocenia gęstość mineralną kości zbitiej, podczas gdy pozostałe podają sumaryczną wartość BMD kości bełeczkowatej i zbitiej. Standardowo pomiary wykonuje się w proksymalnym odcinku kości udowej (szyjka kości udowej) oraz lędźwiowym odcinku kręgosłupa. Zaletą badania kręgosłupa jest możliwość wykazania zmian w początkowym okresie choroby, ponieważ w tej okolicy zmiany pojawiają się najwcześniej. Jako wynik badania uzyskuje się bezwzględną wartość BMD wyrażoną w g/cm². Wartości bezwzględne porównuje się z wartościami odpowiednimi dla danej grupy wiekowej uzyskując wskaźniki *T-score* i *Z-score*. Wskaźnik T porównuje wynik badanej osoby do średniej BMD osób w okresie szczytowej masy kostnej, natomiast Z określa, o ile wynik ten różni się od średniej BMD, dla osób w tym samym wieku.

Zgodnie z zaleceniami WHO przyjmuje się, że wartość $T < -2,5$ upoważnia do rozpoznania osteoporozy, a wartości w przedziale pomiędzy $-2,5$ a -1 są kryterium diagnostycznym osteopenii. Zmniejszenie gęstości mineralnej kości można również stwierdzić badaniem rentgenowskim, jednakże czułość tej metody w porównaniu z DEXA jest znaczenie niższa. W diagnostyce osteoporozy istotne znaczenie ma także ocena biochemicznych markerów obrotu kostnego (3).

Wśród czynników powodujących obniżenie gęstości mineralnej kości wymienia się szereg przyczyn, między innymi niedożywienie, niedobór witaminy D₃, niedostateczną podaż wapnia, unieruchomienie, hipogonadyzm, nadczynność przytarczyc, nadczynność tarczycy, niewydolność nerek oraz stosowanie niektórych leków (glikokortykosterydy, heparyna, leki przeciwpadaczkowe, benzodwiazepiny, witamina A). Pośrednią przyczyną jest także uzależnienie od opiatów, częste w populacji zakażonych HIV, które prowadzi do wtórnego hipogonadyzmu.

Wzrasta liczba doniesień wskazujących na rolę zakażenia HIV na metabolizm kości, jak również niekorzystny wpływ leków antyretrowirusowych na ten proces. Wyniki badań obserwacyjnych wykazują, że u 38-55% pacjentów zakażonych HIV stwierdza się obniżenie BMD do wartości definiowanej przez WHO jako osteopenia lub osteoporoza.

Nie wykazano bezpośredniego związku pomiędzy osteopenią i zakażeniami oportunistycznymi. Pośredni związek wynika jednak z ich wyniszczającego wpływu, unierucho-

mienia, konieczności stosowania leków, zwłaszcza glikokortykosterydów, które są zalecane pacjentom zakażonym HIV w wielu sytuacjach klinicznych.

Ryzyko rozwoju osteoporozy posteroïdowej jest uzależnione od czasu trwania leczenia i wysokości dawki kumulacyjnej. Według niektórych źródeł, dawką poniżej której nie występuje klinicznie istotne ryzyko utraty masy kostnej jest dawka 7,5 mg prednizolonu stosowana w okresie poniżej 6 miesięcy. W patogenezie tej postaci osteoporozy uczestniczy wiele czynników, a tkanka kostna wykazuje indywidualną wrażliwość, co uniemożliwia precyzyjne określenie bezpiecznej dawki.

Przed wprowadzeniem terapii antyretrowirusowej najczęstszym podłożem chorób układu kostnego były zakażenia oportunistyczne lub nowotwory. Wyniki badań BMD między innymi prowadzone w tym okresie przez *Patona* i wsp. wykazały jedynie minimalne zmiany w czasie 15 miesięcznej obserwacji mężczyzn zakażonych HIV w porównaniu z grupą nie zakażonych mężczyzn w podobnym wieku (4).

Zainteresowanie problemem wzrosło, gdy *Tebas* i wsp. opublikowali wyniki pierwszych w historii badań gęstości kości u chorych leczonych skojarzoną terapią antyretrowirusową. Wykazali oni, zgodnie z kryteriami zalecanymi przez WHO, osteopenię u 50%, a osteoporozę u 21% pacjentów leczonych inhibitorami proteazy HIV. Stosując te same kryteria diagnostyczne rozpoznali osteoporozę u 11% pacjentów leczonych innymi schematami i u 6% w grupie kontrolnej, którą utworzyli pacjenci niezakażeni HIV (5). Podobne wyniki badań przedstawili *Moore* i wsp., wykazując osteopenię u 58% i osteoporozę u 13% pacjentów leczonych IP (6). Wpływ tej grupy leków na metabolizm tkanki kostnej badano na modelach zwierzęcych oraz metodami *ex vivo* i *in vitro*. Badania *ex vivo* przeprowadzone przez *Jain* i *Lehara* wykazały zróżnicowany wpływ poszczególnych inhibitorów proteazy HIV na aktywność osteoklastów. Wykazali, że jedynie niektóre leki tej grupy (nelfinawir-47,2%, indinawir-34,6%, sakwinawir-24,3%, ritonawir-18%) powodują wzrost aktywności tych komórek (7). Jednym z postulowanych mechanizmów demineralizacji kości jest wpływ IP na metabolizm witaminy D₃ spowodowany zmianami aktywności enzymów układu cytochromu P450 w wątrobie (8).

Ciekawe wyniki badań przedstawił *Nolan*. W badanej przez niego grupie 183 mężczyzn nie obserwowano przyspieszonej demineralizacji kości u leczonych nelfinawirem (NLV) lub indinawirem (IDV). U pacjentów leczonych IDV obserwowano nawet roczny wzrost wskaźnika Z o 0,31%, co sugeruje korzystny wpływ tego leku na przyrost masy kostnej (9).

Podobnie *Dube* zwrócił uwagę na znamienne poprawę BMD u 12 chorych leczonych abakawirem, lamiwudyną i amprenawirem po 48 tygodniach terapii (10). Reasumując wydaje się że, inhibitory proteazy HIV nie są przyczyną osteopenii i osteoporozy. Wskazują na to również wyniki badań, w których nie obserwowano korzystnego wpływu na BMD wymiany IP na NNRTI lub terapii z wyłączeniem NRTI.

Wyniki badań oceniających wpływ terapii antyretrowirusowej na BMD są sprzeczne i coraz częściej postuluje się rolę zakażenia HIV jako główną przyczynę zmian metabolizmu tkanki kostnej (5-8, 9-11).

Niezależnie od publikowanych na przestrzeni ostatnich lat wyników badań, wydaje się że włączenie terapii antyretrowirusowej wiąże się jednak z ryzykiem demineralizacji kości, które jest uzależnione od zastosowanego składu leków.

Dość wcześnie pojawiły się sugestie o wpływie NRTI na metabolizm tkanki kostnej.

Carr wskazuje na rolę bezobjawowej hyperlaktemii jako czynnika ryzyka osteopenii u pacjentów leczonych antyretrowirusowo. Analogi nukleozydowe mogą mieć bezpośredni wpływ na demineralizację kości w wyniku uszkodzenia mitochondriów lub pośrednio pobudzając uwalnianie hydroksypatytów wapnia z kości w celu zobojętnienia kwasu mlekowego produkowanego w następstwie uszkodzenia mitochondriów (12). Wyniki badania *Gilead Study 903* jak również innych badań obserwacyjnych sugerują szkodliwy wpływ tenofowiru (TDF) na tkankę kostną. W okresie 144 tygodni leczenia, BMD mierzona w odcinku lędźwiowym kręgosłupa uległa obniżeniu o 2,2 % u pacjentów leczonych TDF i o 1% u chorych leczonych stawudyną, natomiast pomiary okolicy biodrowej wykazały odpowiednio obniżenie BMD o 2,8% i 2,4 % (11). W badaniach na modelach zwierzęcych stosowanie TDF powodowało obniżenie BMD u szczurów oraz psów. *Pan* wykazał, że AZT (azydotymidyna, Retrovir) *in vitro* stymuluje, w zależności od stężenia, osteoklastogenezę i wywołuje osteopenię u myszy, wyniki badań potwierdzono przez ten sam zespół w badaniach *in vivo* (13, 14).

Wzrasta częstość rozpoznawania osteopenii u pacjentów zakażonych HIV, którzy nigdy nie przyjmowali leków antyretrowirusowych. Wyniki niektórych badań wskazują że częstość występowania osteopenii i osteoporozy jest równie wysoka w grupach leczonych jak i nieleczonych antyretrowirusowo, co pozostaje w sprzeczności z wynikami badań prowadzonymi w okresie pre-HAART. W 2001 r. *Knobel* wykazał występowanie osteopenii i osteoporozy zarówno pacjentów nieleczonych jak stosujących terapię antyretrowirusową (15). Podobne wyniki badań uzyskał zespół kierowany przez *Bruera* (16). W obu tych badaniach BMD było niższe w grupie zakażonych HIV w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, natomiast nie było istotnej statystycznie różnicy pomiędzy leczonymi i nieleczonymi pacjentami.

Prezentowane ostatnio wyniki badania SUN (*Study to Understand The National History of HIV/AIDS kohort*) którymi objęto 625 pacjentów zakażonych HIV wykazały, że najważniejszymi czynnikami ryzyka osteoporozy są: długi okres zakażenia HIV, niska liczba limfocytów CD4, niska masa ciała oraz wiek powyżej 45 lat. W badanej populacji w porównaniu z grupą kontrolną osteoporozę rozpoznano u 9,8% i 1,0% pacjentów a osteopenię u 51,7% vs 29,1%. W badaniu *Gilead Study 903* ocena BMD przed leczeniem wykazała osteopenię u 23% i 28% pacjentów w poszczególnych ramionach randomizacyjnych (11).

ROLA ZAKAŻENIA HIV W PATOGENEZIE OSTEOPENII/OSTEOPOROZY

Udział HIV w patogenezie demineralizacji kości jest niejasny. Wśród przyczyn rozważa się zakażenie komórek tkanki kostnej i komórek szpiku, przewlekłą aktywację limfocytów i zmiany profilu cytokin wpływające na funkcjonowanie osteoblastów i osteoklastów. Zaburzenia regulacji cytokin utrzymują się pomimo stosowania terapii antyretrowirusowej. Badania oceniające biochemiczne markery obrotu kostnego, zarówno u chorych leczonych jak i nieleczonych antyretrowirusowo, wskazują na wzmożony obrót kostny i brak wpływu leków na ten proces. Wykazano korelację pomiędzy zaawansowaniem klinicznym i immunologicznym zakażenia HIV i stężeniem osteokalcyny - niekolagenowego białka macierzy kostnej. Obniżanie syntezy tego białka wraz z obniżaniem liczby limfocytów CD4 wskazuje na udział zaburzeń układu immunologicznego w patogenezie zaburzeń metabolizmu tkanki kostnej. W świetle odkryć ostatnich dziesięciu lat wyjaśniających biologię przebudowy kostnej wydaje się, że układ immunologiczny odgrywa istotną rolę w homeostazie tkanki

kostnej. Cytokiny produkowane przez komórki gospodarza w odpowiedzi na zakażenie HIV odgrywają kluczową rolę we wzajemnych interakcjach, jakie zachodzą pomiędzy wirusem a zakażonym organizmem, regulują replikację HIV, a także mają wpływ na zmiany metabolizmu dokonujące się pod wpływem zakażenia oraz leczenia (17-23).

Wykazano istnienie zależności pomiędzy zaburzeniami metabolizmu tkanki kostnej w przebiegu zakażenia HIV a wzrostem aktywności TNF. Liczne cytokiny, między innymi IL-1, IL-6, IL-11 oraz TNF- α mogą stymulować osteoklastogenezę, a niektóre spośród nich zwłaszcza TNF- α i IL-1 jednocześnie hamują funkcjonowanie osteoblastów. Stężenie TNF- α wykazuje korelację z zaawansowaniem zakażenia HIV. Prawidłowy poziom tej cytokiny stwierdza się w okresie bezobjawowym zakażenia oraz u osób, u których jedynym objawem jest przetrwałe uogólnione powiększenie węzłów chłonnych (PGL), u chorych spełniających kryteria diagnostyczne dla AIDS stężenia TNF- α są podwyższone (22-23).

Wyniki wielu badań oceniających markery obrotu kostnego u chorych zakażonych HIV wykazują, że w tej populacji obrót kostny znacznie wzrasta niezależnie od leczenia antyretrowirusowego (19).

W procesie demineralizacji kości towarzyszącej zakażeniu HIV wskazuje się na udział zaburzeń osi przysadka-podwzgórze-nadnercza, które występują w wielu innych chorobach i przewlekłych zakażeniach. Istotne znaczenie mają także zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Proces mineralizacji kości zależy od wzajemnych relacji pomiędzy wapniem, witaminą D₃, fosforanami i parathormonem (PTH). W zakażeniu HIV wykazano obniżenie stężenia 1,25 (OH)₂ D₃ przy prawidłowym stężeniu 1,25 (OH)₂ D₃ i białek wiążących co wskazuje na zaburzenia 1 α -hydroksylazy. Wśród przyczyn hypokalcemii wymienia się: niedobór witaminy D₃, niedoczynność przytarczyc, obniżone stężenie magnezu, wtórną nadczynność przytarczyc oraz działania niektórych leków (ketokonazol, aminoglikozydy, pentamidyna, foskarnet).

MARTWICA JAŁOWA KOŚCI

Przyczyną martwicy jałowej kości jest niedostateczne jej ukrwienie. Najczęściej zmiany dotyczą głowy kości udowej. Związek tej choroby z zakażeniem HIV jest niejasny, zmiany patologiczne dotyczą zwykle kilku miejsc (20, 21, 24).

W patogenezie martwicy jałowej kości biorą udział: przewlekłe stosowanie glikokortykoidów, hipertriglicerydemia, obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, anemia sierpowata, alkoholizm, narkomania dożylna. W rozpoznaniu największą wartość diagnostyczną mają badania rezonansu magnetycznego dające możliwość wczesnego rozpoznania choroby.

Badania kohortowe wskazują na częstsze występowanie tego schorzenia u pacjentów z HIV w porównaniu z populacją ogólną. Wśród czynników ryzyka wymienia się: długość okresu zakażenia, niską liczbę limfocytów CD4. Martwica jałowa kości częściej występuje u mężczyzn, a w 50% przypadków martwicy jałowej szyjki kości udowej zmiany są obustronne. Z analizy opisanych w literaturze przypadków tej rzadkiej choroby, u 1/3 pacjentów zakażenie HIV było jedynym czynnikiem ryzyka. Dodatkowe znaczenie miały glikokortykoterapia (21%), dożylna narkomania (21%), hiperlipidemia (12%), alkoholizm (12%). Większość pacjentów była leczona antyretrowirusowo (55-70%) (20, 21, 24, 25).

PROFILAKTYKA I LECZENIE ZABURZEŃ METABOLIZMU TKANKI KOSTNEJ U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV

Jak dotąd, nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących profilaktyki zaburzeń metabolizmu kości coraz częściej rozpoznawanych u chorych zakażonych HIV. Rola zakażenia HIV, leków antyretrowirusowych, zespołu rekonstrukcji immunologicznej w patogenezie demineralizacji kości wymaga dalszych badań.

Pacjenci z rozpoznaną osteopenią i osteoporozą powinni być leczeni według zasad stosowanych w populacji ogólnej. Dotyczy to suplementacji wapnia, witaminy D₃, leków zmniejszających resorpcję kości oraz w uzasadnionych przypadkach terapii hormonalnej.

Proponuje się wykonywanie pomiaru gęstości kości metodą *DEXA* u chorych z długim okresem zakażenia HIV, leczonych inhibitorami proteazy HIV, a zwłaszcza przy obecności dodatkowych czynników ryzyka osteoporozy. U chorych z osteopenią lub osteoporozą należy poszukiwać dodatkowych przyczyn tej choroby i ocenić stężenie elektrolitów, PTH, witaminy D₃, hormonów płciowych. Zaleca się ponadto zmianę stylu życia w celu usunięcia czynników ryzyka, takich jak palenie tytoniu, niska aktywność fizyczna czy nadmierne spożycie alkoholu.

Badania oceniające BMD powinny być powtarzane w odstępach dwuletnich.

Wskazaniami do badań oceniających BMD u pacjenta zakażonego HIV są:

- długi okres zakażenia HIV i zaawansowanie choroby;
- niska masa ciała przed włączeniem HAART;
- objawy radiologiczne osteopenii, deformacja kręgosłupa;
- obciążenia rodzinne;
- zaburzenia wchłaniania;
- nadużywanie alkoholu;
- leczenie glikokortykoidami;
- przedłużające unieruchomienie;
- zaburzenia endokrynologiczne: hypogonadyzm, przedwczesna menopauza, nadczynność przytarczyc, nadczynność i niedoczynność tarczycy.

Reasumując, spodziewany wzrost liczebności populacji osób zakażonych HIV, jak również wydłużenie życia tej grupy chorych, wskazuje na pilną potrzebę opracowania strategii profilaktyki i leczenia zaburzeń metabolizmu i tkanki kostnej.

A Olczak, M Pawłowska, W Dróżdź

INFLUENCE OF ANITIRETROVIRAL THERAPY ON BONE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS WITH HIV

SUMMARY

The use of antiretroviral therapy has resulted in reduction in HIV related morbidity and mortality but antiretroviral treatment have been associated with long term toxicities. High prevalence of premature osteopenia, osteoporosis and osteonecrosis have been recently detected in patients infected with HIV. The pathogenesis of this bone disorders is still unclear and probably multifactoral. Earlier studies have implicated specific antiretroviral medications as causative factors in the development

of osteopenia. Patients not receiving antiretrovirals also have a higher than expected prevalence of reduced BMD, which suggests that HIV itself may be a contributing factor, mediated by immune activation and cytokines. Improved understanding of the pathogenesis of these bone disorders should result in better prevention and treatment.

PIŚMIENNICTWO

1. Mocroft A, Ledergerber N, Katlama C. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 262:22-29.
2. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(14): 1195-1211.
3. Czerwiński E. Zasady rozpoznawania osteoporozy. *Medycyna po Dyplomie* 2005; 14(5):141-148.
4. Paton NI, Macallan DC, Griffin GE. Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection. *Calcif Tissue Int* 1997;61:30-32.
5. Tebas P, Powderly WC, Claxton S: Accelerated bone mineral loss in HIV-1 infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:F63-67.
6. Moore AL, Vashisht A, Sabin CA: Reduced bone density in HIV positive individuals. *AIDS* 2001;15:1731-1733.
7. Jain RG, Lenhard J. Select protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem* 2002;277:19247-19250.
8. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV: HIV – protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003;17:513-520.
9. Nolan D, Upton R, McKinnon E. Stable or increasing bone mineral density in HIV-1 infected patients treated with nelfinavir or indinavir. *AIDS* 2001;15:1275-1280.
10. Dube MP, Qian D, Edmondson-Melançon H. Prospective, Intensive Study of Metabolic Changes Associated with 48 Weeks of Amprenavir-Based Antiretroviral Therapy. *CID* 2002;35:475-481.
11. Powderly W, Cohen C. Similar incidence of osteopenia and osteoporosis in ART-naïve patients treated with tenofovir DF or stavudine in combination with lamivudine and efavirenz over 144 weeks. abstract 823 12th CROI, Boston 2005.
12. Carr A, Miller J, Eisman JA. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:703-709.
13. Pan G, Yang Z, Ballinger SW. Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by highly active anti-retroviral therapy for AIDS. *Ann NY Acad Sci* 2006;1068:297-308.
14. Pan G, Wu X, McKenna M. AZT enhances osteoclastogenesis and bone loss. *AIDS AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20(6):608-20.
15. Knobel H, Guellar A, Vallecillo G. Osteopenia in HIV-1 infected patients: is it the disease or is it the treatment? *AIDS* 2001;15:807-808.
16. Bruera D, Luna N, David DO. Decreased bone mineral density in HIV –infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:1917-1923.
17. Marshall JG. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *CID* 2003;37 (Suppl 2):S91-95
18. Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *CID* 2003;36:482-490.
19. Yin MT, Glesby MJ. Low bone mineral density, HIV infection, and women: fracture or fiction. *CID* 2006;42:1021-1023.
20. Scribner AN, Troia-Cancio PV, Cox BA. Osteonecrosis in HIV: a case control study. *J AIDS*;2000; 25:19-25.

21. Allison GT, Bostrom MP, Glesby MJ. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS* 2003;17:1-9.
22. Glesby MJ. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *CID* 2003;37 (suppl.2)S91-95.
23. Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *CID* 2006; 42:108-114.
24. Mary-Krause M, Billaud E, Poizot-Martin I. Risk factors for osteonecrosis in HIV-infected patients: impact of treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20: 1627-1635.
25. Miller KD, Masur H, Jones EC. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002;137:17-24.

Otrzymano: 17.10.2007 r.

Adres autora

Dr n.med. Anita Olczak
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
tel. 052 325-56-05
e-mail: a.olczak@wsoz.pl