

## โรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

## Osteoporosis in HIV-infected patient

จิรพงษ์ ฝ้ายพรรณ พ.บ.

Jirapong Leeyaphan M.D.

ยุทธศักดิ์ พีรกุล พ.บ.

Yathasak Peerakul M.D.

ชยนันท์ ลิทธิบุศย์ พ.บ.

Chayanan Sitibusaya M.D.

สถาบันบำราศนราดูร

Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute

## บทคัดย่อ

ปัจจุบันผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอายุขัยใกล้เคียงกับคนปกติ พบการลดลงของความหนาแน่นกระดูกมากขึ้น นำไปสู่ภาวะกระดูกบางและโรคกระดูกพรุน ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น กระดูกหัก เป็นต้น ปัจจัยเสี่ยงที่จำเพาะต่อการลดลงของความหนาแน่นกระดูกในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีหลายปัจจัย ได้แก่ การติดเชื้อเอชไอวี การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับไวรัสเอชไอวี ยาต้านไวรัส โดยเฉพาะยา tenofovir ยาที่ใช้รักษาภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนและแคลเซียม ดังนั้นการติดเชื้อเอชไอวีจึงถือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน และมีคำแนะนำให้มีการตรวจความหนาแน่นกระดูกในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีหญิงที่หมดประจำเดือน และผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีชายที่อายุมากกว่า 50 ปี ทุกราย ส่วนการรักษาและการป้องกันประกอบด้วย การเปลี่ยนแปลงกิจวัตรประจำวัน การรักษาด้วยยา bisphosphonate แคลเซียมและวิตามินดี ดังนั้นความรู้เกี่ยวกับโรคและปัจจัยเสี่ยงเป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์สามารถให้การวินิจฉัยและป้องกันโรคตั้งแต่ระยะต้น รวมถึงให้คำแนะนำการดูแลรักษาที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อไป

## Abstract

As the HIV-infected population has life expectancy close to that of the normal population due to effective highly active antiretroviral therapy, low bone mineral density are becoming more common problems. Osteoporosis and osteopenia predispose to an increased risk of fracture that is the serious complication. There are many HIV-associated risk factors including HIV infection, hepatitis C infection, antiretroviral therapy particularly tenofovir, other medication used in the treatment of the complication of HIV and alteration in hormone and calcium. Therefore HIV infection is the important risk factor for osteoporosis and there are recommendation for screening for osteoporosis in HIV-infected postmenopausal women and men starting at 50 years of age. The therapy consists of lifestyle changes and pharmacologic medication such as bisphosphonate, calcium and vitamin D. Awareness of disease and risk factors is important for prevention and early diagnosis that lead to further holistic management.

ประเด็นสำคัญ

โรคกระดูกพรุน, ความหนาแน่นกระดูก, เชื้อเอชไอวี

Key words

Osteoporosis, bone mineral density, HIV

## บทนำ

ในปัจจุบันยาต้านไวรัสเอชไอวีมีประสิทธิภาพที่ดี ทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีอายุขัยใกล้เคียงกับคนปกติและพบว่า การลดลงของความหนาแน่นกระดูกเป็นภาวะที่พบมากขึ้นในกลุ่มโรคกระดูกและข้อ<sup>(1)</sup> องค์การอนามัยโลกได้ให้คำจำกัดความคำว่า กระดูกพรุนและกระดูกบาง โดยพิจารณาจากการวัดความหนาแน่นกระดูกด้วยเครื่อง dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) เปรียบเทียบกับค่ามวลกระดูกสูงสุดเฉลี่ยกระดูกพรุนจะมีค่า T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.50 เท่า ของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และกระดูกบางมีค่า T-score ระหว่าง -1 ถึง -2.50 เท่า ของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน<sup>(2)</sup>

การศึกษาหลายอันที่แสดงความชุกของโรคกระดูกบางและกระดูกพรุนที่สูงขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี มีการรวบรวมรายงานเกี่ยวกับการวัดความหนาแน่นกระดูกในผู้ป่วย 884 ราย จาก 20 การศึกษา พบว่า ร้อยละ 67.00 ของผู้ป่วยมีค่าความหนาแน่นลดลง และร้อยละ 15.00 ได้รับการวินิจฉัยว่ามีโรคกระดูกพรุน<sup>(3)</sup> และมีการศึกษาติดตามผู้ป่วย 671 ราย ในประเทศสเปนนาน 2 ปี 6 เดือน พบร้อยละ 48.00 และร้อยละ 23.00 มีโรคกระดูกบางและกระดูกพรุนตามลำดับ<sup>(4)</sup> นอกจากนี้มีการสำรวจผู้ป่วยโดยการวัดค่า DXA ในผู้ป่วย 492 ราย พบว่าร้อยละ 55.00 ของผู้ป่วยชาย และร้อยละ 51.00 ของผู้ป่วยหญิงมีโรคกระดูกบาง และร้อยละ 34.00 ของผู้ป่วยชายและร้อยละ 8.00 ของผู้ป่วยหญิงมีโรคกระดูกพรุน<sup>(5)</sup>

การศึกษาภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุนในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยยังมีน้อย จากการศึกษาคุณภาพของกระดูกด้านโครงสร้าง โดยเครื่องวัดด้วยเครื่องเสียงความถี่สูงบริเวณสันเท้าในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีของสถาบันบำราศนราดูร 184 ราย พบว่า ร้อยละ 38.04 มีค่า T-score ระหว่าง -1 ถึง -2.50 และ ร้อยละ 17.39 มีค่า T-score น้อยกว่า -2.50 เมื่อดูเฉพาะผู้ป่วย กลุ่มที่ T-score น้อยกว่า -2.50 พบว่า ร้อยละ 55.98 เป็นผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี<sup>(6)</sup>

การลดลงของความหนาแน่นกระดูกเป็นปัจจัยสำคัญที่บ่งบอกความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก

ในผู้ป่วย มีการศึกษาหลายอันรายงานว่าผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีอัตราการกระดูกหักสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุหรือเพศเดียวกัน<sup>(7-12)</sup> มีการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 8,525 ราย เทียบกับผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อ 2,208,792 ราย พบว่า ความชุกของกระดูกหักโดยดูจากการลงทะเบียนโรคในผู้ที่ติดเชื้อสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (2.90 versus 1.90 per 100 persons,  $p < 0.0001$ )<sup>(7)</sup> มีการศึกษาติดตาม (prospective cohort study) ผู้ป่วยติดเชื้อ 5,826 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า อัตรากระดูกหักสูงกว่าประชากรปกติที่มีอายุเท่ากันถึง 1.98-3.69 เท่า<sup>(11)</sup>

ปัจจัยเสี่ยงต่อการลดลงของความหนาแน่นกระดูก

ปัจจัยเสี่ยงต่อการลดลงของความหนาแน่นกระดูกในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีหลายปัจจัย โดยจะแบ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงทั่วไปที่พบว่า มีผลต่อการลดลงทั้งในผู้ป่วยติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ และปัจจัยเสี่ยงที่พบเฉพาะในผู้ป่วยติดเชื้อ ดังนี้

ปัจจัยเสี่ยงทั่วไป เช่น เพศหญิง อายุมาก ดัชนีมวลกายต่ำ ผู้ที่ไม่ได้ออกกำลังกาย การใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ควรให้ความสำคัญในการดูแลรักษาป้องกันในผู้ป่วยทุกราย<sup>(13-15)</sup> มีการศึกษาหลายอันรายงานว่า ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงในการขาดวิตามินดี ซึ่งอาจเนื่องมาจากการผิดปกติของการดูดซึมสารอาหาร<sup>(16-17)</sup>

ปัจจัยเสี่ยงที่พบเฉพาะในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี มีดังนี้

1. การติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากการติดเชื้อทำให้เกิดการกระตุ้น T cell และเพิ่มการสร้างสารก่อการอักเสบ ส่งผลให้เซลล์ทำลายกระดูกทำงานเพิ่มมากขึ้น<sup>(18)</sup> และลดการสร้างกระดูกจากส่งเสริมการตายของเซลล์สร้างกระดูก<sup>(19)</sup> และมีการศึกษาในผู้ป่วย 6,000 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 cell count น้อยกว่า 200 cells/microL จะสัมพันธ์กับการเกิดกระดูกหักอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(11)</sup>

2. การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับไวรัสเอชไอวี ส่งผลให้มีการลดของความหนาแน่นกระดูกและ

เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการติดเชื้อเอชไอวีเพียงอย่างเดียว<sup>(11,12,20,21)</sup>

มีการสันนิษฐานว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน (calciotropic และ gonadotropic hormone) ร่วมกับ น้ำหนักที่ลดลง<sup>(19)</sup>

3. ยาด้านไวรัส มีรายงานความสัมพันธ์ของยากับการลดลงของความหนาแน่นกระดูกและอัตราการหักที่เพิ่มมากขึ้น<sup>(22-26)</sup> ซึ่งกลไกการเกิดโรคยังไม่แน่ชัด<sup>(27)</sup> มีการรวบรวมรายงานจาก 10 รายงาน เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา จำนวน 202 ราย กับผู้ป่วยที่ได้รับยา 824 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยามีความเสี่ยงมากขึ้น 2.50 เท่า<sup>(3)</sup> โดยเฉพาะยา tenofovir ซึ่งพบว่า สัมพันธ์กับการลดลงของความหนาแน่นกระดูกและอัตราการหักมากกว่าสูตรยาอื่นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(14,28)</sup> นอกจากนี้ยา tenofovir ยังมีรายงานเกี่ยวกับการเกิด Fanconi's syndrome ซึ่งส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกระดูกได้ (osteomalacia)<sup>(29-30)</sup>

4. ยาชนิดอื่นมีรายงานการลดลงของความหนาแน่นกระดูก เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมจากการใช้ยาที่ใช้รักษาภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี เช่น ยา foscarnet, pentamidine และ recombinant human growth hormone นอกจากนี้ การได้รับยากลุ่มโคคอร์ติโคอยด์และ ketoconazole จะส่งเสริมการลดลงของความหนาแน่นกระดูกและมีรายงานผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีความหนาแน่นกระดูกที่ลดลง ซึ่งอาจสัมพันธ์กับภาวะลดลงของฮอร์โมนเพศ (hypogonadism) จากการใช้ยา<sup>(31)</sup>

5. การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนและแคลเซียมในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีพบว่า มีระดับ osteocalcin ที่บ่งการสร้างกระดูกที่ลดลงและมีระดับ telopeptide ที่บ่งการทำลายกระดูกที่สูงมากขึ้น แต่เมื่อผู้ป่วยรับยาด้านไวรัสจะมีการเพิ่มของ osteoclastin และลด telopeptide<sup>(32)</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า ผู้ป่วยมีการหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมนลดลง ส่วนระดับแคลเซียมพบว่า สูงกว่าปกติในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งอาจเนื่องมาจากการติดเชื้อ หรือโรคมะเร็งต่อม

น้ำเหลือง ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำงานของวิตามินดี<sup>(33)</sup>

### การคัดกรองความหนาแน่นกระดูก

เนื่องจากการติดเชื้อเอชไอวีถือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน จึงมีคำแนะนำให้มีการทำ DXA ในผู้ป่วยหญิงที่หมดประจำเดือนและผู้ป่วยชายที่อายุมากกว่า 50 ปี ทุกราย<sup>(34-35)</sup> ซึ่งถ้าพบว่า ผู้ป่วยมีโรคกระดูกพรุนควรมีการซักประวัติ ตรวจร่างกายโดยละเอียด และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุ เช่น complete blood count, calcium, albumin, phosphorus, creatinine, liver transaminases, alkaline phosphatase, 25-OH-vitamin D, intact PTH, TSH, morning total testosterone ในผู้ชาย และ 24-hour urine calcium and creatinine การวัดระดับ 25-hydroxyvitamin D levels เพื่อหาภาวะขาดวิตามินดี<sup>(36-37)</sup>

### การรักษาและการป้องกัน

การรักษาภาวะการลดลงของความหนาแน่นกระดูกและการป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ได้แก่

1. การเปลี่ยนแปลงกิจวัตรประจำวัน เช่น การงดสูบบุหรี่ การออกกำลังกาย การรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมและวิตามินดีเพียงพอ

2. การรักษาด้วยยา bisphosphonate ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวียังมีการศึกษาน้อย ทั้งในด้านการป้องกันกระดูกหักและผลข้างเคียง การให้ยาจึงจำเป็นต้องให้อย่างระมัดระวัง มีการศึกษาการใช้ยา alendronate 70 mg. ต่อวัน ร่วมกับให้แคลเซียมและวิตามินดีพบว่า สามารถเพิ่มความหนาแน่นกระดูกได้มากกว่าการให้แคลเซียมและวิตามินดีอย่างเดียว<sup>(38-39)</sup> และมีการศึกษาสองรายงานเกี่ยวกับการใช้ยา zoledronic acid ฉีดเข้าเส้นปัสสาวะครั้งแล้วพบว่า สามารถเพิ่มความหนาแน่นกระดูกได้<sup>(40-41)</sup>

3. การให้แคลเซียมและวิตามินดี ควรพิจารณาให้วิตามินดี 800 international units ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ 25-hydroxy-vitamin D ต่ำว่า 20 ng/mL<sup>(42)</sup>

4. การใช้ยากกลุ่ม teriparatide (recombinant human parathyroid hormone [1-34]), denosumab, calcitonin, ฮอริโมน estrogen/progesterone, และ selective estrogen receptor modulators (เช่น raloxifene) ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

5. การเปลี่ยนแปลงสูตรยาต้านไวรัสยังไม่มีความสนับสนุนประโยชน์ชัดเจนในการเปลี่ยนสูตรยาเพื่อเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกและการป้องกันกระดูกหัก<sup>(34)</sup>

### ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะสำหรับการดูแลผู้ป่วยเอชไอวีเพื่อค้นหาภาวะกระดูกบางและโรคกระดูกพรุนในประเทศไทย มีดังนี้

1. คัดกรองผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกบางและโรคกระดูกพรุน เพื่อวัดความหนาแน่นกระดูกด้วยเครื่อง DXA เมื่อมีความเสี่ยงดังต่อไปนี้

1.1 ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีหญิงทั้งหมดประจำเดือน ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีชายที่อายุมากกว่า 50 ปีทุกราย

1.2 ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี

1.3 ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีประวัติรักษาภาวะแทรกซ้อนด้วยยา foscarnet, pentamidine, recombinant human growth hormone, กลูโคคอร์ติคอยด์, ketoconazole

1.4 ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสที่มียา tenofovir ในสูตรมากกว่า 3 ปี

1.5 ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีประวัติติดเชื้อโรอื่น

2. การรักษาด้วยยาสามารถใช้อายกลุ่ม bisphosphonate ร่วมกับการให้แคลเซียมและวิตามินดีในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ควบคู่ไปกับการค้นหาและปรับลดปัจจัยเสี่ยงโรคกระดูกพรุน ทั้งปัจจัยเสี่ยงทั่วไปและปัจจัยเสี่ยงเฉพาะผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ปัจจุบันการลดลงของความหนาแน่นกระดูกเป็นภาวะที่พบได้มากขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น กระดูกหัก เป็นต้น หลายปัจจัยเสี่ยงของการลดลงของความหนาแน่นกระดูกเป็นสิ่งที่ปรับเปลี่ยนไม่ได้เนื่องจากเป็นปัจจัยเสี่ยงเฉพาะโรค แต่เป็นสิ่งที่แพทย์ควรตระหนักด้วย เมื่อทำการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ในด้านการรักษาด้วยยายังมีการศึกษากันน้อยในเรื่องของผลของการป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยเอชไอวี อย่างไรก็ตาม ความรู้เกี่ยวกับโรคและปัจจัยเสี่ยงเป็นสิ่งที่สำคัญ เพื่อให้แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ สามารถให้การป้องกันและวินิจฉัยโรคตั้งแต่ระยะต้น รวมถึงให้คำแนะนำการดูแลรักษาที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, De Crignis E, Cimatti L, Biagetti C, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS* 2009;23:1297.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series 1994;843:1-129.
3. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006;20:2165.
4. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Perez-Alvarez N, Rosales J, del Rio L, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010;24:2827.
5. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehse N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS*

- 2008;22:395.
6. Sittibusaya C, Manosuthi W. Evaluation of bone structure by quantitative ultrasound at Calcaneous in HIV patients at Bumrasnaradura Institute. *Disease Control Journal* 2004;3:187.
  7. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3499.
  8. McComsey GA, Huang JS, Woolley IJ, Young B, Sax PE, Gerber M, et al. Fragility fractures in HIV-infected patients: need for better understanding of diagnosis and management. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2004;3:86.
  9. Stephens EA, Das R, Madge S, Barter J, Johnson MA. Symptomatic osteoporosis in two young HIV-positive African women. *AIDS* 1999;13:2605.
  10. Martin K, Lawson-Ayayi S, Miremont-Salamé G, Blaizeau MJ, Balestre E, Lacoste D, et al. Symptomatic bone disorders in HIV-infected patients: incidence in the Aquitaine cohort (1999-2002). *HIV Med* 2004;5:421.
  11. Young B, Dao CN, Buchacz K, Baker R, Brooks JT; HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006. *Clin Infect Dis* 2011;52:1061.
  12. Lo Re V 3rd, Volk J, Newcomb CW, Yang YX, Freeman CP, Hennessy S, et al. Risk of hip fracture associated with hepatitis C virus infection and hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology* 2012;56:1688.
  13. Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, Briggs SE, Thomas MG, Ellis-Pegler RB, et al. Bone mineral density remains stable in HAART-treated HIV-infected men over 2 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:270-5.
  14. Jacobson DL, Spiegelman D, Knox TK, Wilson IB. Evolution and predictors of change in total bone mineral density over time in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49:298.
  15. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, Brandt CA, Skanderson M, Gulanski B, et al. Physiologic frailty and fragility fracture in HIV-infected male veterans. *Clin Infect Dis* 2013;56:1498.
  16. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010;24:1127.
  17. Sherwood JE, Mesner OC, Weintrob AC, Hadigan CM, Wilkins KJ, Crum-Cianflone NF, et al. Vitamin D deficiency and its association with low bone mineral density, HIV-related factors, hospitalization, and death in a predominantly black HIV-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2012;55:1727.
  18. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;332:305.
  19. Gibellini D, De Crignis E, Ponti C, Cimatti L, Borderi M, Tschon M, et al. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNFalpha activation. *J Med Virol*

- 2008;80:1507.
20. Yin MT, Shi Q, Hoover DR, Anastos K, Sharma A, Young M, et al. Fracture incidence in HIV-infected women: results from the women's Interagency HIV Study. *AIDS* 2010;24:2679.
21. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;46:1271.
22. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS* 2009;23:817.
23. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:554.
24. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010;51:963.
25. Mulligan K, Harris DR, Emmanuel P, Fielding RA, Worrell C, Kapogiannis BG, et al. Low bone mass in behaviorally HIV-infected young men on antiretroviral therapy: Adolescent Trials Network Study 021B. *Clin Infect Dis* 2012;55:461.
26. Grant PM, Kitch D, McComsey GA, Dube MP, Haubrich R, Huang J, et al. Low baseline CD4+ count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation. *Clin Infect Dis* 2013;57:1483.
27. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012;26:825.
28. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vsstavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191.
29. Earle KE, Seneviratne T, Shaker J, Shoback D. Fanconi's syndrome in HIV+ adults: report of three cases and literature review. *J Bone Miner Res* 2004;19:714.
30. Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, Caillat-Vigneron N, Le Jeune C. Bone pain due to fractures revealing osteomalacia related to tenofovir-induced proximal renal tubular dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Clin Rheumatol* 2009;15:72.
31. Pedrazzoni M, Vescovi PP, Maninetti L, Michelini M, Zaniboni G, Pioli GP, et al. Effects of chronic heroin abuse on bone and mineral metabolism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;129:42.
32. 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.
33. Hellman P, Albert J, Gidlund M, Klareskog L, Rastad J, Akerström G, et al. Impaired parathyroid hormone release in human immunodeficiency virus infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*

- 1994;10:391.
34. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010;51:937.
35. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;58:1.
36. García-Aparicio AM, Muñoz Fernández S, González J, Arribas JR, Peña JM, Vázquez JJ, et al. Abnormalities in the bone mineral metabolism in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol* 2006;25:537.
37. Van Den Bout-Van Den Beukel CJ, Fievez L, Michels M, Sweep FC, Hermus AR, Bosch ME, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:1375.
38. Mondy K, Powderly WG, Claxton SA, Yarasheski KH, Royal M, Stoneman JS, et al. Alendronate, vitamin D, and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:426.
39. McComsey GA, Kendall MA, Tebas P, Swindells S, Hogg E, Alston-Smith B, et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *AIDS* 2007;21:2473.
40. Huang J, Meixner L, Fernandez S, McCutchan JA. A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis. *AIDS* 2009;23:51.
41. Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, Briggs SE, Thomas MG, Ellis-Pegler RB, et al. Annual zoledronate increases bone density in highly active antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus-infected men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1283.
42. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2010.