

Toxicogenética del tratamiento antirretroviral (I): lipodistrofia, alteraciones metabólicas y arteriosclerosis

M. del Mar Gutiérrez Maciá^a, M. Gracia Mateo García^a, Francesc Vidal Marsal^b y Pere Domingo Pedrol^a

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

^bHospital Universitari Joan XXIII. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona. España.

Entre los efectos adversos del tratamiento antirretroviral, probablemente el más trascendente sea la toxicidad metabólica y sobre el tejido adiposo por sus eventuales consecuencias a largo plazo en términos de riesgo cardiovascular. Dado que no todos los pacientes tratados con fármacos antirretrovirales la presentan, se ha postulado que debe existir una predisposición genética. La información actualmente disponible es, a menudo, no concordante.

Se ha demostrado de forma consistente que los polimorfismos en los genes que codifican para las apolipoproteínas A5, C3 y E, para las proteínas transportadoras de ésteres de colesterol (CETP), y en el *cassette* de enlace a ATP tipo A1 (ABCA1), modulan la generación de la dislipidemia secundaria al tratamiento antirretroviral, especialmente si éste contiene inhibidores de la proteasa (IP). En cuanto a los polimorfismos de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides tipo 1 (SREBP1), no existen evidencias concordantes.

En el caso de la redistribución de la grasa corporal o lipodistrofia, se ha estudiado si mutaciones en el ADN mitocondrial modulan el riesgo de aparición, con resultados no concluyentes. Se ha descartado de forma rotunda la existencia de mutaciones en el gen de la lamina. Se han investigado los polimorfismos de genes que codifican para citocinas proinflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 beta (IL-1 β) y la interleucina 6 (IL-6), con evidencias contradictorias en el caso del TNF- α , negativas en el caso de la IL-6 y datos que sugieren una asociación positiva en el caso de la IL-1 β . Por otra parte, los polimorfismos en el gen que codifica el factor derivado de células de la estroma-1 (SDF-1) y la proteína quimioattractiva de monocitos-1 (MCP-1) se han relacionado con la presencia de arteriosclerosis subclínica en pacientes infectados por el VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral.

Palabras clave: Dislipidemia. Lipodistrofia. Arteriosclerosis. Polimorfismo. Apolipoproteínas. TNF- α . IL-1 β . Inflamación. Citocinas. SDF-1. MCP-1.

Toxicogenetics of antiretroviral treatment (I): Lipodystrophy, metabolic perturbations and atherosclerosis

Among the adverse effects attributed to antiretroviral therapy, one of the most striking is probably the appearance of the lipodystrophy syndrome and its associated metabolic derangements, given its potential long-term effect as a cardiovascular risk factor. Since not all patients who receive antiretroviral drugs experience these adverse effects, a host genetic predisposition has been postulated. However, currently available data on this issue is inconclusive and preliminary.

It has been consistently demonstrated that polymorphisms in the genes that encode for apolipoproteins A5, C3 and E, for the cholesterol ester transporter proteins (CETP), and in the ATP binding *cassette* type A1 (ABCA1) influence the development of dyslipidemia in patients treated with antiretroviral drugs, particularly if the therapeutic regimen includes protease inhibitors. Data on the effect of polymorphisms in the sterol regulatory ester binding protein type 1 (SREBP1) are inconsistent.

The effect of mitochondrial DNA mutations on the risk of lipodystrophy has been assessed, with inconclusive data. No polymorphisms in the lamin A gene have been detected. Investigations have assessed the effect of diverse polymorphisms in the genes that encode for several proinflammatory cytokines such as tumour necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-1-beta (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6). The results show inconsistent data in the case of TNF- α , no association in the case of IL-6, and preliminary positive associations in IL-1 β .

In contrast, polymorphisms in the genes encoding for stromal derived factor 1 (SDF-1) and for monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) have been shown to influence the development of subclinical atherosclerosis in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral drugs.

Key words: Dyslipidemia. Lipodystrophy. Atherosclerosis. Polymorphism. Apolipoproteins. TNF- α . IL-1 β . Inflammation. Cytokines. SDF-1. MCP-1.

Introducción

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto un cambio drástico en la evolución de la in-

Correspondencia: Dr. P. Domingo.

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Mas Casanovas, 90. 08025 Barcelona. España.

Correo electrónico: pdomingo@santpau.es/pere.domingo@uab.cat

fección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), con una disminución de la morbilidad relacionada con episodios definitorios de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)¹⁻². Como resultado de una mayor supervivencia de estos pacientes, junto con la exposición prolongada a los fármacos antirretrovirales, los efectos secundarios de estos últimos constituyen un problema creciente, que puede afectar a la calidad de vida del paciente e influir en el cumplimiento del tratamiento y eventualmente en su éxito.

Las complicaciones metabólicas del TARGA han cobrado una importancia creciente por el incremento de riesgo cardiovascular que conllevan³⁻⁷, de manera que se han planteado nuevos retos en el tratamiento de la infección por el VIH-1, que priorizan no sólo la eficacia inmunoviológica del TARGA sino que tratan de evitar también su toxicidad a largo plazo. Ello ha obligado a los investigadores a diseñar nuevos fármacos con menor toxicidad metabólica.

Sin embargo, no todos los pacientes infectados por el VIH-1, aún con características demográficas e historia farmacológica similares, desarrollan la misma respuesta al tratamiento antirretroviral en términos de complicaciones metabólicas, lo cual sugiere la influencia de factores intrínsecos al huésped incluidos los de origen genético.

En este contexto, la farmacogenética, que estudia la respuesta (eficacia y seguridad) de los fármacos dependiendo de las variaciones genéticas individuales, se ha erigido en los últimos años como una herramienta prometedora para el tratamiento de estos pacientes, con el fin de identificar aquellos sujetos con riesgo genético de presentar falta de eficacia o toxicidad farmacológica y, eventualmente, establecer mecanismos de prevención mediante la selección de fármacos guiada por el genotipo. Se han descrito factores genéticos relacionados con la disminución de eficacia del TARGA (fundamentalmente a través de la modificación de los parámetros farmacocinéticos de un determinado fármaco en función de sus determinantes genéticos), asociados a la toxicidad farmacológica, como reacciones de hipersensibilidad, hiperbilirrubinemia indirecta, neurotoxicidad y complicaciones metabólicas y, finalmente, factores genéticos que inciden en la respuesta al tratamiento y en la progresión de la infección por el VIH-1⁸⁻¹¹.

En la presente revisión se analizan los datos recientes sobre la asociación entre variabilidad genética y susceptibilidad para presentar alteraciones metabólicas en pacientes infectados por el VIH-1 sometidos a TARGA.

Concepto de polimorfismo genético

El análisis del genoma humano indica que la variación genética más frecuente son los polimorfismos de nucleótido simple (PNS), que son alteraciones de la secuencia de nucleótidos que ocurren cada 100-300 bases de los 3 billones de pares de bases del genoma humano¹². Estos cambios en la secuencia del ADN no siempre afectan a la expresión génica (fenotipo). Las asociaciones de múltiples PNS que se heredan de forma conjunta se denominan haplotipos. Éstos proporcionan una predicción más ajustada de la actividad genética, ya que reflejan la suma de los efectos de los diferentes PNS.

La mayoría de los datos de susceptibilidad genética para padecer una determinada toxicidad por antirretrovirales

se basan en estudios de asociación de genes, donde se intenta determinar mediante análisis estadísticos la relación entre los PNS candidatos y sus consecuencias¹³. Además, algunos de estos estudios se basan en evidencias previas de asociación gen-toxicidad para la población general, como por ejemplo los estudios sobre PNS asociados con dislipidemia¹⁴. Pero en muchas ocasiones la hipotética asociación no se confirma, por lo que, con el fin de evitar la difusión de resultados falsamente positivos, recientemente se han publicado unas guías preliminares para llevar a cabo estos estudios^{15,16}.

Con el coste cada vez menor de las pruebas de genotipificación, y el previsible aumento de su uso como herramienta de predicción toxicogenética en la práctica clínica de la infección por el VIH-1, deben tenerse en cuenta algunos aspectos de las asociaciones entre marcadores genéticos y un determinado evento. Entre éstos debe incluirse su reproducibilidad con valores predictivos positivos elevados de las asociaciones de PNS con eventos metabólicos clínicamente relevantes y bien definidos, así como también la preferencia por estudios que evalúen la contribución de los PNS en el contexto de análisis de múltiples PNS y haplotipos y, finalmente, la validación de los marcadores genéticos en cohortes independientes de gran tamaño¹⁰.

El consorcio internacional del mapa de haplotipos del genoma humano¹² ha identificado un grupo mínimo de PNS que son suficientemente representativos de la variación genética humana, lo cual permite investigar los genes candidatos asociados con una mayor susceptibilidad de desarrollar complicaciones metabólicas.

Factores genéticos asociados con las complicaciones metabólicas del tratamiento antirretroviral

Dislipidemia

Apolipoproteínas A5, C3 y E

La dislipidemia asociada al TARGA, en particular a los inhibidores de la proteasa (IP), y su impacto negativo sobre el riesgo cardiovascular, se han estudiado ampliamente³⁻⁷. Estas alteraciones en el metabolismo lipídico incluyen hipertrigliceridemia, aumento de colesterol total (CT) y del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y descenso de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), todos ellos factores de riesgo independientes de enfermedad cardiovascular¹⁷. La variabilidad en la susceptibilidad para presentar dislipidemia secundaria al TARGA en pacientes con historia farmacológica similar y las mismas características demográficas permite suponer que se hallan involucrados factores genéticos.

En el estudio de la asociación de dislipidemia secundaria al TARGA con factores genéticos, se ha postulado la participación de polimorfismos en genes que codifican las apolipoproteínas A5, C3 y E (APOA5, APOC3 y APOE), las proteínas transportadoras de ésteres de colesterol (CETP), el *cassette* de enlace a trifosfato de adenosina (ATP) tipo A1 (ABCA1) y la proteína de unión al elemento regulador de esteroides tipo 1 (SREBP1)^{10,14,18-22}.

Las apolipoproteínas A5 y C3 regulan el metabolismo de los triglicéridos en sentidos opuestos. La APOA5 reduce los valores plasmáticos de triglicéridos posiblemente a través de la inhibición de la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y acelerando la hidrólisis de los triglicéridos mediada por la lipoproteína lipasa (LPL)²³. Un estudio longitudinal de 229 pacientes infectados por VIH-1 concluyó que aquellos pacientes en tratamiento con IP y que además son portadores del alelo -1131C de la APOA5 (APOA5-1131T>C) presentaban un deterioro más rápido en el perfil lipídico a expensas de un aumento del CT y los triglicéridos, descenso del cHDL y aumento de la fracción CT/cHDL, en comparación con pacientes con el mismo tratamiento portadores del gen *wild-type* (APOA5-1131T) o con pacientes cuyo TARGA no estaba basado en IP¹⁸.

La APOC3, al contrario que la APOA5 disminuye la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y el aclaramiento hepático de los triglicéridos mediante la inhibición de la LPL y de la lipasa hepática²⁴. Los polimorfismos de la APOC3 mejor estudiados son APOC3-482 C>G, -455C>T y +3238C>G (también llamado polimorfismo SstI). Varios estudios recientes¹⁹⁻²¹ han hallado un importante incremento de los triglicéridos plasmáticos en pacientes infectados por el VIH-1 en tratamiento con IP que además eran portadores de variantes en los genes de la APOC3 y la APOE. Fauvel et al¹⁹ evaluaron durante 3 meses 60 pacientes varones en tratamiento con IP y hallaron una fuerte asociación entre las variantes de la APOC3 (APOC3 -455 C>T, -482C>T y +3238 C>G) y la expresión de un fenotipo dislipémico que incluía hipertrigliceridemia y niveles bajos de cHDL. En otro estudio longitudinal, de la Cohorte Suiza, en el que se incluyeron a 329 pacientes seguidos durante 3 años se confirmó la asociación de los PNS de la APOC3 con hiperlipidemia, y además se halló a un grupo de pacientes (5,8%) portadores de las variantes de APOC3 y APOE de forma conjunta, con un mayor riesgo de hipertrigliceridemia grave cuando se exponían a ritonavir²⁰. Finalmente, un estudio transversal de los AIDS Clinical Trial Groups (ACTG) que seleccionó a 626 pacientes, estudió la influencia de la raza y la etnia sobre las variantes genéticas de la APOC3 y las alteraciones lipídicas en pacientes infectados por el VIH-1 expuestos a IP. Se observó que los pacientes de raza negra no hispanos presentaban una mayor hipertrigliceridemia cuando recibían IP, a pesar de tener concentraciones plasmáticas basales de triglicéridos menores, y una menor prevalencia de genotipo *wild-type* de la APOC3 (APOC3-482 CC, -455CC) que los de raza blanca o hispanos²¹.

La APOE es un ligando para quilomicrones y partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que son aclarados del torrente sanguíneo mediante la unión de la APOE al receptor de la LDL. Esta lipoproteína puede presentar 3 isoformas, siendo el genotipo más frecuente el de la APOE ε3/ε3²⁵. La variante APOE ε3/ε4 (25%) se ha asociado con un aumento del cLDL y con valores de triglicéridos más bajos; y la APOE ε3/ε2 (15%) se ha relacionado con un incremento del riesgo cardiovascular. Se han documentado casos de pacientes infectados por el VIH-1 portadores de las variantes APOE ε3/ε4 o ε3/ε2 en los que se desencadena una dislipidemia grave tras iniciar el TARGA^{26,27}, pero otros estudios no han podido documentar esta asociación¹⁹.

Modelo multigen

Basándose en estudios previos que han hallado un número significativo de pacientes con alteraciones lipídicas a pesar de tener un perfil genotípico APOC3/APOE favorable²⁰, lo cual sugiere la participación de otros genes en la respuesta lipídica al TARGA, Arnedo et al¹⁴ han llevado a cabo un estudio longitudinal durante más de 4 años en 438 pacientes infectados por el VIH-1 que ha evaluado el papel de 20 PNS de 13 genes asociados a dislipidemia en la población general. El objetivo fue aumentar la precisión de la predicción de pacientes con riesgo de desarrollar dislipidemia secundaria al TARGA. Este estudio concluyó que las variantes en 5 genes (*ABCA1*, *APOA5*, *APOC3*, *APOE* y *CETP*) contribuyen a explicar los valores plasmáticos de triglicéridos y cHDL, sobre todo en el contexto de un TARGA que contenga ritonavir.

SREBP1

Una de las vías patogénicas de las alteraciones lipídicas secundarias al TARGA que se han propuesto son los efectos de los IP sobre las proteínas SREBP, fundamentales para el metabolismo lipídico, y cuya alteración provoca cambios que dan lugar a hiperlipidemia, resistencia a la insulina y apoptosis adipocitaria²⁸.

Respecto a la posible relación del polimorfismo de la proteína SREBP1 con las alteraciones lipídicas secundarias a los antirretrovirales existen discrepancias evidentes. En un estudio que incluyó a 67 pacientes en tratamiento con IP, homocigotos para el PNS de la SREBP1c 3322 C>G se halló un discreto incremento en las cifras de CT y triglicéridos²², resultado que no pudo ser confirmado por Yang et al²⁹.

Lipodistrofia

El término de síndrome de lipodistrofia relacionada con el TARGA engloba diversas formas de distribución anormal de la grasa corporal y alteraciones metabólicas, que a menudo ocurren de forma simultánea en un mismo individuo. Los cambios morfológicos incluyen pérdida de grasa subcutánea (lipoatrofia), acumulación de grasa (lipohipertrofia) o una combinación de ambos. A pesar de alguna propuesta³⁰, a fecha actual todavía no hay consenso sobre la definición objetiva de la lipodistrofia. Este síndrome se ha asociado al tratamiento con IP³¹⁻³⁴ y también con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)³⁵⁻³⁸, pero probablemente en su patogenia tienen una función importante otros factores además del TARGA, como los relacionados con la infección por el VIH-1 y/o sus consecuencias y los factores genéticos.

Variaciones de la secuencia del ADN mitocondrial

Uno de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la lipodistrofia, y sobre todo de la lipoatrofia, es la disfunción mitocondrial³⁹. Los ITIAN inhiben la ADN polimerasa-γ (POLG), enzima imprescindible para la replicación y reparación del ADN mitocondrial. También se ha descrito depleción del ADN mitocondrial en pacientes que nunca han recibido TARGA⁴⁰. Diversos autores han investigado el impacto de las alteraciones en la secuencia del ADN mitocondrial en el desarrollo de la lipoatrofia⁴¹⁻⁴⁴, y han encontrado una asociación de ésta con la acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial, ha-

llazgo que también se ha observado en los modelos animales de envejecimiento. A pesar de todo, en la actualidad estos resultados son difícilmente extrapolables a lo que sucede en pacientes con infección por el VIH-1 por la falta de consenso en los criterios que definen la lipodistrofia, y por ser estudios con muestras de pequeño tamaño.

Mutaciones en el gen de la lamina

El síndrome de lipodistrofia asociado a la infección por el VIH-1 presenta una similitud fenotípica con algunas lipodistrofias primarias o hereditarias⁴⁵. La lipodistrofia parcial familiar (LDP) es un grupo heterogéneo de enfermedades que se heredan de forma autosómica dominante y pueden expresar varios fenotipos. La variedad más frecuente es la descrita por Dunnigan et al⁴⁶, caracterizada por una pérdida progresiva de la grasa subcutánea de las extremidades que suele empezar a observarse en la pubertad, y que de manera gradual afecta también a la grasa de la pared abdominal y del tórax⁴⁷. Los pacientes pueden presentar además acumulación de grasa en cara, cuello, región intraabdominal y alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, dislipidemia y aterosclerosis. La base molecular de esta enfermedad es la mutación en el gen que codifica las laminas A y C (LMNA)⁴⁸. Lloyd et al⁴⁹ han identificado una interacción entre la lamina A y el factor de maduración adipocitaria SREBP-1. Varios estudios posteriores han investigado el papel fisiopatológico de las alteraciones en las laminas en el síndrome de lipodistrofia asociada a tratamiento antirretroviral; se ha comunicado que en modelos animales algunos IP (indinavir [IDV] y nelfinavir [NFV]) se asocian con una alteración de la maduración de la lamina A/C, de la localización nuclear de la SREBP-1 y de la diferenciación adipocitaria⁵⁰. En pacientes infectados por el VIH-1 con lipodistrofia no se han identificado mutaciones en el gen asociado a formas hereditarias de lipodistrofia (LMNA)⁵¹.

Factor de necrosis tumoral alfa

Con el objetivo de identificar factores genéticos asociados a la lipodistrofia, el TNF- α ha sido objeto de estudio, ya que muchas de sus acciones de tipo adipocitario remedian los hallazgos observados ex vivo en muestras procedentes de pacientes con lipodistrofia. La homeostasia del TNF- α se halla profundamente alterada por el TARGA⁵² con hiperproducción sistémica y aumento del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del TNF- α en muestras de grasa subcutánea de pacientes con LD⁵³. Por ello, se han llevado a cabo varios estudios para determinar si los polimorfismos en la región promotora del gen del TNF- α se asocian con el desarrollo de lipodistrofia^{20,54,55}, pero los resultados no han sido concluyentes hasta el momento presente. Maher et al⁵⁴ estudiaron a 61 pacientes infectados por el VIH-1 con lipodistrofia, 35 sin lipodistrofia y 239 controles sanos y observaron una representación mayor del polimorfismo TNF- α -238G>A en el grupo de pacientes con lipodistrofia, aunque discuten que esta variante no es ni suficiente ni absolutamente necesaria por sí sola para inducir la enfermedad, mientras que su presencia puede aumentar el riesgo de desarrollarla. El ser portador de este polimorfismo también se ha asociado a un inicio más precoz y una progresión más rápida de la lipodistrofia⁵⁵, pero el estudio de la Cohorte Suiza comentado previamente no observó esta asociación²⁰.

Interleucina 1 beta e interleucina 6

La consideración de la importancia de los fenómenos inflamatorios entre los mecanismos patogénicos de la redistribución de la grasa corporal asociada a la infección por el VIH-1 y al tratamiento antirretroviral ha dirigido la atención hacia los polimorfismos de genes que codifican citocinas implicadas en esta respuesta y cuya homeostasia (como la del TNF- α previamente mencionada) se halla alterada en los pacientes con lipodistrofia. Entre éstas, recientemente se ha comunicado que el alelo polimórfico T (+3954C/T) del polimorfismo del gen de la IL-1 β se hallaba menos representado entre la población con lipodistrofia que entre los que no la presentaban⁵⁶. Éste se relacionó con la modulación a la baja de la respuesta inflamatoria por este alelo, lo cual se fundamentaba en menores niveles circulantes de TNF- α en pacientes con ausencia de dicho alelo. En este y otros estudios no se ha hallado asociación entre la presencia de lipodistrofia y el polimorfismo en el gen de la IL-6^{56,57}.

Arteriosclerosis

Es conocido que la inflamación desempeña un papel importante en el desarrollo de la arteriosclerosis, y puede ser un factor predictivo de progresión a enfermedad cardiovascular⁵⁸. En este contexto, infecciones crónicas como la infección por el VIH-1 podrían suponer un estímulo inflamatorio, iniciando o exacerbando la aterogénesis⁵⁹. En los últimos años se ha investigado la función de varios polimorfismos genéticos relacionados con la inflamación en el desarrollo de arteriosclerosis en pacientes infectados por el VIH-1, siendo los mejor estudiados los polimorfismos en el SDF-1 y en la MCP-1⁶⁰⁻⁶².

SDF-1

El SDF-1 es una citocina quimiotáctica de linfocitos y monocitos, que se asocia con la activación y agregación plaquetaria y su expresión es elevada en placas de ateroma⁶³. Además, el SDF-1 tiene una función importante en la infección por el VIH-1, ya que es un ligando natural del correceptor CXCR4, a través del cual el VIH-1 puede penetrar en las células⁶⁴. Se ha descrito que el polimorfismo SDF1-3'UTR-801 G>A (abreviado SDF1-3'A) se relaciona con una menor expresión de SDF-1 e influye en la progresión de la infección por el VIH-1⁶⁵. Estudios *in vitro* han hallado una asociación entre SDF-1 y arteriosclerosis^{63,66}, resultados que también se han observado en pacientes infectados por el VIH-1⁶⁰, de manera que los pacientes portadores del alelo SDF1-3'A presentan un menor grado de arteriosclerosis carotídea subclínica (medida por ecografía).

MCP-1

La proteína MCP-1 es una potente activadora de los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos), de manera que cuando se estimula su receptor (CCR-2) los monocitos migran al subendotelio e inician la fagocitosis de lipoproteínas modificadas⁶⁷. Alonso-Villaverde et al⁶² han estudiado la influencia que ejerce la MCP-1 en el desarrollo de arteriosclerosis en pacientes infectados por el VIH-1, y encontraron que los pacientes con la mutación MCP-1-2518G tienen un riesgo de hasta 5 veces superior de padecer arteriosclerosis subclínica, evaluada mediante ecografía.

Agradecimientos

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 02/1282; 05/1591; 07/0976); Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE 06/36572 y 06/36610); Red Investigación en Sida, Instituto de Salud Carlos III (RIS, ISCIII-RETIC RD06/006/0022 y 1004); Fundación La Marató de TV3 (02/1830 y 02/1910).

Bibliografía

1. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1: EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998;352:1725-30.
2. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362:22-9.
3. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003;348:702-10.
4. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*. 2003;17:2479-86.
5. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003.
6. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005;352:48-62.
7. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-35.
8. Phillips EJ. The Pharmacogenomics of antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2006;1:249-56.
9. Mallal S, Phillips E. The introduction of pharmacogenetic screening to HIV clinical practice- Potential benefits and challenges. *Eur Infect Dis*. 2007;1:13-8.
10. Tarr PE, Telenti A. Toxicogenetics of antiretroviral therapy: genetic factors that contribute to metabolic complications. *Antiviral Therapy*. 2007;12:999-1013.
11. Telenti A, Goldstein DB. Genomics meets HIV-1. *Nature*. 2004;4:865-72.
12. The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature*. 2005;437:1299-320.
13. Hattersley AT, McCarthy MI. What makes a good genetic association study? *Lancet*. 2005;366:1315-23.
14. Arnedo M, Taffé P, Sahli R, et al. Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipidemia associated with antiretroviral therapy. *Pharmacogenetics Genomics*. 2007;17:755-64.
15. Colhoun HM, McKeigue PM, Davey SG. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet*. 2003;361:865-72.
16. Freimer NB, Sabatti C. Guidelines for association studies in Human Molecular Genetics. *Hum Mol Genet*. 2005;14:2481-3.
17. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
18. Guardiola M, Ferré R, Salazar J, et al. Protease inhibitor -associated dyslipidemia in HIV-infected patients is strongly influenced by the APOA5-1131T>C gene variation. *Clin Chemistry*. 2006;52:1914-9.
19. Fauvel J, Bonnet E, Ruidavets JB, et al. An interaction between apo C-III variants and protease inhibitors contributes to high triglyceride/low HDL levels in treated HIV patients. *AIDS*. 2001;15:2397-406.
20. Tarr PE, Taffé P, Bleiber G, et al. Modeling the influence of APOC3, APOE and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders. *J Infect Dis*. 2005;191:1419-26.
21. Foulkes AS, Whol DA, Frank I, et al. Associations among race/ethnicity, ApoC-III genotypes, and lipids in HIV-1-infected individuals on antiretroviral therapy. *PLoS Med*. 2006;3:e52.
22. Miserez AR, Muller PY, Barella L, et al. A single-nucleotide polymorphism in the sterol-regulatory element-binding protein 1c gene is predictive of HIV-related hyperlipoproteinaemia. *AIDS*. 2001;15:2045-9.
23. Schaap FG, Rensen PC, Voshol PJ, et al. APOAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis. *J Biol Chem*. 2004;279:27941-7.
24. Li WW, Dammernan MM, Smith JD, et al. Common genetic variation in the promoter of the human apo CIII gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*. 1995;96:2601-5.
25. Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:507-37.
26. Behrens G, Schmidt HH, Stoll M, et al. ApoE genotype and protease-inhibitor-associated hyperlipidaemia. *Lancet*. 1999;354:76.
27. Lister RK, Youle M, Nair DR, et al. Latent dysbetalipoproteinaemia precipitated by HIV-protease-inhibitors. *Lancet*. 1999;353:1678.
28. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, et al. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50:1378-88.
29. Yang A, King MS, Han L, et al. Lack of correlation between SREBP1 genotype and hyperlipidemia in individuals treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17:2142-3.
30. Carr A, Emery S, Law M, et al. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet*. 2003;361:726-35.
31. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998;12:F51-F58.
32. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, et al. «Buffalo hump» in men with HIV-1 infection. *Lancet*. 1998;351:867-70.
33. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with the use of indinavir. *Lancet*. 1998;351:871-5.
34. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet*. 2001;357:592-8.
35. Saint-Marc T, Partisani M, Poizat-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS*. 1999;13(13):1657-67.
36. Mallal SA, John M, Moore CB, et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS*. 2000;14:1309-16.
37. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Increased risk of lipodystrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS*. 2002;16:2447-54.
38. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, et al. Prospective evaluation on the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1 infected men starting therapy. *AIDS*. 2003;17:971-9.
39. Nolan D, Hammond E, Martin A, et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS*. 2003;17:1329-38.
40. Miro O, Lopez S, Martinez E, et al. Mitochondrial effects of HIV infection on the peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients who were never treated with antiretrovirals. *Clin Infect Dis*. 2004;39:710-6.
41. Zaera MG, Miro O, Pedrol E, et al. Mitochondrial involvement in antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *AIDS*. 2001;15:1643-51.
42. Shikuma CM, Hu N, Milne C, et al. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipodystrophy. *AIDS*. 2001;15:1801-9.
43. Walker UA, Bickel M, Lutke Volksbeck SI, et al. Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:117-21.
44. Martin AM, Hammond E, Nolan D, et al. Accumulation of mitochondrial mutations in human immunodeficiency virus-infected patients treated with nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors. *Am J Hum Genet*. 2003;72:549-60.
45. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*. 2004;350:1220-34.
46. Dunnigan MG, Cochrane MA, Kelly A, et al. Familial lipodystrophic diabetes with dominant transmission: a new syndrome. *Q J Med*. 1974;43:33-48.
47. Garg A, Peshock RM, Fleckenstein JL. Adipose tissue distribution pattern in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:170-4.
48. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet*. 2000;24:153-6.
49. Lloyd DJ, Trembath RC, Shackleton S. A novel interaction between lamin A and SREBP1: implications for partial lipodystrophy and other laminopathies. *Hum Mol Genet*. 2002;11:769-77.
50. Caron M, Auclair M, Sterlingot H, et al. Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation. *AIDS*. 2003;17:2437-44.
51. Domingo P, Baiget M, Arroyo JA, et al. Absence of mutations in exon 8 of the gene in combination antiretroviral therapy-associated partial lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:457-8.
52. Ledru E, Christeff N, Patey O, et al. Alteration of tumor necrosis factor- α T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood*. 2000;95:3191-8.
53. Johnson JA, Albu JB, Engelson ES, et al. Increased systemic and adipose tissue cytokines in patients with HIV-associated lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:E261-271.
54. Maher B, Alfirevic A, Vilar FJ, et al. TNF- α promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS*. 2002;16:2013-8.

55. Nolan D, Moore C, Castley A, et al. Tumour necrosis factor-alpha gene -238G/A promoter polymorphism associated with a more rapid onset of lipodystrophy. *AIDS*. 2003;17:121-3.
56. Asensi V, Rego C, Montes AH, et al. IL-1b (+3954C/T) polymorphism could protect HIV-infected patients on HAART against the lipodystrophic syndrome. *Gen Med*. (En prensa.)
57. Saumoy M, Lopez-Dupla M, Broch M, et al. A study of the IL-6 system in HIV-1-infected patients with combination antirretroviral therapy-related fat redistribution syndromes. *AIDS*. (En prensa.)
58. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
59. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997;350:430-6.
60. Coll B, Alonso-Villaverde C, Parra S, et al. The stromal derived factor-1 mutated allele (SDF1-3'A) is associated with a lower incidence of atherosclerosis in HIV-infected patients. *AIDS*. 2005;19:1877-83.
61. Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, et al. HIV-infected patients with lipodystrophy have higher rates of carotid atherosclerosis: the role of monocyte chemoattractant protein-1. *Cytokine*. 2006;34:51-5.
62. Alonso Villaverde C, Coll B, Parra S, et al. Atherosclerosis in patients infected with HIV is influenced by a mutant monocyte chemoattractant protein-1 allele. *Circulation*. 2004;110:2204-9.
63. Abi-Younes S, Sauty A, Mach F, et al. The stromal cell-derived factor-1 chemokine is a potent platelet agonist highly expressed in atherosclerotic plaques. *Circ Res*. 2000;86:131-8.
64. Simmons G, Reeves J, Hibbitts S, et al. Co-receptor use by HIV and inhibition of HIV infection by chemokine receptor ligands. *Immunol Rev*. 2000;177:112-26.
65. Soriano A, Martinez C, Garcia F, et al. Plasma stromal cell-derived factor (SDF)-1 levels, SDF1-3'A genotype, and expression of CXCR4 on T lymphocytes: their impact on resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection and its progression. *J Infect Dis*. 2002;186:922-31.
66. Gear ARL, Camerini D. Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation and host defence. *Microcirculation*. 2003;10:335-50.
67. Han KH, Tangirala RK, Green SR, et al. Chemokine receptor CCR2 expression and monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis in human monocytes: a regulatory role for plasma LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1983-91.