



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH

Carlos Alonso-Villaverde Lozano

Unidad VIH, Servicio de Medicina Interna, Centre de Recerca Biomèdica, Hospital Universitario San Juan de Reus, Reus, Tarragona, España

RESUMEN

Palabras clave:

VIH
Linfocitos T CD4+
MCP-1
Ateroma
RANTES

El paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana presenta una incidencia incrementada de episodios cardiovasculares relacionados con la arteriosclerosis. El virus es capaz de replicar en la pared arterial, lo que implica una disfunción inflamatoria severa, la cual, cuando se acompaña de los trastornos metabólicos asociados a la infección y a su tratamiento hace que la placa de ateroma presente una progresión acelerada. El virus tiene una alta replicación en los linfocitos T CD4+ que se instalan en el espacio subendotelial. Éstos producen proteínas virales com Tat que inducirán la síntesis de quimiocinas como MCP-1 o moléculas de adhesión VCAM-1. Esta combinación atraerá a monocitos para que se instalen en el espacio subendotelial que, además, penetrarán de forma más rápida cuando están infectados. También se infectarán las células musculares lisas, lo que producirá el inicio de la disfunción endotelial. La dislipemia y la resistencia a la insulina provocarán la modificación de lipoproteínas, las cuales serán fagocitadas mediante el receptores CD36 por los macrófagos del espacio subendotelial. EL transporte reverso del colesterol estará dañado, ya que la proteína viral Nef es capaz de bloquear el receptor ABCA1 de las lipoproteínas de alta densidad. Estos acontecimientos producirán un acúmulo rápido de colesterol en el núcleo de la placa de ateroma. Posteriormente, la placa se complicará, bien por rotura o por erosión. En este momento se formará un trombo yuxtalesional, donde la plaqueta se activa.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Physiopathology of cardiovascular disease in HIV-infected patients

ABSTRACT

Keywords:

HIV
CD4+ T lymphocytes
MCP-1
Atheroma
RANTES

Patients with HIV have an increased risk of cardiovascular events related to arteriosclerosis. The virus is able to replicate in the arterial wall, implying severe inflammatory dysfunction. When this inflammatory dysfunction is accompanied by the metabolic disorders associated with HIV infection and its treatment, progression of the atheroma plaque is accelerated. HIV shows high replication in CD4+ T lymphocytes, which accumulate in the subendothelial space. CD4+ T lymphocytes produce viral proteins such as Tat, which leads to synthesis of chemokines such as monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) or vascular cell adhesion molecule-1. This combination will attract monocytes into the subendothelial space, which penetrate rapidly if infected. These monocytes will also infect the smooth muscle cells, producing the initiation of endothelial dysfunction. Dyslipidemia and insulin resistance will then provoke modification of lipoproteins, which will be phagocytized through CD36 receptors by macrophages of the subendothelial space. Reverse cholesterol transport will be damaged, since the Nef viral protein is able to block the ABCA1 receptor. These events will produce rapid cholesterol accumulation in the atheroma plaque nucleus. Subsequently, the plaque will become complicated, either by rupture or erosion. Then, a juxtalesional thrombus is formed, where the platelet is activated.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento antirretroviral ha significado un incremento en la esperanza de vida en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, este aumento en los años de vida se ha visto acompañado por un incremento de la patología cardiovascular en estos pacientes. Estudios poblacionales demuestran que la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes con el VIH es 2 veces mayor a la de la población general^{1,2}. Es probable que el incremento de episodios cardiovasculares sea secundario al desarrollo acelerado de la lesión ateromatosa, como lo demuestran estudios sobre ateromatosis subclínica, donde los pacientes VIH tienen más lesiones y más precoces^{3,4}. La presencia de factores diferentes a los factores de riesgo cardiovascular clásicos y la no relación clara con éstos ha obligado a profundizar en la fisiología del proceso de la formación de la placa de ateroma en el contexto de la infección por el VIH.

Desarrollo de la placa de ateroma; influencia de la infección por el VIH

Apenas hay diferencias en la histología de las placas de ateroma de estudios necróticos entre pacientes VIH y pacientes no infectados⁵. Este hecho, de entrada, apunta hacia que la fisiopatología del desarrollo de la lesión ateromatosa es similar entre pacientes infectados y la población general. En la formación de la placa de ateroma intervienen citocinas, cuyos receptores son los correceptores del VIH; el virus necesita de estas proteínas de membrana para poder entrar en la célula (fig. 1).

La lesión ateromatosa está formada por una matriz celular y un núcleo central lipídico, el cual, en ocasiones, se puede calcificar. La matriz celular está conformada por varias estirpes celulares; podemos encontrar leucocitos, principalmente linfocitos, macrófagos y algún mastocito; también se observan células musculares lisas. La matriz celular y el núcleo lipídico están incluidos en la pared arterial. Entre la lesión y la luz arterial se puede observar una capa formada por células musculares lisas y células endoteliales con alto contenido de colágeno⁶. Por la zona externa se pueden diferenciar las capas media y adventicia arteriales (fig. 2).

El proceso de la formación de la placa de ateroma dura décadas de la vida y la repercusión clínica aparece generalmente de forma aguda, cuando se ocluye la arteria y produce un proceso isquémico distal. En este proceso se pueden distinguir 3 fases. Una primera de iniciación, donde empieza el espacio subendotelial a ser infiltrado por linfocitos y macrófagos; una segunda donde los macrófagos instalados en el espacio subendotelial cambian su fenotipo hacia células espumosas debido, principalmente, a la fagocitosis de lipoproteínas modificadas, y una tercera en la cual la placa de ateroma se complica

con fenómenos trombóticos yuxtalesionales produciendo la isquemia mencionada⁷.

Fase I

Infiltración leucocitaria del espacio subendotelial

En el proceso inicial, la infiltración leucocitaria del espacio subendotelial en los pacientes infectados por el VIH destaca por algunas particularidades propias de la infección. Los linfocitos infectados tienen mayor capacidad de penetrar en el espacio subendotelial que los no infectados⁸. Este hecho podría estar facilitado por un aumento de permeabilidad del endotelio vascular inducido por la proteína viral Tat⁹. Una vez instalado en el espacio subendotelial, el linfocito entra en contacto con las células endoteliales, este hecho induce un aumento significativo de la replicación viral¹⁰, por tanto, también un aumento significativo de la expresión de proteínas virales en el espacio subendotelial (fig. 3). Las células endoteliales en cultivo con la proteína viral Tat muestran una expresión aumentada de citocinas atrayentes de los macrófagos¹¹, en particular la citocina *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1/CCL2) y aumento de las denominadas moléculas de adhesión, como VCAM-1¹²; por consiguiente, se dan las condiciones para no sólo atraer a los monocitos hacia la pared arterial sino adherirlos a ésta y facilitar su penetración al espacio subendotelial mediante proteínas como la fibronectina¹³ (fig. 3). Los monocitos que tienden a penetrar en el espacio subendotelial se caracterizan por expresar un fenotipo particular, en el que aparece una gran cantidad de receptores CCR2 en su superficie, en cambio presentan poca cantidad de CCR5 y de CX3CR1, otro correceptor del VIH in vitro. Las relaciones entre citocinas y sus receptores son complejas: hay citocinas que puede actuar sobre varios receptores y estos receptores se sitúan en diversas estirpes celulares. En el ámbito clínico, de forma más simplista, las variaciones génicas de estas proteínas se traducen en cambios en la incidencia de enfermedad cardiovascular. Un ejemplo son ciertos polimorfismos de CX3CR1, los cuales se han mostrado protectores de episodios coronarios en la población general¹⁴.

Disfunción endotelial

La infección en la pared arterial no sólo se localiza en el espacio subendotelial sino que también afecta a las células musculares lisas (CML) arteriales. Las CML son infectadas por el VIH, estas células presentan de forma importante, en su pared celular, el receptor para MCP-1, CCR-2. CCR-2 también se conoce por ser correceptor del VIH, al menos in vitro¹⁵ (fig. 3). Las proteínas virales Tat y gp120 inducen en el endotelio vascular un aumento en la producción de endotelina-1, el vasoconstrictor más potente conocido^{16,17}. La endotelina-1 posee 2 receptores: el ETb, que se sitúa en la membrana de las CML y es el que induce la vasoconstricción, y el ETa, que ejerce un mecanismo compensatorio al inducir la producción de óxido nítrico, el principal vasodilatador del sistema vascular¹⁸. Experimentos en modelos animales han mostrado que el tratamiento con AZT e indinavir inhiben la vasodilatación mediada por el receptor ETb¹⁹. La disfunción endotelial se define por los defectos en la vasoconstricción y vasodilatación. En clínica, la forma más extendida de valorar la disfunción endotelial es evaluando la capacidad de vasodilatación de la arteria braquial (FMV)²⁰. Los pacientes infectados por el VIH presentan más disfunción endotelial que los controles sanos y los pacientes tratados con antirretrovirales presentan mayor disfunción endotelial aun que los no tratados²¹.

Moléculas relacionadas con la fase I

Interleucina-6

Se sintetiza básicamente en los linfocitos T y en los macrófagos, aunque también se puede encontrar expresada en las CML vascula-

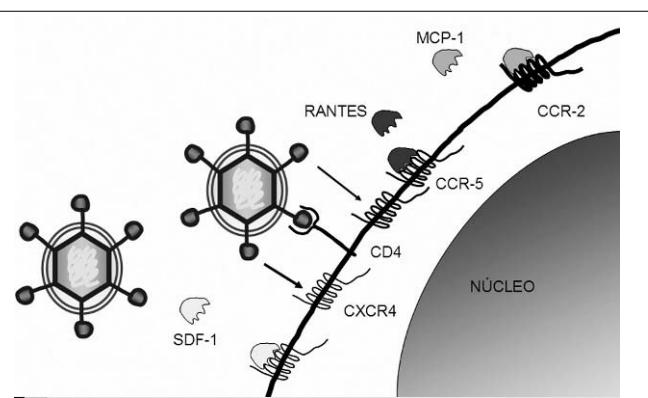


Figura 1. Correceptores del VIH y sus ligandos naturales.

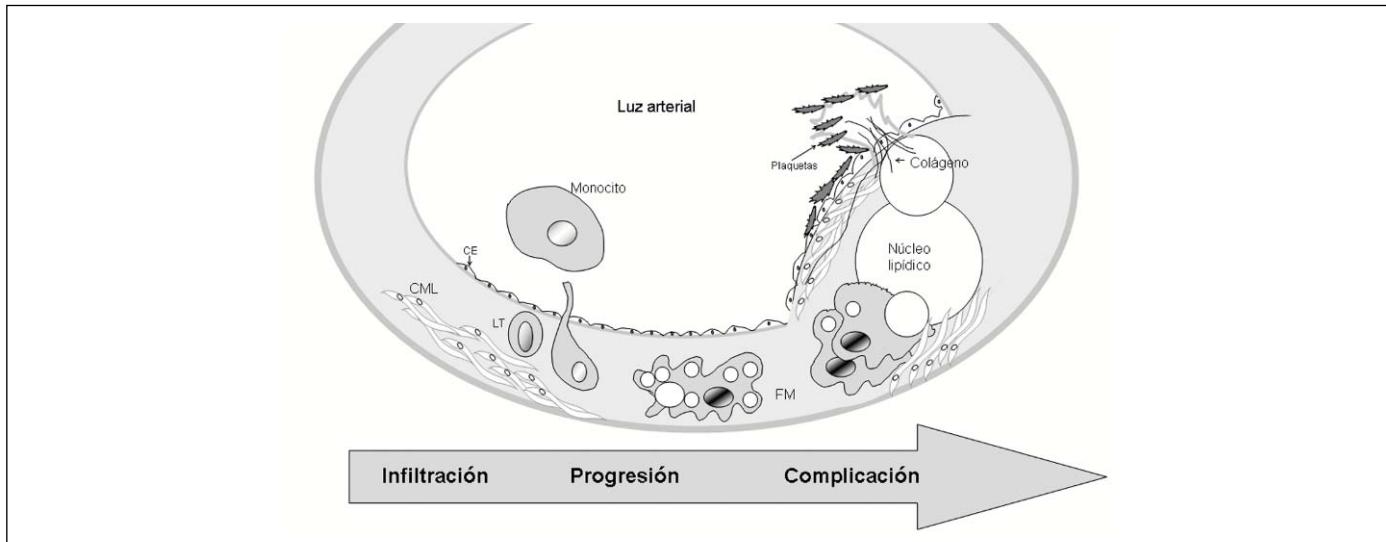


Figura 2. Esquema general de la formación de la placa de ateroma. CE: células endoteliales; CML: células musculares lisas; FM: foam cell; LT: linfocitos T.

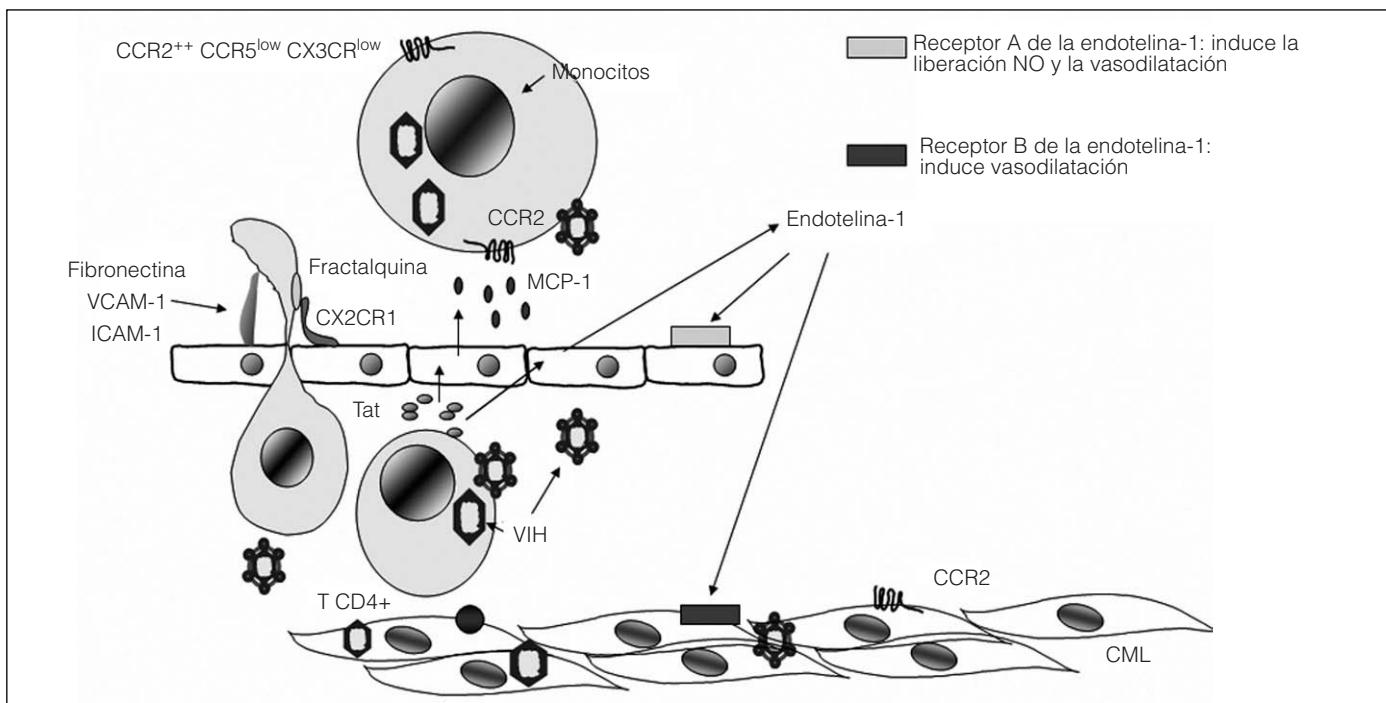


Figura 3. Infiltración del espacio subendotelial por monocitos y linfocitos (T CD4+). El VIH infecta a linfocitos, macrófagos y células musculares lisas (CML).

res. Es crucial para la activación leucocitaria y endotelial, también induce la síntesis de la proteína C reactiva en el hígado^{22,23}. Se expresa en ciertas zonas de la placa, lo que induce un aumento de la inestabilidad de la placa, al inducir a su vez metaloproteininas que degeneran la matriz de la placa de ateroma. También induce la síntesis de MCP-1 y factor de necrosis tumoral (TNF)- α ²⁴.

MCP-1

Activa la migración de macrófagos hacia lugares donde hay un impulso inflamatorio, promueve la migración de los macrófagos hacia el espacio subendotelial. Las concentraciones elevadas se asocian a una mayor mortalidad a los 10 meses de un IAM²⁵; además, predice un nuevo episodio en pacientes que ya han tenido un IAM²⁶.

Factor de necrosis tumoral alfa o catequina

El TNF- α es una citocina que induce reactantes de fase aguda e inhibe la tumorogénesis. Está implicada en la disfunción miocárdica y la remodelación miocárdica tras un episodio agudo coronario²⁷. Un estudio demuestra que en pacientes con IAM, los que tienen valores de TNF- α por encima del percentil 95 tienen 2,7 más posibilidades de morir que los controles²⁸.

Interleucina-18

La interleucina (IL)-18 promueve la expresión de interferón- γ un mediador de la progresión de la placa de ateroma²⁹. Hay un incremento de la expresión en placas inestables carotídeas³⁰. Los pacientes con angina inestable que tienen valores en el cuartil superior presentan un mayor desenlace fatal³¹.

Interleucina-10

La IL-10 es una citocina producida mayoritariamente por monocitos, bloquea señales intracelulares que inducen la expresión de citocinas inflamatorias. Es antiinflamatoria y su incremento se relaciona con una disminución del episodio coronario en pacientes con angina³².

Proteína C reactiva ultrasensible

La proteína C reactiva ultrasensible (PCRu) es una pentraxina sintetizada en el hígado y desempeña funciones en la respuesta inmune innata. Mas de 10 estudios demuestran que en población general una determinación única es un potente predictor de posibles episodios cardiovasculares. En la población general proporciona quizás una integración funcional de la dinámica entre las diversas citocinas que están directamente implicadas en la aterogénesis. La PCRu es un marcador robusto, muestra pocas variaciones dado que posee una vida media larga y su concentración no se ve influida por factores como la dieta³³.

Interleucina-8

La IL 8 tiene la capacidad de movilizar progenitores de células hematopoyéticas y de neutrófilos. En un estudio en 785 personas sanas con un seguimiento de 6 años, fue capaz de pronosticar la aparición de un evento coronario³⁴.

RANTES

Es una citocina producida por leucocitos, además se encuentra en gran cantidad en las plaquetas, que la liberan en el momento de la formación del trombo. Los valores bajos de RANTES se asocian con una menor reincidencia del episodio coronario en pacientes con cardiopatía isquémica previa³⁵.

ICAM-1, sVCAM-1 y selectina-P

Son moléculas de adhesión. Promueven la adhesión de los leucocitos sobre el endotelio vascular, lo que permitirá la ulterior penetración de los monocitos en el espacio subendotelial. Incrementan sus valores en condiciones inflamatorias como la artritis reumatoide³⁶. Están relacionadas con la disfunción endotelial y con la presencia de factores cardiovasculares clásicos³⁷.

Fase II

Formación del núcleo lipídico de la placa de ateroma

Una vez se han instalado los macrófagos en el espacio subendotelial expresan un receptor que se encargará de captar lipoproteínas modificadas. Este receptor se le denomina *scavenger receptor* o CD36. En estudios in vitro, la expresión de este receptor está aumentada en presencia de inhibidores de proteasa³⁸. En este punto, el macrófago empieza a fagocitar ávidamente lipoproteínas modificadas acumulando ésteres de colesterol en su interior y transformándose en una célula espumosa o *foam cell*. Por diversos mecanismos, estas células mueren y sus depósitos de colesterol coalescen formando el núcleo lipídico de la placa (fig. 4).

El hecho de la formación de las células espumosas estará condicionado por la cantidad de lipoproteínas modificadas y su penetración en el espacio subendotelial. La modificación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), en parte se debe a su ratio catabólica. Cuanto más tiempo permanezcan en circulación más posibilidades tendrán para ser modificadas. Los inhibidores de proteasa inhiben la expresión del receptor de LDL y, por tanto, afectan al mecanismo de eliminación de estas lipoproteínas³⁹. Hay diversos mecanismos por los cuales se puede modificar una lipoproteína. Pueden glucosilarse en una situación de resistencia a la insulina o pueden oxidarse en un desequilibrio entre oxidación y antioxidación. Hay algún estudio donde se encuentra un incremento del estrés oxidativo determinado por la presencia de F2-isoprostanos en paciente con VIH⁴⁰; además, este estado pro-oxidante está correlacionado con la carga viral. También se ha observado en los pacientes infectados por VIH un descenso en la actividad de la enzima paraoxonasa (PON-1), proteína vehiculizada por las lipoproteínas de alta densidad (HDL) encargada de inhibir la peroxidación lipídica⁴¹.

El transporte inverso de colesterol mediado por las HDL debería de contrarrestar esta situación sustrayendo colesterol de las células espumosas, pero su receptor, denominado ABCA1, que permite el eflujo de colesterol hacia las HDL, se ve inhibido por la proteína viral Nef. Este hecho, sumado probablemente al cambio composicional que presentan las HDL en condiciones de inflamación, hace que muy

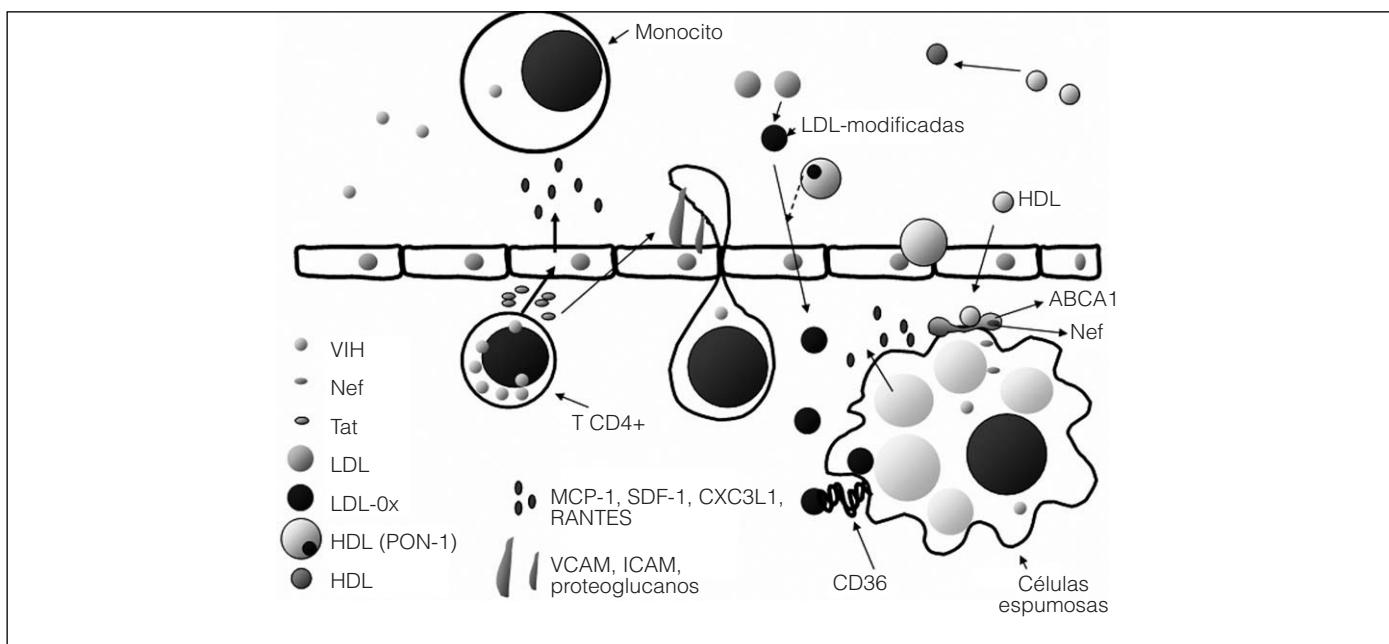


Figura 4. Formación de células espumosas en el espacio subendotelial.

probablemente el transporte reverso de colesterol esté seriamente afectado⁴².

Moléculas relacionadas con la fase II

Mieloperoxidasa

La mieloperoxidasa (MPO) es una peroxidasa abundante en los gránulos de los neutrófilos. Produce ácido hipocloroso (HOCl) a partir de peróxido de hidrógeno y un anión de cloro. Un amplio estudio angiográfico demostró que los pacientes con enfermedad coronaria tenían valores elevados de MPO con respecto a los controles; además, este estudio también demostró que los valores elevados se asociaban a una progresión de enfermedad coronaria estable a inestable⁴³.

Paraoxonasa-1

Se sintetiza en el hígado y se transporta en la HDL. Proporciona a las HDL capacidad para inhibir la peroxidación lipídica. Es capaz de hidrolizar un agente químico venenoso. La reducción de su actividad parece ser que se asocia a la presencia de enfermedad coronaria, aunque hay ciertos problemas en definir cuál es su actividad enzimática en el ser humano⁴⁴.

Fosfolipasa A2

La fosfolipasa A2 (PLA2) hidroliza el ácido araquidónico de lisofosfolípidos. Posteriormente el ácido araquidónico, por la modificación de las ciclohidroxegasas, se convierte en eicosanoides, los cuales incluyen prostaglandinas y leucotrienos, potentes moléculas antiinflamatorias. La actividad de la soluble PLA2 cuando se combina con la PCR podría predecir el episodio coronario en cierto tipo de pacientes⁴⁵.

Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas

La Lp-PLA2 es una PLA2, también conocida como el factor activador de plaquetas acetilhidrolasa (PAF-AH), que se encuentra unida a las LDL, se sintetiza en células inflamatorias e hidroliza fosfolípidos en las LDL. Se ha encontrado Lp-PLA2 en la íntima de las lesiones ateromatosas, siendo su procedencia tanto de circulación periférica como formada *in situ*. No se ha podido demostrar la asociación clínica con el episodio coronario^{46,47}.

F2-isoprostanos

Son los derivados oxidados del ácido araquidónico, refleja el estado oxidativo lipídico. Se ha asociado a la enfermedad cardiovascular como un marcador emergente⁴⁸.

Fase III

Desestabilización de la placa de ateroma

Una vez ya está constituida la placa de ateroma puede sobrevenir su desestabilización e inducir el trombo final, que ocluirá la arteria. Sobre el núcleo de colesterol hay una capa fibrosa compuesta por colágeno y CML, y recubierta de células endoteliales que las separan de la luz arterial. La placa de ateroma se puede romper por diversos mecanismos. La placa de ateroma se puede erosionar produciéndose una descamación de las células endoteliales, por tanto, poniendo al descubierto parte de la matriz de la placa, lo que originará la formación del trombo. El mecanismo de la "descamación" endotelial no es bien conocido, pero no podemos olvidar las acciones lesivas inducidas por el virus y el tratamiento antirretroviral sobre estas células, que provocan su apoptosis y muerte celular. El propio VIH puede inducir la expresión de metaloproteasas que también podrían inducir la mencionada "descamación" endotelial^{49,50}. Además, los antirretrovirales inducen radicales libres y disfunción mitocondrial en las células endoteliales⁵¹. El interferón- γ producido en la placa inhibe la producción de colágeno, ganando la acción colagenasas y metaloproteasas, lo que conduce a la rotura de esta capa fibrosa. Esta rotura pone en contacto elementos del interior de la placa con la luz arterial, iniciando el proceso de formación del trombo mediante la agregación plaquetaria.

Cuando se activa la plaqueta, ésta libera diversas citocinas inflamatorias que, a su vez, reactivan los procesos ya iniciados por los macrófagos. Se libera la citocina RANTES, la cual es ligando principal del coreceptor del VIH, CCR-5. Las plaquetas de los pacientes infectados por el VIH liberan más RANTES que las de los controles sanos^{52,53}.

Moléculas implicadas en la fase III

Factor von Willebran

Es una glucoproteína sintetizada en el endotelio, transportada por las plaquetas y expresada en el tejido conectivo subendotelial. Tiene

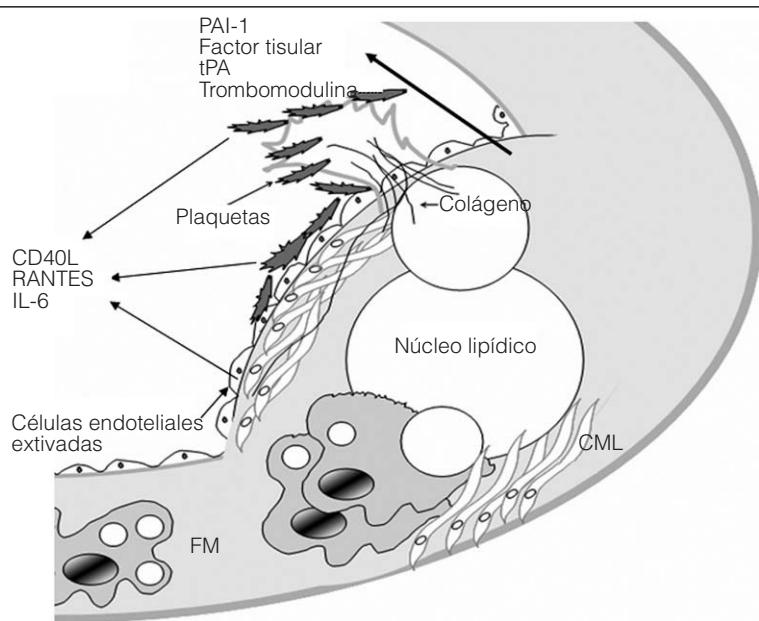


Figura 5. Inestabilización de la placa de ateroma.

una fuerte asociación con el grosor de la íntima-media arterial. Parece ser que sería un mejor predictor para el accidente cerebrovascular que para el episodio coronario⁵⁴.

Factor tisular

Factor III de la coagulación o CD142, mal llamado tromboplastina. Está presente en leucocitos, en espacio subendotelial y en plaquetas. Iniciador de la vía extrínseca de la coagulación. Aunque está implicado directamente en la génesis de la placa de ateroma, en el ámbito clínico no ha demostrado ser un marcador eficaz de enfermedad vascular⁵⁵.

Factor tisular del plasminógeno

El factor tisular del plasminógeno (tPA o PLAT) se encuentra en las células endoteliales, cataliza la conversión del plasminógeno a plasmina, que a su vez realiza la fibrinólisis sobre el trombo ya constituido. Es capaz de predecir la recurrencia del IAM en varones y mujeres cuando se combina con el inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-1)⁵⁶.

Metaloproteasas 2 y 9

Las metaloproteasas son más de 20 endopeptidasas dependientes del cinc que degradan proteínas y proteinoglucanos situados en la matriz extracelular de la placa de ateroma. La actividad de las metaloproteasas 2 y 9 es significativamente superior en pacientes con enfermedad coronaria frente a sujetos sanos⁵⁷.

CD40L

Se expresa mayoritariamente en linfocitos T y las plaquetas tienen un alto contenido de esta molécula. Está implicada en la agregación plaquetaria y en la estabilidad de la placa de ateroma. Identifica el riesgo de nuevos episodios en pacientes con enfermedad coronaria inestables⁵⁸.

Fibrinógeno

Es el precursor de la fibrina en la formación del trombo. Está implicado en la génesis de la placa de ateroma. Un estudio en diabéticos mostró que junto con el valor de leucocitos se asociaba, de forma independiente, al grosor de la íntima-media arterial. Sin embargo, su capacidad predictora del episodio coronario no está bien esclarecida^{59,60}.

RANTES

Renueva su protagonismo en el momento que la placa se inestabiliza. En esta fase, al ser liberada de forma masiva por las plaquetas, reinicia la respuesta inflamatoria atrayendo a más monocitos, lo que acaba de acelerar el proceso⁵³.

Estudios sobre ateromatosis subclínica

Los estudios mediante diversas técnicas de la presencia de lesiones ateromatosas sin repercusión clínica han servido para consolidar la noción de la aterogénesis acelerada que presentan estos pacientes^{3,4}. También han servido para demostrar la hipótesis de que la fisiopatología de la lesión ateromatosa era común entre infectados y no infectados. Hay algún estudio que, además, demuestra que no sólo los factores clásicos de riesgo cardiovascular están implicados en el proceso sino también variantes génicas de moléculas inflamatorias (MCP-1, SDF-1 y CX3CR1). También, incluso más relevante, que la progresión de la lesión está en función del número de linfocitos T CD4 en los que se inicia el tratamiento antirretroviral; lo que sugiere que quizás el principal factor de riesgo en la lesión ateromatosa sea la infección por el VIH⁶¹.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2506-12.
- Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sørensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1625-31.
- Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Matin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intim-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004;109:1603-8.
- Mercie P, Thiebaut R, Aurillac-Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Cipriano C, et al. Carotid intim-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *HIV Medicine*. 2005;6:380-7.
- Micheletti RG. Coronary atherosclerotic lesions in human immunodeficiency virus-infected patients: a histopathologic study. *Cardiovasc Pathol*. 2009;18:28-36.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
- Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med*. 2000;247:349-58.
- Birdsall HH, Trial J, Lin HJ, Green DM, Sorrentino GW, Siwak EB, et al. Transendothelial migration of lymphocytes from HIV-1-infected donors: a mechanism for extravascular dissemination of HIV-1. *J Immunol*. 1997;158:5968-77.
- Arese M, Ferrandi C, Primo L, Camussi G, Bussolino F. HIV-1 Tat protein stimulates in vivo vascular permeability and lymphomononuclear cell recruitment. *J Immunol*. 2001;166:1380-8.
- Choi J, Walker J, Talbert-Slagle K, Wright P, Pober JS, Alexander L. Endothelial cells promote human immunodeficiency virus replication in nondividing memory T cells via Nef-, Vpr-, and T-cell receptor-dependent activation of NFAT. *J Virol*. 2005;79:11194-204.
- Park IW, Wang JF, Groopman JE. HIV-1 Tat promotes monocyte chemoattractant protein-1 secretion followed by transmigration of monocytes. *Blood*. 2001;97:352-8.
- Liu K, Chi DS, Li C, Hall HK, Milhorn DM, Krishnaswamy G. HIV-1 Tat protein-induced VCAM-1 expression in human pulmonary artery endothelial cells and its signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289:L252-60.
- Birdsall HH, Porter WJ, Green DM, Rubio J, Trial J, Rossen RD. Impact of fibronectin fragments on the transendothelial migration of HIV-infected leukocytes and the development of subendothelial foci of infectious leukocytes. *J Immunol*. 2004;173:2746-54.
- Zernecke A, Shagdarsuren E, Weber C. Chemokines in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1897-908.
- Evengin EA, Morgello S, Klotman ME, Mosoian A, Lento PA, Berman JW, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) infects human arterial smooth muscle cells in vivo and in vitro. Implications for the pathogenesis of HIV-mediated vascular disease. *Am J Pathol*. 2008;172:1100-11.
- Chauhan A, Hahn S, Gartner S, Pardo CA, Netesan SK, McArthur J, et al. Molecular programming of endothelin-1 in HIV-infected brain: role of Tat in up-regulation of ET-1 and its inhibition by statins. *FASEB J*. 2007;21:777-89.
- Kanmogne GD, Primeaux C, Grammas P. Induction of apoptosis and endothelin-1 secretion in primary human lung endothelial cells by HIV-1 gp120 proteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333:1107-15.
- Böhm F, Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2007;76:8-18.
- Jiang B, Hebert VY, Zaverc JH, Dugas TR. Antiretrovirals induce direct endothelial dysfunction in vivo. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42:391-5.
- Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK, Donald AE. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:647-52.
- Blanco JJ, García IS, Cerezo JG, De Rivera JM, Anaya PM, Raya PG, et al. Endothelial function in HIV-infected patients with low or mild cardiovascular risk. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:133-9.
- Woods A, Brull D, Humphries S, Montgomery H. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*. 2000;21:1574-83.
- Dressman J, Kincer J, Matveev SV, Guo L, Greenberg RN, Guerin T, et al. HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesterol ester accumulation in macrophages. *J Clin Invest*. 2003;111:389-97.
- Schaeffer B, Schaeffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Konaven P, Kaartinen M, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques. *Circulation*. 2000;101:1372-8.
- De Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107:690-5.
- Kervinen H, Manttari M, Kaartinen M, Mäkinen H, Palosuo T, Pulkki K, et al. Prognostic usefulness of plasma monocyte/macrophage and T-lymphocyte activation markers in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2004;94:993-6.
- Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial remodeling. *Circ Res*. 2004;94:1543-53.

28. Ridker P, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2149-53.
29. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
30. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Leseche G, Chvatchko Y, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation*. 2001;104:1598-603.
31. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*. 2002;106:24-30.
32. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm C, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons M, et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107:2109-14.
33. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-9.
34. Boekholdt SM, Peters RJ, Hack CE, Day NE, Luben R, Bingham SA, et al. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1503-8.
35. Cavusoglu E, Eng C, Chopra V, Clark LT, Pinsky DJ, Marmor JD. Low plasma RANTES levels are an independent predictor of cardiac mortality in patients referred for coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:929-35.
36. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R634-43.
37. Shai I, Pischon T, Hu FB, Ascherio A, Rifai N, Rimm EB. Soluble intercellular adhesion molecules, soluble vascular cell adhesion molecules, and risk of coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:2099-106.
38. Dressman J, Kincer J, Matveev SV, Guo L, Greenberg RN, Guerin T, et al. HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesterol ester accumulation in macrophages. *J Clin Invest*. 2003;111:389-97.
39. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998; 27:503-19.
40. Cracowska JL. Isoprostanes, emerging biomarkers and potential mediators in cardiovascular diseases. *European Heart Journal*. 2004;25:1675-8.
41. Parra S, Alonso-Villaverde C, Coll B, Ferré N, Marsillach J, Aragonés G, et al. Serum paraoxonase-1 activity and concentration are influenced by human immunodeficiency virus infection. *Atherosclerosis*. 2007;194:175-81.
42. Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, Pushkarsky T, Dubrovsky L, Mukhamedova N, et al. Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. *PLoS Biol*. 2006;4:e365.
43. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Von Beckerath N, Schömig A, Kastrati A. Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest*. 2008;38:90-6.
44. Martinelli N, Girelli D, Olivieri O, Guarini P, Bassi A, Trabetti E, et al. Novel serum paraoxonase activity assays are associated with coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:432-40.
45. Mallat Z, Benessiano J, Simon T, Ederhy S, Sebella-Arguelles C, Cohen A, et al. Circulating secretory phospholipase A2 activity and risk of incident coronary events in healthy men and women: the EPIC-Norfolk study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1177-83.
46. Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A₂ in atherosclerosis biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25:923.
47. Muzzio ML, Miksztowicz V, Brites F, Aguilar D, Repetto EM, Wikinski R, et al. Metalloproteases 2 and 9, Lp-PLA(2) and lipoprotein profile in coronary patients. *Arch Med Res*. 2009;40:48-53.
48. Cracowska JL. Isoprostanes, emerging biomarkers and potential mediators in cardiovascular diseases. *European Heart Journal*. 2004;25:1675-8.
49. Yano M, Nakamura S, Shiota M, Endo H, Kido H. Gatekeeper role of 14-3-3tau protein in HIV-1 gp120-mediated apoptosis of human endothelial cells by inactivation of Bad. *AIDS*. 2007;21:911-20.
50. Borgne-Sánchez A, Dupont S, Langonné A, Baux L, Lecoeur H, Chauvier D, et al. Targeted Vpr-derived peptides reach mitochondria to induce apoptosis of alpha-Vbeta3-expressing endothelial cells. *Cell Death Differ*. 2007;14:422-35.
51. Jiang B, Hebert VY, Li Y, Mathis JM, Alexander JS, Dugas TR. HIV antiretroviral drug combination induces endothelial mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species production, but not apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;224:60-71.
52. Libby P. Molecular and cellular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl:S352-7.
53. Holme PA, Müller F, Solum NO, Broosstad F, Froland SS, Aukrust P. Enhanced activation of platelets with abnormal release of RANTES in human immunodeficiency virus type 1 infection. *FASEB J*. 1998;12:79-89.
54. Vischer UM. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1186-93.
55. Keller TT, Choi D, Nagel C, Te Velthuis H, Gerdes VE, Wareham NJ, et al. Tissue factor serum levels and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2391-6.
56. Wiman B, Andersson T, Hallqvist J, Reuterwall C, Ahlbom A, DeFaire U. Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20:2019.
57. Muzzio ML, Miksztowicz V, Brites F, Aguilar D, Repetto EM, Wikinski R, et al. Metalloproteases 2 and 9, Lp-PLA(2) and lipoprotein profile in coronary patients. *Arch Med Res*. 2009;40:48-53.
58. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al; CAPTURE Study Investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2003;348:1104-11.
59. Temelkova-Kurtktschiev T, Koehler C, Henkel E, Hanefeld M. Leukocyte count and fibrinogen are associated with carotid and femoral intima-media thickness in a risk population for diabetes. *Cardiovasc Res*. 2002;56:277-83.
60. Páramo JA, Beloqui O, Roncal C, Benito A, Orbe J. Validation of plasma fibrinogen as a marker of carotid atherosclerosis in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Haematologica*. 2004;89:1226-31.
61. Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, Aragonés G, Montero M, Camps J, et al. The role of immunity and inflammation in the progression of atherosclerosis in patients with HIV infection. *Stroke*. 2007;38:2477-84.