



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Factores de riesgo cardiovascular dependientes de la infección por VIH

Mar Masiá y Félix Gutiérrez*

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España

RESUMEN

Palabras clave:

VIH
Arteriosclerosis
Riesgo cardiovascular
Episodios cardiovasculares
Virus de la hepatitis C
Enfermedad cardiovascular

Diversas evidencias procedentes de estudios experimentales y observacionales sugieren que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) *per se* y el estado proinflamatorio asociado pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular. La infección por VIH puede activar diversas vías inflamatorias de la pared vascular con liberación de citocinas y expresión de moléculas de adhesión endotelial. El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) es capaz de suprimir muchas de estas alteraciones. El papel del VIH en el riesgo cardiovascular se ha puesto de manifiesto en los estudios de interrupción de tratamiento, fundamentalmente en el estudio SMART, en el que se demostró una mayor mortalidad cardiovascular en el grupo que interrumpía el TARGA. El cambio brusco a un estado más proinflamatorio producido por la reanudación repentina de la replicación viral podría inducir un aumento de la adhesión plaquetaria y la migración de células inflamatorias con inestabilización de la placa. Algunos estudios sugieren que el VIH puede producir también daño endotelial y se ha descrito un descenso de los marcadores de activación endotelial y una mejoría de la función endotelial tras el inicio del TARGA, que se ha correlacionado con el descenso de la carga viral del VIH. Finalmente, el VIH podría inducir enfermedad cardiovascular a través de su efecto sobre el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad que puede descender en pacientes con infección no controlada. Aunque la relación del VHC con el riesgo cardiovascular es controvertida, la coinfección por el VHC se ha asociado con una mayor frecuencia de resistencia insulínica y de infarto agudo de miocardio en algunas cohortes.

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

HIV-related cardiovascular risk factors

ABSTRACT

Keywords:

HIV
Arteriosclerosis
Cardiovascular risk
Cardiovascular events
Hepatitis C virus
Cardiovascular disease

Evidence from experimental and observational studies suggests that HIV infection *per se* and the associated proinflammatory state can increase the risk of cardiovascular disease. HIV infection can activate several inflammatory pathways in the vascular wall with cytokine release and expression of endothelial adhesion molecules. Many of these alterations can be suppressed by highly-active antiretroviral therapy (HAART). The role of HIV in cardiovascular risk has been demonstrated in studies of treatment interruption, mainly in the SMART trial, in which greater cardiovascular mortality was observed in the group interrupting HAART. The abrupt change to a more proinflammatory state produced by sudden resumption of viral replication could induce an increase in platelet adhesion and migration of inflammatory cells with plaque instability. Some studies suggest that HIV can also produce endothelial damage; a decrease in markers of endothelial activation and improvement of endothelial function after initiation of HAART have been described, and these changes have been correlated with the decrease in HIV viral load. Finally, HIV can induce cardiovascular disease through its effect on high-density lipoprotein cholesterol, which can decrease in patients with uncontrolled infection. Although the association of HIV with cardiovascular risk is controversial, coinfection with hepatitis C infection has been associated with a higher frequency of insulin resistance and acute myocardial infarction in some cohorts.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gutierrez_fel@gva.es; gutierrezfel@gmail.com (F. Gutiérrez).

Introducción

Existen numerosos datos que sugieren que en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hay una aterogénesis acelerada con relación a la población general. El mecanismo por el que se produce la lesión vascular no se conoce con certeza; se sospecha que pueden tener importancia diversos factores, entre ellos el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), el propio VIH y el estado proinflamatorio asociado a la infección¹⁻⁵. Durante mucho tiempo las alteraciones metabólicas asociadas al TARGA han constituido la principal preocupación de los clínicos por su conocida vinculación con el desarrollo de episodios cardiovasculares. Sin embargo, diversas evidencias procedentes de estudios experimentales y observacionales y, sobre todo, los hallazgos de un ensayo internacional de interrupción de tratamiento, el estudio Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy (SMART)⁴, han redirigido la atención desde el TARGA a las consecuencias de la infección por el VIH no tratada, que podría aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular por diversos mecanismos (tabla 1)⁶. En este artículo se revisan los efectos directos del VIH sobre la pared vascular, los efectos indirectos secundarios a inmunoactivación y alteraciones lipídicas, se analizan las consecuencias de la replicación del VIH en diferentes escenarios (pacientes *naïve* y pacientes que interrumpen el tratamiento) y, por último, se revisa el posible efecto de la infección concomitante por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) sobre el riesgo cardiovascular.

Efectos directos del VIH sobre el desarrollo de la arteriosclerosis

Inflamación y VIH

Se ha demostrado que la inflamación es un factor clave en el inicio, progresión y rotura de la placa de ateroma en la población general⁷. Se ha sugerido que el estado proinflamatorio crónico asociado a la infección por distintos virus y bacterias puede contribuir a acelerar el desarrollo de aterosclerosis^{8,9}. La infección por el VIH se acompaña de una activación de diversas vías inflamatorias de la pared vascular¹⁰, que conduce a la liberación de citocinas y la expresión de moléculas de adhesión endotelial (CAM) que facilitan la adherencia y trans migración de los leucocitos. Se han encontrado concentraciones plasmáticas elevadas de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de inter-

leucina (IL)-6 en pacientes con infección por el VIH, con relación a sujetos seronegativos, y se ha descrito una correlación de ambas citocinas con la carga viral del VIH¹¹. La moléculas de adhesión intercelular ICAM-1, la molécula de adhesión vascular VCAM-1 y el factor von Willebrand también se han encontrado significativamente más altas en pacientes con infección VIH *naïve* que en seronegativos, y se ha observado una disminución en sus concentraciones plasmáticas, paralela al descenso de carga viral del VIH con el TARGA, tanto con pautas con inhibidores de la proteasa (IP) como con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN)¹².

Los mecanismos por los que el VIH induce activación inflamatoria de la pared vascular no están completamente esclarecidos. Se han implicado fundamentalmente la proteína gp120 de la envuelta del VIH y 2 de sus proteínas reguladoras, la proteína inductora de transcripción (Tat) y la proteína Nef¹⁰. Estudios *in vitro* han demostrado que Tat induce la producción de TNF- α en monocitos, TNF- β en monocitos, linfocitos T y células epiteliales¹³, y del factor nuclear de cadenas ligeras kappa potenciador de células B activadas (NF- κ B) e IL-6 en células linfoblastoides y epiteliales¹⁴. La proteína Nef induce la liberación de diversas quimiocinas, desde monocitos y macrófagos, como las proteínas inflamatorias macrofágicas-1 alfa y beta, IL-6, IL-1 beta y TNF- α ^{15,16}. La proteína de la envuelta gp120 induce una interacción proadhesiva de las células CD4+ y los receptores CXCR4 con el endotelio vascular que produce inflamación¹⁷.

La importancia de la replicación del VIH en el riesgo cardiovascular se ha puesto de manifiesto en los estudios de interrupción de tratamiento, fundamentalmente en el estudio SMART. Este ensayo clínico demostró que la interrupción del TARGA se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y de mortalidad cardiovascular⁴. Los efectos deletéreos del tratamiento intermitente se asociaron con la duración de la replicación viral no controlada. En un subestudio del ensayo SMART se compararon varios biomarcadores inflamatorios y protrombóticos en pacientes que interrumpían frente a los que mantenían tratamiento continuo⁶. Las concentraciones basales elevadas de IL-6, dímero D y proteína C reactiva ultrasensible (PCRu) se asociaron con un riesgo aumentado de mortalidad por todas las causas. Con un diseño de casos y controles anidado, en los pacientes que interrumpían el tratamiento hubo un aumento en las concentraciones de IL-6 y de dímero D de un 30 y un 16%, respectivamente, al cabo de 1 mes, frente al 0 y 5% en el grupo de tratamiento continuo. Los incrementos de los biomarcadores en el grupo de

TABLA 1

Efectos directos e indirectos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) favorecedores de la aterogénesis

VIH y aterogénesis	Mecanismo	Biomarcadores en estudios clínicos de pacientes sin TARGA	Marcadores surrogados de aterosclerosis en pacientes sin TARGA
Efectos directos	Inflamación	↑ IL-6 ^{6,11}	Aumento del EIM carotídeo en pacientes <i>naïve</i> frente a seronegativos ⁸³ Correlación inversa VDE y carga viral VIH ^{37,38,39} ↓ Elasticidad arterial en <i>naïve</i> frente a seronegativos ^{84,85} ↑ Prevalencia calcificación de la arteria coronaria en <i>naïve</i> frente a seronegativos ⁸⁶
		↑ TNF- α ¹¹	
		↑ MCP-1 ^{18,35}	
	Disfunción endotelial	↑ PCRu ³⁶	
		↓ IL-10 ²	
		↓ Adiponectina ²	
Estrés oxidativo	↑ VCAM-1 ^{2,3,12,17,18,35,40}		
	↑ ICAM-1 ^{3,12,36,40}		
Coagulación	↑ Factor von Willebrand ^{3,12,35}		
	↑ 7,8-dihidro-8-oxoguanina en células T CD4+ ⁴¹		
	↓ Actividad ADN glucosilasa ⁴¹		
Efectos indirectos	Activación inmune	↑ Concentración peróxidos ⁴³	
		↑ Dímero D ⁶	
		↑ tPAI-1 ³⁶	
Dislipidemia	Dislipidemia	↑ t-PA ⁸⁷	
		↑ Células CD8+/HLA-DR+/CD38+ ⁵¹	
		↑ Expresión receptor TNF alfa 2 ⁵¹	
		↓ cHDL ⁵²⁻⁵⁵	
		↑ Triglicéridos ⁶¹	

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; EIM: engrosamiento de la íntima-media; ICAM: molécula de adhesión intercelular; IL: interleucina; MCP-1: proteína quimiotáctica de los macrófagos; PCRu: proteína C reactiva ultrasensible; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; t-PA: activador tisular del plasminógeno; tPAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno; VCAM: molécula de adhesión vascular; VDE: vasodilatación dependiente de endotelio.

tratamiento intermitente se relacionaron de forma positiva con la carga viral del VIH. La *odds ratio* para mortalidad, que era del 1,8 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1-3,1) para los pacientes del grupo de tratamiento intermitente frente al continuo se redujo a 1,5 (IC del 95%, 0,8-2,8) y 1,4 (IC del 95%, 0,8-2,5) al ajustar por valores de IL-6 y dímero D, respectivamente.

Otro ensayo de interrupción de tratamiento, el estudio Swiss-Thai-Australia Treatment Interruption Trial (STACATTO)², encontró también una asociación entre la replicación viral y las concentraciones plasmáticas de marcadores pro y antiinflamatorios. En este estudio hubo una disminución de VCAM-1, P-selectina, leptina y dímero D coincidiendo con el inicio del TARGA y un aumento paralelo de mediadores antiinflamatorios como adiponectina e IL-10. A las 12 semanas de la interrupción se encontró una asociación positiva de los valores de VCAM-1 y el ligando 2 de la quimiocina con el incremento de la carga viral plasmática, y negativa de la carga viral con los valores de adiponectina e IL-10². Un subestudio del ensayo español de interrupción de tratamiento STOPAR, que incluyó a 77 pacientes, también encontró una elevación de las concentraciones de determinados marcadores inflamatorios, como la proteína quimioatáctica de los macrófagos (*macrophage chemotactic protein*, MCP1) y la IL-6, y del VCAM-1, a los 24 meses, en los pacientes que interrumpían el tratamiento con relación a los que se mantenían virológicamente suprimidos¹⁸.

La PCRu es un biomarcador inflamatorio estrechamente vinculado con el desarrollo de episodios cardiovasculares en población general¹⁹. En pacientes con infección por el VIH, los valores elevados de PCRu se han asociado con un mayor riesgo cardiovascular en estudios transversales^{20,21}, y recientemente se ha comunicado una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en un estudio retrospectivo que incluyó a más de 70.000 pacientes de un registro de varios hospitales americanos²².

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es, junto a la inflamación, un elemento clave en la aterogénesis y constituye una de las primeras etapas de su desarrollo²³. Hay una relación estrecha entre disfunción endotelial e inflamación, de modo que diversas citocinas inducen activación endotelial y alteran la vasodilatación dependiente del endotelio²⁴. Diversos estudios sugieren que la infección por VIH per se puede producir disfunción endotelial. Un estudio reciente ha demostrado que el VIH es capaz de infectar células musculares lisas arteriales *in vitro* e *in vivo*, lo que produce un fenómeno inflamatorio local con secreción de citocinas proinflamatorias y disfunción endotelial que podrían contribuir al desarrollo de arteriosclerosis²⁵. Estudios *in vitro* han demostrado, además, daño directo de las células endoteliales producido por el VIH o sus proteínas; en concreto, la proteína reguladora Tat del VIH induce aumento de la permeabilidad y apoptosis de las células endoteliales^{26,27}, esta última también causada por la glucoproteína de la envuelta gp120^{28,29}. La secreción de citocinas como TNF- α y NF- κ B por Tat y gp120 induce una activación de las células endoteliales a través de un aumento en la expresión de las moléculas de adhesión E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1³⁰⁻³². La administración de salsalato, un antiinflamatorio que inhibe al NF- κ B (factor de transcripción ubicuo que controla la expresión de genes implicados en la respuesta inmune, apoptosis y ciclo celular), mejoró la vasodilatación dependiente del endotelio de pacientes con infección por VIH en un pequeño estudio piloto³³, lo que apoyaría el papel de la inflamación y las citocinas en la disfunción endotelial asociada al VIH.

Un método no invasivo bien establecido de valoración de la función endotelial, es la medición de la vasodilatación dependiente de endotelio con ecografía de la arteria braquial, que ha demostrado ser un buen predictor de enfermedad coronaria³⁴. Por su relativa sencillez, la función endotelial también se ha evaluado en numerosos estudios en pacientes con infección por el VIH a través de la determi-

nación de biomarcadores endoteliales, como las moléculas de adhesión endotelial, que tienen un papel clave en la adhesión y migración de leucocitos a través de endotelio vascular. Las principales son la molécula de adhesión vascular VCAM-1, la molécula de adhesión intercelular ICAM-1 y las selectinas E y P.

Varios estudios clínicos han puesto de manifiesto la importancia del virus en el desarrollo de disfunción endotelial. Ross et al³ describieron una elevación de los parámetros bioquímicos de disfunción endotelial e inflamación en un pequeño grupo de pacientes *naïve* con relación a los virológicamente controlados con tratamiento antirretroviral y a los no infectados. En un estudio retrospectivo de cohortes en que se compararon 56 pacientes *naïve* con 28 pacientes seronegativos apareados por edad y sexo, los valores de selectina E, VCAM-1, MCP-1 y el factor von Willebrand fueron significativamente más altos en los pacientes con infección por el VIH³⁵. Otro estudio similar que comparaba 115 pacientes *naïve* con 30 no infectados también encontró valores más altos de ICAM-1, del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (tPAI-1) y de la PCRu en los primeros³⁶. En ambos estudios hubo una disminución de los marcadores de disfunción endotelial y de la PCRu después de empezar el TARGA, sin cambios en los valores de tPAI-1. Este descenso de marcadores de activación endotelial tras el inicio del TARGA también se ha descrito en otros estudios^{12,37}. Probablemente uno de los estudios más importantes sobre el efecto del TARGA en la función endotelial es el AIDS Clinical Trial Group (ACTG) 5152, un subestudio del ACTG 5142, en el que se evaluaba la vasodilatación dependiente de endotelio en pacientes *naïve* que empezaban una pauta antirretroviral sin IP (n = 23), sin ITINAN (n = 31) y sin análogos de nucleósidos (ITIAN) (n = 28). En este estudio hubo una mejoría de la función endotelial con respecto a los valores basales en todos los grupos de tratamiento a las semanas 4 y 24, independientemente de la pauta empleada, y una correlación inversa entre el descenso de la carga viral del VIH y la vasodilatación dependiente de endotelio³⁸. Esta correlación inversa entre la carga viral y la función endotelial medida por vasodilatación dependiente de endotelio también ya había sido puesta de manifiesto en estudios previos³⁹. Por otra parte, como ya se ha comentado anteriormente, los estudios de interrupción de tratamiento también han encontrado un incremento de marcadores de activación endotelial, como la VCAM-1^{2,17,40} o ICAM-1⁴⁰ en el grupo que interrumpía el TARGA y una asociación positiva entre los valores de VCAM-1 y la carga viral del VIH².

Estrés oxidativo

Hay evidencia de que el estrés oxidativo juega un papel clave en la patogénesis de la arteriosclerosis en población general. El estrés oxidativo se produce como consecuencia de un desequilibrio entre la producción y la neutralización de elementos prooxidantes, sobre todo radicales libres y moléculas de nitrógeno, con el consiguiente daño oxidativo a proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Varios estudios han encontrado un estrés oxidativo aumentado en pacientes con infección por el VIH^{41,42}, cuyas consecuencias a largo plazo, incluido su papel en el desarrollo prematuro de arteriosclerosis, se hallan actualmente en fase de investigación. Un estudio transversal en pacientes con infección por el VIH encontró una asociación de la concentración total de peróxidos, un marcador de estrés oxidativo, con algunos factores de riesgo cardiovascular, como el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y la PCRu⁴³. En la patogénesis del estado prooxidativo de estos pacientes de nuevo se ha implicado tanto al propio virus como al TARGA. El VIH induce estrés oxidativo y depleción de óxido nítrico a nivel vascular en ratas transgénicas⁴⁴. Un estudio *in vitro* demostró una inhibición de la síntesis de la enzima superóxido dismutasa en células HeLa y T por la proteína Tat del VIH, lo que podría explicar su efecto oxidante⁴⁵. Aunque en algunos estudios clínicos, el TARGA, especialmente los IP, se ha asociado con el estrés oxidativo^{46,47}, otros han demostrado un papel protector del

TARGA⁴¹ o de determinados fármacos antirretrovirales, como los ITI-NAN⁴³, lo que apoyaría el efecto prooxidativo del virus.

Efectos indirectos del VIH sobre el desarrollo de la arteriosclerosis

Inmunoactivación y alteraciones lipídicas

La infección por el VIH se caracteriza por un estado proinflamatorio o de activación inmune profundo y continuo manifestado por un aumento en el recambio de linfocitos B y T y células *natural killer*, valores elevados de citocinas proinflamatorias como IL 6, IL-7 y TNF- α ⁴⁸ y elevación de células T-CD8+ activadas que expresan el fenotipo DR+/CD38+, que se considera un marcador surrogado de progresión⁴⁹. Otra manifestación de este estado proinflamatorio es el aumento en la expresión de las moléculas de adhesión VCAM-1, ICAM-1 y factor von Willebrand en pacientes con infección por VIH no tratados¹². El TARGA plenamente supresor de la replicación viral es capaz de revertir muchas de estas anomalías¹². De nuevo, los estudios de interrupción de tratamiento han proporcionado un escenario para el estudio de las interrelaciones entre el virus, la activación inmune y los biomarcadores inflamatorios. Se ha sugerido que la activación inmune debida al rebote viral tras la interrupción del tratamiento antirretroviral podría tener un papel importante en el aumento de los episodios cardiovasculares observado en el ensayo SMART⁵⁰. En el estudio de interrupción de tratamiento ACTG 5102 se observó una elevación importante de marcadores de activación inmune, como las células CD8+/HLA-DR+/CD38+ y del receptor TNF- α 2, en 47 pacientes que interrumpieron el tratamiento, coincidiendo con el rebote de viremia⁵¹. Este cambio brusco a un estado más proinflamatorio producido por la reanudación repentina de la replicación viral podría inducir un aumento de la adhesión plaquetaria y la migración de células inflamatorias y, por tanto, la formación de una placa inestable⁵¹, lo que incrementaría el riesgo cardiovascular de los pacientes que interrumpieron con relación a los que recibían TARGA.

Otro de los mecanismos por los que el VIH podría inducir enfermedad cardiovascular es a través de su efecto sobre los lípidos plasmáticos. En varios estudios se han encontrado valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en pacientes con infección por el VIH⁵²⁻⁵⁵. Entre los mecanismos propuestos para explicar el efecto del virus sobre el cHDL, se ha postulado que los macrófagos infectados por el VIH se transformarían en células espumosas por acúmulo de lípidos a través de la inhibición de la bomba de eflujo del colesterol producida por la proteína Nef del VIH⁵⁴. Otro posible mecanismo implicado es el aumento de actividad de la proteína *cholesterol ester transfer* (CETP), que, sobre todo en presencia de hipertrigliceridemia, aumenta la transferencia de los ésteres de colesterol desde la HDL a lipoproteínas que contienen apo B, lo que disminuye valores de cHDL⁵⁴. El efecto directo del virus en el cHDL se ha puesto de manifiesto en el ensayo SMART, en el que el brazo de interrupción de tratamiento experimentó un descenso significativamente mayor en las cifras de cHDL al cabo de 1 mes que los que continuaron tratamiento⁵⁶. Los valores descendidos de cHDL son un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria bien conocido en población general⁵⁷. La importancia del cHDL en pacientes con infección por VIH ha quedado también reflejada en el estudio SMART. En un subanálisis de casos y controles de este estudio, que incluyó 248 pacientes con episodios cardiovasculares (IAM fatal y no fatal, ictus, enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardíaca congestiva) y 480 controles, se encontró que el cHDL fue la única lipoproteína asociada a los episodios tras ajustar por características demográficas, estatus del VIH, otros factores de riesgo cardiovascular y biomarcadores de inflamación y coagulación⁵⁸. El efecto de la interrupción del tratamiento sobre las otras fracciones del colesterol en este ensayo fue opuesto, ya que descendió el colesterol total y el cLDL⁵⁹. Sin embargo, la disminución acompañante del cHDL supuso unos valores finales proaterogé-

nicos de la fracción colesterol total/cHDL. En un estudio español de interrupción, que incluía 37 pacientes, después de 1 año también disminuyó el colesterol total y las apoproteínas apo A-I y apo B, con un aumento en la relación apo A-I/apo B, lo que supone un perfil antiaterogénico⁶⁰; no obstante, hubo también un aumento de los valores de la citocina proinflamatoria TNF- α . Otra de las alteraciones lipídicas típicamente inducida por el VIH es la hipertrigliceridemia, bien descrita antes de la introducción del tratamiento con IP en pacientes con infección por VIH y que se ha asociado con elevación de los valores plasmáticos de interferón gamma⁶¹.

Efectos de la coinfección por los virus de la hepatitis sobre el desarrollo de la arteriosclerosis

Como ya se ha comentado, diversos estudios experimentales y epidemiológicos apoyan el papel de las infecciones en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis⁶²⁻⁶⁵. Algunos investigadores han analizado la relación entre los VHB y VHC y la enfermedad aterosclerótica (tabla 2). Aunque un estudio transversal encontró una asociación entre la antigenemia del virus B y la presencia de placas carotídeas en ecografía de alta resolución⁶³, la mayoría de los estudios no ha encontrado una vinculación entre la infección persistente por este virus y la presencia de enfermedad cardiovascular evaluada por el desarrollo de episodios cardiovasculares⁶⁶ o de aterosclerosis coronaria medida por coronariografía^{67,68}. Un estudio longitudinal realizado en Corea concluyó que el antígeno de superficie del VHB se asociaba con un aumento del riesgo de ictus hemorrágico en los pacientes que además presentaban disfunción hepática y con un menor riesgo de ictus isquémico e IAM en pacientes sin disfunción hepática, comparado con pacientes seronegativos⁶⁹.

La relación del VHC con el desarrollo de arteriosclerosis es controvertida. La presencia de infección por VHC evaluada mediante una serología positiva se ha asociado con enfermedad aterosclerótica coronaria y carotídea en algunos estudios⁷⁰⁻⁷², pero no en otros^{66,67}. Un análisis retrospectivo reciente de la cohorte de veteranos americana, que incluye a más de 20.000 pacientes, demostró un aumento del riesgo de IAM en pacientes con infección por el VIH coinfectados por VHC, con relación a pacientes no coinfectados, que se mantuvo después de ajustar por los factores tradicionales de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, edad, diabetes y tabaco), tanto en la era pre como postratamiento antirretroviral combinado, aunque en este último caso la diferencia en el riesgo de IAM entre mono infectados y coinfectados no alcanzó la significación estadística⁷³. Sin embargo, esta asociación con el VHC no se ha encontrado en los análisis de la cohorte D:A:D, aunque en esta cohorte se detectó una asociación de la coinfección por virus C y el desarrollo de diabetes mellitus⁷⁴.

Además de la asociación observada en la cohorte D:A:D, hay otros estudios epidemiológicos que han puesto de manifiesto un mayor riesgo de resistencia insulínica y, a la larga, de diabetes mellitus en pacientes con infección crónica por VHC⁷⁵⁻⁷⁸. La resistencia a la insulina es el principal mecanismo involucrado en el desarrollo de síndrome metabólico, que se ha descrito hasta en el 26% de los pacientes con hepatitis C crónica, sobre todo en el genotipo 1⁷⁹, y que constituye una causa importante de aumento de la morbimortalidad cardiovascular. Varios mecanismos actuando de forma simultánea podrían contribuir a explicar la asociación de la resistencia a la insulina y el VHC; probablemente el triángulo inflamación crónica-esteatosis-resistencia insulínica y sus interrelaciones tengan un papel clave. La resistencia insulínica se ha implicado como factor causal de esteatosis hepática y fibrosis en pacientes con genotipo 1 del VHC⁷⁶. El genotipo 3 también se ha asociado a esteatosis, pero en este caso la esteatosis se ha relacionado fundamentalmente con la carga viral del VHC y no con resistencia a la insulina⁸⁰. La infección por VHC se acompaña además de una activación persistente de macrófagos e hiperproducción de citocinas proinflamatorias, lo que en presencia

TABLA 2

Resumen de los principales estudios en los que se ha evaluado la relación entre los virus de la hepatitis B y C y la enfermedad aterosclerótica

Autor, referencia	Virus de la hepatitis	Diseño del estudio	Evaluación de la enfermedad aterosclerótica	Aumento del riesgo de enfermedad aterosclerótica
Ishizaka ⁶³	B	Transversal	EIM carotídeo	Sí
Tong ⁶⁸	B	Retrospectivo	Coronariografía	No
Ghotaslou ⁶⁵	B	Retrospectivo	Coronariografía	No
Sung ⁶⁹	B	Longitudinal, prospectivo	IAM, ictus isquémico	No*
Momiyama ⁶⁷	B y C	Transversal	Coronariografía	No
Volzke ⁶⁶	B y C	Transversal	IAM, ictus, engrosamiento o placas o estenosis carótidas	No
Ishizaka ⁷⁰	C	Transversal	Engrosamiento o placas en EIM carotídeo	Sí
Vassalle ⁷²	C	Transversal	Coronariografía	Sí
Alyan ⁷¹	C	Retrospectivo	Coronariografía	Sí
Bedimo ⁷³	C	Retrospectivo	IAM, ictus	Sí
Weber ⁷⁴	C	Longitudinal, prospectivo	IAM	No

IAM: infarto agudo de miocardio; EIM: engrosamiento de la íntima-media.

*En los pacientes con disfunción hepática hubo un aumento de ictus hemorrágicos.

de valores elevados de ácidos grasos intrahepatocitarios puede alterar las vías intracelulares del hepatocito e inhibir la señal para la insulina, produciendo resistencia insulínica⁷⁸. La proteína *core* del virus C puede directamente inhibir a la insulina y aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que contribuiría a exacerbar la resistencia insulínica⁷⁸. Por otra parte, la coinfección por el VHC se asocia a un estado protrombótico con activación plaquetaria y disfunción endotelial que pueden aumentar el riesgo cardiovascular⁷⁷. El tratamiento con interferón se ha asociado con una mejoría en la resistencia insulínica medida por el índice HOMA de función de célula beta pancreática y el índice de sensibilidad a la insulina en pacientes con respuesta sostenida al tratamiento⁸¹ y con una mejoría de la esteatosis hepática en pacientes infectados con el genotipo 3 del VHC⁸².

Conclusiones

La información disponible sugiere que la infección por VIH no controlada y el estado proinflamatorio y de activación inmune asociado pueden favorecer la progresión de la arteriosclerosis. Los estudios de interrupción del tratamiento han sido fundamentales para dilucidar la importancia de la replicación viral en la activación inflamatoria. Los cambios en los biomarcadores inflamatorios y en la función endotelial descritos durante el TARGA supresor permiten anticipar que el control de la replicación viral puede ser beneficioso para frenar la aterogénesis. Los resultados clínicos observados en el estudio SMART sugieren que la supresión viral mantenida debería ser el objetivo deseable para prevenir episodios cardiovasculares en los pacientes infectados por el VIH. Si bien la relación del VHC con el riesgo cardiovascular es incierta, la coinfección por el VHC se ha asociado con una mayor frecuencia de resistencia insulínica y de infarto agudo de miocardio en algunas cohortes. Estudios preliminares sugieren que la erradicación del VHC puede mejorar la resistencia insulínica y, por tanto, podría ser también un objetivo deseable desde el punto de vista cardiovascular.

Financiación

Los autores han recibido becas de investigación sobre infección por VIH y riesgo cardiovascular de las siguientes entidades: FIPSE (12532/05; 12655/07), FIBELX (05/2005, 20/2007), Generalitat Valenciana (083/05, AP-091/07), FIS (PI081893), y Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA del FISs (ISCIII-RETIC RD06).

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007;356:1723-35.
- Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, Nguyen A, Mach F, Burger F, et al; STAC-CATO Study Group. AIDS HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS.* 2009;23:929-39.
- Ross AC, Armentrout R, O'Riordan MA, Storer N, Rizk N, Harrill D, et al. Endothelial activation markers are linked to HIV status and are independent of antiretroviral therapy and lipotrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49:499-506.
- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283-96.
- Martínez E, Larrousse M, Gatell JM. Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus or drugs? *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:28-34.
- Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al; INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008;5:e203.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420:868-74.
- Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation.* 1997;96:4095-103.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet.* 1997;350:430-6.
- Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE. Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006;185:1-11.
- De Larrañaga GF, Petroni A, Deluchi G, Alonso BS, Benetucci JA. Viral load and disease progression as responsible for endothelial activation and/or injury in human immunodeficiency virus-1- infected patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14:15-8.
- Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, Erb P, Battegay M. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 2002;185:456-62.
- Buonaguro L, Barillari G, Chang HK, Bohan CA, Kao V, Morgan R, et al. Effects of the human immunodeficiency virus type 1 tat protein on the expression of inflammatory cytokines. *J Virol.* 1992;66:7159-67.
- Scala G, Ruocco MR, Ambrosino C, Mallardo M, Giordano V, Baldassarre F, et al. The expression of the interleukin 6 gene is induced by the human immunodeficiency virus 1 TAT protein. *J Exp Med.* 1994;179:961-71.
- Swingler S, Mann A, Jacque J, Brichacek B, Sasseville VG, Williams K, et al. HIV Nef mediates lymphocyte chemotaxis and activation by infected macrophages. *Nat Med.* 1999;5:997-1003.
- Olivetta E, Percario Z, Fiorucci G, Mattia G, Schiavoni I, Dennis C, et al. HIV-1 Nef induces the release of inflammatory factors from human monocyte/macrophages: involvement of Nef endocytotic signals and NF-kappa B activation. *J Immunol.* 2003;170:1716-27.
- Takano Y, Shimokado K, Hata Y, Yoshida M. HIV envelope protein gp120-triggered CD4+ T-cell adhesion to vascular endothelium is regulated via CD4 and CXCR4 receptors. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1772:549-55.
- Olmo M, Alonso-Villaverde C, Peñaranda M, Gutiérrez F, Romeu J, Larrousse M, et al, and STOPAR Study Team. Effect of HAART Interruption on Plasma Inflammatory Markers Associated with Cardiovascular Disease. 24-Month Results from a Randomized Study. 16th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Montreal; 2009. Abstract 738.
- Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation.* 2004;109:IV6-19.
- Masiá M, Bernal E, Padilla S, Graells ML, Jarrín I, Almenar MV, et al. The role of C-reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis.* 2007;195:167-71.

21. Guimarães MM, Greco DB, Figueiredo SM, Fóscolo RB, Oliveira AR Jr, Machado LJ. High-sensitivity C-reactive protein levels in HIV-infected patients treated or not with antiretroviral drugs and their correlation with factors related to cardiovascular risk and HIV infection. *Atherosclerosis*. 2008;201:434-9.
22. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-Reactive Protein and HIV Infection With Acute Myocardial Infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:268-73.
23. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362:801-9.
24. Mu H, Chai H, Lin PH, Yao Q, Chen C. Current update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction. *World J Surg*. 2007;31:632-43.
25. Eugenin 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.
26. Oshima T, Flores SC, Vaitaitis G, Coe L, Joh T, Park JH, et al. HIV-1 Tat protein increases endothelial solute permeability through tyrosine kinase and mitogen-activated protein kinase-dependent pathways. *AIDS*. 2000;14:475-82.
27. Jia H, Lohr M, Jezequel S, Davis D, Shaikh S, Selwood D, et al. Cysteine-rich and basic domain HIV-1 Tat peptides inhibit angiogenesis and induce endothelial cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;284:469-79.
28. Huang MB, Khan M, García-Barrio M, Powell M, Bond VC. Apoptotic effects in primary human umbilical vein endothelial cell culture caused by exposure to virion-associated and cell-membrane-associated HIV-1 gp120. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:213-21.
29. Fiala M, Murphy T, MacDougall J, Yang W, Luque A, Iruela-Arispe L, et al. HAART drugs induce mitochondrial damage and intercellular gaps and gp120 causes apoptosis. *Cardiovasc Toxicol*. 2004;4:327-37.
30. Westendorp MO, Shatrov VA, Schulze-Osthoff K, Frank R, Kraft M, Los M, et al. HIV-1 Tat potentiates TNF α -induced NF- κ B activation and cytotoxicity by altering the cellular redox state. *EMBO J*. 1995;14:546-54.
31. Dhawan S, Puri RK, Kumar A, Duplan H, Masson JM, Aggarwal BB. Human immunodeficiency virus-1 tat protein induces the cell surface expression of endothelial leucocyte adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 in human endothelial cells. *Blood*. 1997;90:1535-44.
32. Ren Z, Yao Q, Chen C. HIV-1 envelop glycoprotein 120 increases intercellular adhesion molecule-1 expression by human endothelial cells. *Lab Invest*. 2002;82:245-55.
33. Gupta SK, Johnson RM, Saha C, Mather KJ, Greenwald ML, Waltz JS, et al. Improvement in HIV-related endothelial dysfunction using the anti-inflammatory agent salsalate: a pilot study. *AIDS*. 2008;12:653-5.
34. Kuvlin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1843-9.
35. Francisci D, Giannini S, Baldelli F, Leone M, Belfiori B, Guglielmini G, et al. HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. *AIDS*. 2009.
36. Kristoffersen US, Kofoed K, Kronborg G, Giger AK, Kjaer A, Lebech AM. Reduction in circulating markers of endothelial dysfunction in HIV-infected patients during antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2009;10:79-87.
37. Van Vonderen MG, Hassink EA, Van Aagtmael MA, Stehouwer CD, Danner SA, Reiss P, et al. Increase in carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness but improvement in several markers of endothelial function after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2009;199:1186-94.
38. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dubé MP, et al; ACTG 5152s Study Team. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:569-76.
39. Blum A, Hadas V, Burke M, Yust I, Kessler A. Viral load of the immunodeficiency virus could be an independent risk factor for endothelial dysfunction. *Clin Cardiol*. 2005;28:149-53.
40. Pappasavvas E, Azzoni L, Pistilli M, Hancock A, Reynolds G, Gallo C, et al. Increased soluble vascular adhesion molecule-1 plasma levels and soluble intercellular adhesion molecule-1 during antiretroviral therapy interruption and retention of elevated soluble vascular cellular adhesion molecule-1 levels following resumption of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:1153-61.
41. Aukrust P, Luna L, Ueland T, Johansen RF, Müller F, Froland SS, et al. Impaired base excision repair and accumulation of oxidative base lesions in CD4⁺ T cells of HIV-infected patients. *Blood*. 2005;105:4730-5.
42. Hulgan T, Morrow J, D'Aquila RT, Raffanti S, Morgan M, Rebeiro P, et al. Oxidant stress is increased during treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1711-7.
43. Masiá M, Padilla S, Bernal E, Almenar MV, Molina J, Hernández I, et al. Influence of antiretroviral therapy on oxidative stress and cardiovascular risk: a prospective cross-sectional study in HIV-infected patients. *Clin Ther*. 2007;29:1448-55.
44. Kline ER, Kleinhenz DJ, Liang B, Dikalov S, Guidot DM, Hart CM, et al. Vascular oxidative stress and nitric oxide depletion in HIV-1 transgenic rats are reversed by glutathione restoration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H2792-804.
45. Westendorp MO, Shatrov VA, Schulze-Osthoff K, Frank R, Kraft M, Los M, et al. HIV-1 tat potentiates TNF-induced NF- κ B activation and cytotoxicity by altering the cellular redox state. *EMBO J*. 1995;14:546-54.
46. Ben-Romano R, Rudich A, Etzion S, Potashnik R, Kagan E, Greenbaum U, et al. Nelfinavir induces adipocyte insulin resistance through the induction of oxidative stress: differential protective effect of antioxidant agents. *Antivir Ther*. 2006;11:1051-60.
47. Chandra S, Mondal D, Agrawal KC. HIV-1 protease inhibitor induced oxidative stress suppresses glucose stimulated insulin release: protection with thymoquinone. *Exp Biol Med* (Maywood). 2009;234:442-53.
48. Kahn JO, Walker BD. Current concepts: acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1998;339:33-9.
49. Mocroft A, Boffill M, Lipman M, Medina E, Borthwick N, Timms A, et al. Cd8⁺, Cd38⁺ lymphocyte percentage: a useful immunological marker for monitoring HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;14:158-62.
50. Jacobson JM. The rationale for immunosuppressive therapy for HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2007;2:207-12.
51. Tebas P, Henry WK, Matining R, Weng-Cherng D, Schmitz J, Valdez H, et al. Metabolic and immune activation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk. *PLoS ONE*. 2008;3:e2021.
52. Rose H, Woolley J, Hoy J, Dart A, Bryant B, Mijch A, et al. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs. the effect of treatment. *Metabolism*. 2006;55:90-5.
53. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Gutiérrez F. High-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients: evidence for an association with HIV-1 viral load, antiretroviral therapy status, and regimen composition. *AIDS Patient Care and STDs*. 2008;22:569-75.
54. 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.
55. Rose H, Hoy J, Woolley J, Tchoua U, Bukrinsky M, Dart A, et al. HIV infection and high density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis*. 2008;199:79-86.
56. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther*. 2008;13:177-87.
57. Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol*. 2000;86:19L-22L.
58. Duprez D, and INSIGHT/SMART Group. High-density lipoprotein particles but not low-density lipoprotein particles predict cardiovascular disease events in HIV patients: strategies for management of ART Study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2009). Montreal. February 8-11, 2009. Abstract 149.
59. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther*. 2008;13:177-87.
60. Seoane E, Resino S, Micheloud D, Moreno A, De Quiros JC, Lorente R, et al. Lipid and apoprotein profile in HIV-1-infected patients after CD4-guided treatment interruption. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:455-9.
61. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1989;86:27-31.
62. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, Petrie BL, Burek J, Bailey KR, et al. High level of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet*. 1987;2:291-3.
63. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Toda EE, Hashimoto H, Ohno M, et al. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers. *Circulation*. 2002;105:1028-30.
64. Muhlestein JB. Chronic infection and coronary artery disease. *Cardiol Rev*. 2000;84:123-9.
65. Ghotaslou R, Aslanabadi N, Ghojzadeh M. Hepatitis B virus infection and the risk of coronary atherosclerosis. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37:913-5.
66. Völzke H, Schwahn C, Wolff B, Mentel R, Robinson DM, Kleine V, et al. Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population. *Atherosclerosis*. 2004;174:99-103.
67. Momiyama Y, Ohmori R, Kato R, Taniguchi H, Nakamura H, Ohsuzu F. Lack of any association between persistent hepatitis B or C virus infection and coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2005;181:211-3.
68. Tong DY, Wang XH, Xu CF, Yang YZ, Xiong SD. Hepatitis B virus infection and coronary atherosclerosis: results from a population with relatively high prevalence of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2005;11:1292.
69. Sung J, Song YM, Choi YH, Ebrahim S, Davey Smith G. Hepatitis B virus seropositivity and the risk of stroke and myocardial infarction. *Stroke*. 2007;38:1436-41.
70. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Tooda E, Hashimoto H, Nagai R, et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet*. 2002;359:133-5.
71. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Deveci B, Astan R, Celebi AS, et al. Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified Reardon severity score system. *Circ J*. 2008;72:1960-5.
72. Vassalle C, Masini S, Bianchi F, Zucchelli GC. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart*. 2004;90:565-6.
73. Bedimo R, Westfall A, Mugavero M, Drechsler H, Khanna N, Saag M. HCV co-infection and risk of acute myocardial and cerebrovascular disease among HIV-infected patients in the pre-HAART and HAART eras. XVII International AIDS Conference. Mexico City, 3-8 August 2008. [THAB0205].
74. Weber R, Sabin C, Reiss P, De Wit S, Worm S, Law M, et al, and The D:A:D Study Group. Hepatitis Virus Co-infections and Risk of Diabetes Mellitus and Myocardial Infarction in HIV-infected Persons: The D:A:D Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 3-6 February 2008. Abstract 1082.

75. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134:416-23.
76. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guécho J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut*. 2005;54:1003-8.
77. De Larrañaga GF, Wingeyer SD, Puga LM, Alonso BS, Benetucci JA. Relationship between hepatitis C virus (HCV) and insulin resistance, endothelial perturbation, and platelet activation in HIV-HCV-coinfected patients under highly active antiretroviral treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:98-103.
78. Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 2:13-25.
79. Hanouneh IA, Feldstein AE, López R, Yerian L, Pillai A, Zein CO, et al. Clinical significance of metabolic syndrome in the setting of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:584-9.
80. Bani-Sadr F, Carrat F, Bedossa P, Piroth L, Cacoub P, Perronne C, et al; ANRS HC02 - Ribavirin Study team. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients: analysis of risk factors. *AIDS*. 2006;20:525-31.
81. Kawaguchi Y, Mizuta T, Oza N, Takahashi H, Ario K, Yoshimura T, et al. Eradication of hepatitis C virus by interferon improves whole-body insulin resistance and hyperinsulinaemia in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29:871-7.
82. Rodríguez-Torres M, Govindarajan S, Solá R, Clumeck N, Lissen E, Pessôa M, et al. Hepatic steatosis in HIV/HCV co-infected patients: correlates, efficacy and outcomes of anti-HCV therapy: a paired liver biopsy study. *J Hepatol*. 2008;48:756-64.
83. Oliviero U, Bonadies G, Apuzzi V, Foggia M, Bosso G, Nappa S, et al. Human immunodeficiency virus per se exerts atherogenic effects. *Atherosclerosis*. 2009;204:586-9.
84. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, Mannarino MR, Helou J, Pirro M, et al. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension*. 2008;52:308-13.
85. Baker J, Duprez D, Rapkin J, Grimm R, Neaton J, Henry K. Untreated HIV infection is associated with impaired arterial elasticity. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, 8-11 February 2009. Abstract 725.
86. Hsue P, Deeks S, Schnell A, Krone M, Xie Y, Lee T, et al. HIV infection is independently associated with detectable coronary artery calcium. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, 8-11 February 2009. Abstract 724.
87. Mestek M, Stauffer B, Westby C, Weil B, Van Guilder B, Greiner J, et al. Endothelial fibrinolytic capacity is impaired in HIV-1-infected men 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, 8-11 February 2009. Abstract 728.