

Enfermedades cardiometabólicas en Iberoamérica: papel de la programación fetal en respuesta a la desnutrición materna

Patricio López-Jaramillo

Dirección de Investigaciones de la Fundación Cardiovascular de Colombia y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santander UDES. Bucaramanga. Colombia.

Iberoamérica sufre una epidemia de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2. El aumento en la expectativa de vida y el acelerado proceso de urbanización dan origen a un aumento en la prevalencia de sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico. Iberoamérica presenta una mayor susceptibilidad a la aparición de resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado a menores niveles de obesidad abdominal, relacionada con una respuesta adaptativa del feto a una nutrición fetal deficiente, que resulta en una pérdida de unidades estructurales como nefronas, cardiomiocitos y células beta pancreáticas. Estas adaptaciones resultan perjudiciales si en la vida extrauterina la alimentación se vuelve abundante. En Iberoamérica, por la alta frecuencia de desnutrición maternofetal, estas adaptaciones pueden contribuir a un mayor riesgo de enfermedades cardiometabólicas. Las diferencias socioeconómicas entre el primero y el tercer mundo se reflejan en comportamientos biológicos adaptativos diferentes, por lo que no son necesariamente válidos los criterios diagnósticos, las medidas preventivas y las intervenciones terapéuticas recomendadas con base en investigaciones realizadas en poblaciones con características diferentes. Son imprescindibles estudios clínicos que evalúen la eficacia de intervenciones para la prevención y recuperación de enfermedades cardiometabólicas en Iberoamérica.

Palabras clave: *Enfermedades cardiovasculares. Desnutrición materna. Programación fetal.*

Cardiometabolic Disease in Latin America: the Role of Fetal Programming in Response to Maternal Malnutrition

Latin America is experiencing an epidemic of cardiovascular disease and type-2 diabetes mellitus. The rise in life-expectancy and increasingly rapid urbanization have resulted in a greater prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome. In Latin America, there is a high level of susceptibility to the development of insulin resistance and low-grade inflammation at relatively

low levels of abdominal obesity. This susceptibility is associated with the adaptive response of the fetus to deficient fetal nutrition, which results in a loss of anatomical structures such as nephrons, cardiomyocytes and pancreatic beta cells. These adaptations may prove detrimental if food becomes abundant again after birth. In Latin America, the high prevalence of maternal and fetal malnutrition could mean that the resulting fetal adaptations may contribute to an increased risk of cardiometabolic disease. The socioeconomic differences that exist between developed and underdeveloped countries may be reflected in different biological adaptations, which could invalidate the diagnostic criteria and preventive and therapeutic approaches that have been recommended on the basis of research carried out in populations with different characteristics. Clinical studies are needed to evaluate the effectiveness of interventions recommended for preventing and aiding recovery from cardiometabolic disease in Latin America.

Key words: *Cardiovascular disease. Maternal malnutrition. Fetal programming.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Iberoamérica está sufriendo una epidemia de enfermedades cardiovasculares (ECV) y de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), las cuales causan el 46% del total de muertes registradas¹. Esta epidemia de enfermedades cardiometabólicas es un fenómeno generalizado en los países en desarrollo, al punto que en 2001 el 79% de todas las muertes relacionadas con enfermedades crónicas en el mundo entero ocurrieron en los países subdesarrollados². El aumento de la expectativa de vida en los países iberoamericanos es una de las razones que influyen en la epidemia de enfermedades cardiometabólicas. Así, por ejemplo, en Colombia la expectativa de vida en los dos sexos aumentó en promedio de 55 años en 1955 a 72,2 en 2005³. Pero además el acelerado proceso de urbanización experimentado por los países iberoamericanos, junto con la adopción de los estilos de vida occidental generalizada en todas las clases sociales, dió origen a un aumento en la prevalencia

Correspondencia: Dr. P. López-Jaramillo.
Instituto de Investigaciones. Fundación Cardiovascular.
Calle 155 A N.º 23-58. Urbanización El Bosque. Floridablanca. Santander.
Colombia.
Correo electrónico: joselopez@fcv.org; jplopezj@hotmail.com

de sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial, síndrome metabólico (SM), DM2 y ECV^{3,4}.

Los cambios en los hábitos nutricionales y en la actividad física son las características más notables relacionadas con la acelerada transición económica experimentada por los países subdesarrollados en los últimos años. La urbanización determina un cambio en la dieta, que pasa de una alimentación rica en fibra vegetal en el medio rural a una dieta rica en harinas procesadas y bebidas azucaradas^{3,5}. Si bien estos cambios son drásticos, lo son mucho más los relacionados con el gasto energético por las actividades cotidianas debido a la mecanización en el medio urbano, pero especialmente por la mecanización de las actividades recreativas, especialmente las de los niños, quienes han sustituido los juegos tradicionales de mucha actividad y con gasto energético por los juegos sedentarios frente al televisor y los aparatos de juegos mecánicos^{4,6}. Diversos estudios han mostrado la relación entre el nivel de la condición física durante la infancia-adolescencia y el riesgo de ECV en la edad adulta. Así, el estudio AVENA (Alimentación y Valoración del Estado Nutricional de los Adolescentes), realizado en 2.859 adolescentes españoles^{7,8}, demostró que un bajo nivel de condición física se asocia con un perfil de riesgo lipídico-metabólico aumentado, y se propuso que una mejora en la condición física, especialmente la capacidad aeróbica en los varones y la fuerza muscular en las mujeres, puede tener un papel protector contra el riesgo cardiovascular en adolescentes. Los resultados del estudio AVENA indican la necesidad de mejorar el nivel de condición física en los niños y adolescentes. Probablemente la mala condición física y los cambios en los hábitos nutricionales sean los motivos por los cuales el sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes se han convertido en un problema de salud pública en los países del tercer mundo, y de particular relevancia en los países iberoamericanos⁹, dadas las observaciones de que esta población presenta una mayor predisposición a la resistencia a la insulina y la inflamación de bajo grado a menores niveles de obesidad abdominal que los registrados en los países desarrollados^{3,4}. Hay variada evidencia que respalda nuestra propuesta; por ejemplo, los resultados de la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en Estados Unidos demostraron mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de grupos minoritarios hispanos respecto a los caucásicos, lo que indica que la población pediátrica hispana en Estados Unidos tiene mayor predisposición al aumento de la adiposidad¹⁰, resultados que respaldan la hipótesis formulada hace varios años y conocida como del «fenotipo ahorrador»¹¹, la cual propone que cuando la nutrición fetal es pobre por la mala nutrición materna se produce una respuesta adaptativa

del feto en desarrollo que permite el crecimiento de ciertos órganos clave en detrimento de otros, lo que lleva a un metabolismo posnatal alterado. Según esta propuesta, el mecanismo adaptativo fetal se dirige a aumentar la posibilidad de sobrevivir posnatal en condiciones crónicas de mala nutrición. Se ha demostrado que la nutrición intrauterina inadecuada da como resultado una pérdida de unidades estructurales como nefronas, cardiomiocitos y células beta pancreáticas durante el desarrollo del sistema orgánico fetal¹². Estas adaptaciones durante la programación y el desarrollo fetal pueden resultar perjudiciales si en estos individuos la alimentación se vuelve más abundante en el periodo posnatal¹², propuesta que ha sido reforzada por la serie de trabajos realizados en sujetos concebidos durante el periodo de hambruna en Europa ocasionada por la segunda guerra mundial. Así, a los 50 años de edad los sujetos concebidos y nacidos durante el periodo transitorio de hambruna presentaron mayores tasas de obesidad, intolerancia a la glucosa y enfermedad arterial coronaria que los sujetos de iguales edad, sexo, etnia y región que no estuvieron expuestos a dicha hambruna¹³⁻¹⁵. Estas observaciones dan firme respaldo a la visión de que las deficiencias nutricionales que ocurren en etapas críticas del desarrollo ontogénico fetal pueden tener influencias de largo alcance, a través del control de la expresión de varios genes por interactuar con mecanismos epigenéticos, los cuales alteran la conformación de la cromatina y, por lo tanto, la expresión de ciertos genes, sobreexpresándolos o silenciándolos, y también alterando la accesibilidad de los factores de transcripción^{16,17}. Estos mecanismos resultan en mayor o menor síntesis de proteínas como angiotensina II, leptina y adiponectina¹⁶. Actualmente, un creciente cuerpo de evidencia respalda la hipótesis de que, además de la herencia del «genotipo ahorrador», los individuos con SM sufren de una alterada «programación epigenética» durante el desarrollo fetal y posnatal por causa de una nutrición materna inadecuada, situación que se traduce en la vida posnatal, si en ella se expone al sujeto a excesos nutricionales, a los trastornos metabólicos característicos del SM, como la resistencia a la insulina y la inflamación de bajo grado¹⁷. Estos individuos también pueden sufrir «efectos transgeneracionales» a causa de la herencia recibida por los cambios epigenéticos primeramente experimentados por sus padres y/o abuelos¹⁷.

Estas observaciones pueden explicar por qué en los países en desarrollo la alta frecuencia de desnutrición maternofetal y/o la restricción del crecimiento placentario y de la función de la placenta por la alta incidencia de enfermedades como la preeclampsia¹⁸ resultan en adaptaciones epigenéticas que aumentan la posibilidad de la supervivencia

fetal, pero que también en el futuro pueden contribuir a la demostrada asociación entre desnutrición intrauterina y riesgo aumentado de hipertensión arterial, SM, DM2 y ECV en la vida adulta ya que, como ya se dijo, la imposición agresiva del estilo de vida occidental en los países subdesarrollados está contribuyendo a una alta ingesta de alimentos hipercalóricos, grasa animal y vegetal y azúcares refinados^{18,19}.

El impacto de esta transición nutricional y de estilos de vida en el riesgo de infarto agudo de miocardio en América Latina se ha demostrado recientemente en el estudio mundial de factores de riesgo de infarto agudo de miocardio conocido como INTERHEART^{20,21}, que ha identificado los factores de riesgo asociados a la presentación de un primer infarto agudo de miocardio y ha determinado el riesgo poblacional atribuible (RPA). A pesar de que los nueve factores de riesgo identificados (alteraciones en el perfil lipídico, tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad abdominal, estrés psicosocial, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, falta de actividad física, inadecuado consumo de frutas y vegetales, menor consumo de bebidas alcohólicas) explican más del 90% del RPA tanto de varones como de mujeres en el mundo entero, hubo una importante diferencia en los países sudamericanos incluidos (Chile, Colombia, Brasil y Argentina), en los cuales el RPA para obesidad abdominal fue el más importante (48,5%), cifra mucho mayor que la observada en el resto del mundo (30,2%). Además, en un estudio poblacional similar realizado en Costa Rica²², en el RPA de infarto agudo de miocardio en 889 individuos sin antecedente de DM2 que no habían recibido ningún fármaco, fue la obesidad abdominal el factor de riesgo más importante (RPA, 29,3%), especialmente en las mujeres (RPA, 35%). Estos resultados destacan la importancia que en la población iberoamericana tiene la obesidad abdominal como el principal factor de riesgo de infarto agudo de miocardio, lo cual es muy preocupante frente a la epidemia de sobrepeso y obesidad que están experimentando estos países²³. Si bien no existen estudios poblacionales sobre la prevalencia de SM en Iberoamérica, varios estudios realizados en poblaciones específicas^{24,25} demuestran que la prevalencia se encuentra en un 25-40% de la población adulta, cifras que ya son similares a las publicadas en España²⁶⁻²⁸.

INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO DEPENDIENTE DE LA ADIPOSIDAD VISCERAL

Recientemente, en una muestra representativa de los escolares de Bucaramanga, Colombia, seleccionamos a 325 escolares (media de edad, 10 años)²⁹ y

demostramos la existencia de una correlación positiva entre índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica y proteína C reactiva (PCR), lo que confirma en los niños esta correlación previamente demostrada en adultos colombianos³ y refuerza la propuesta de una interrelación entre el contenido de los adipocitos, especialmente viscerales, y el aumento de las concentraciones plasmáticas de marcadores de inflamación como la PCR.

Varios estudios han evaluado las concentraciones de PCR en escolares de países desarrollados³⁰⁻³³. Cook et al³³ midieron las concentraciones de PCR en una muestra representativa de la población de Inglaterra y Gales que incluyó a 699 niños de 10-11 años de edad. Ese estudio demostró que las concentraciones séricas de PCR se correlacionan positivamente con el IMC, la frecuencia cardiaca, la presión arterial sistólica, el fibrinógeno y las lipoproteínas de alta densidad, pero no con otras fracciones de lípidos. Curiosamente, se constató que un pequeño número de niños de origen surasiático presentó valores de PCR 2,04 veces mayores que los de los niños caucásicos de iguales edad, sexo e índice ponderal (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,23-3,36). Ford³⁰ analizó los resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de Estados Unidos (NHANES, 1999-2000), en el que participaron 2.486 niños y niñas de 3 a 17 años de edad, y demostró en el análisis de regresión lineal múltiple que el IMC es el mejor predictor de la concentración plasmática de PCR. En ese estudio también se encontraron diferencias relacionadas con el origen étnico en los niños de 8 a 17 años y en las niñas de 8 a 11 años. Específicamente se observó una mayor concentración de PCR en los niños de origen mexicano-americano (valores geométricos de 0,60 y 0,76 mg/l; $p = 0,023$ y $p = 0,015$) en comparación con los niños americanos caucásicos (valores geométricos de 0,35 y 0,39 mg/l). En Colombia, encontramos una significativa correlación positiva entre el IMC y la PCR y, en consecuencia, valores más altos de PCR entre los niños y las niñas en el tercil superior del IMC. Es importante señalar que las concentraciones de PCR que encontramos en el segundo tercil de IMC de ambos sexos en nuestra población fueron tan altas como las registradas de niños caucásicos americanos y europeos de edad similar con sobrepeso y obesidad^{34,35}.

A pesar de posibles diferencias de carácter metodológico en la cuantificación de PCR entre los diferentes estudios, y basándonos en los datos de nuestro estudio en niños y estudios previos realizados en nuestra población adulta^{24,36,37}, es atractivo proponer la hipótesis de que la población pediátrica iberoamericana y los niños de Asia meridional comparten una predisposición a mayor respuesta inflamatoria a menores niveles de adiposidad que

las registradas en poblaciones caucásicas. Esta predisposición étnica se había demostrado en adultos iberoamericanos, que son más propensos a la resistencia a la insulina, la inflamación de bajo grado y mayor riesgo cardiovascular con menor perímetro abdominal que lo descrito en población caucásica^{38,39}.

En el estudio realizado en Colombia, las concentraciones de PCR fueron un 25% más altas en las niñas que en los niños; sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística. En adultos, varios estudios han demostrado que la concentración de PCR es más elevada en las mujeres y las correlaciones entre el IMC y la concentración de PCR son más fuertes que en los varones^{38,39}. Ford³⁰ realizó observaciones similares en adolescentes de Estados Unidos. Así, en el NHANES 1999-2000, se informó que las mujeres de 16-19 años de edad tuvieron mayores concentraciones de PCR que los varones del mismo grupo de edad. Por otra parte, en una muestra representativa de los jóvenes en la provincia de Quebec, Canadá, Lambert et al⁴⁰ encontraron que las concentraciones de PCR fueron superiores en las mujeres de 9-16 años de edad que en los varones de la misma edad.

Estas variaciones en la concentración de PCR asociadas al IMC y sexo entre los diferentes grupos étnicos y de sujetos de una misma etnia viviendo en países con diferentes tiempos de exposición a los estilos de vida occidental y marcadas diferencias socioeconómicas respaldan nuestra hipótesis de que algunas poblaciones y algunas clases sociales pueden tener una predisposición especial a la resistencia a la insulina, la inflamación de bajo grado y mayor riesgo cardiovascular, hipótesis que puede tener importantes implicaciones no sólo en los criterios diagnósticos utilizados para definir entidades como el SM y la prediabetes, sino también en las conductas de prevención y en los enfoques terapéuticos^{3,18} (figura 1).

Recientemente realizamos un análisis de los resultados publicados de tres importantes estudios dirigidos a determinar la eficacia de los cambios terapéuticos de los hábitos de vida y el uso de metformina en la prevención de la progresión de prediabetes a DM2 en sujetos con glucemia en ayunas alterada o con respuesta alterada a la sobrecarga de glucosa, en tres poblaciones con diferencias étnicas y socioeconómicas⁴¹. El Estudio Finlandés de Prevención de la Diabetes incluyó a 522 participantes; el grupo de intervención (n = 257) recibió asesoramiento nutricional individualizado encaminado a reducir el peso, la ingesta total de grasa y grasa saturada y aumentar el consumo de fibra vegetal y la actividad física. La duración media del seguimiento fue de 3,2 años⁴². El Programa de

Prevención de Diabetes en Estados Unidos es un estudio doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 3.234 pacientes estadounidenses. La duración promedio de seguimiento fue de 2,8 años⁴³. El Programa de Prevención de la Diabetes en India no fue un estudio ciego controlado con placebo, pero los investigadores principales fueron cegados a los resultados. La media de seguimiento fue de 30 meses⁴⁴. El promedio de edad de los prediabéticos finlandeses fue 55 años; el de los estadounidenses, 50 años, y el de los indios, 45 años. Los finlandeses tuvieron medias de IMC = 31, perímetro abdominal de 101 cm y glucosa en ayunas de 110 mg/dl, que a las 2 h poscarga subió a 159 mg/dl; los estadounidenses tuvieron medias de IMC = 34, perímetro abdominal de 105 cm y glucosa en ayunas de 106 mg/dl, que a las 2 h poscarga subió a 165 mg/dl; los indios tuvieron medias de IMC = 25, perímetro abdominal de 90 cm y glucosa en ayunas de 98 mg/dl, que a las 2 h poscarga subió a 153 mg/dl. La tasa de progresión de intolerancia a la glucosa a DM franca fue muy elevada en los indios, con una incidencia del 18,3% anual; en los finlandeses fue del 6% anual y en los estadounidenses, el 11% anual. La metformina en dosis más bajas (500 mg/día) fue mucho más eficaz en la reducción de la tasa de progresión de intolerancia a la glucosa a DM franca en la población de indios (14,5%) que en la estadounidense (7,2%), en la que la dosis utilizada fue de 1.700 mg/día. Esta diferencia también se refleja en el menor número de pacientes que es necesario tratar para evitar un nuevo caso de DM, que fue de 6,9 en el Programa de Prevención de la Diabetes en India mientras en el Programa de Prevención de Diabetes en Estados Unidos fue 13,9.

Estas observaciones son un buen ejemplo de cómo las diferencias socioeconómicas que existen entre el primer mundo y el mundo subdesarrollado se reflejan también en diferencias epigénéticas no bien definidas que determinan un comportamiento biológico adaptativo diferente. Además, estos resultados respaldan la propuesta³ de que no necesariamente son válidos los criterios diagnósticos, las medidas preventivas y las intervenciones terapéuticas recomendadas por los consensos alcanzados por organismos académicos del mundo desarrollado, con base en resultados de investigaciones realizadas en poblaciones que tienen características socioeconómicas diferentes de las de los países subdesarrollados. La realización de estudios que identifiquen el peso específico de cada uno de los factores de riesgo y evalúen el impacto de medidas de prevención e intervención terapéutica en las condiciones propias de las poblaciones del tercer mundo es una obligación de todos los actores involucrados con la salud pública, es decir ministerios, universidades, sociedades científicas e institutos de investigación.

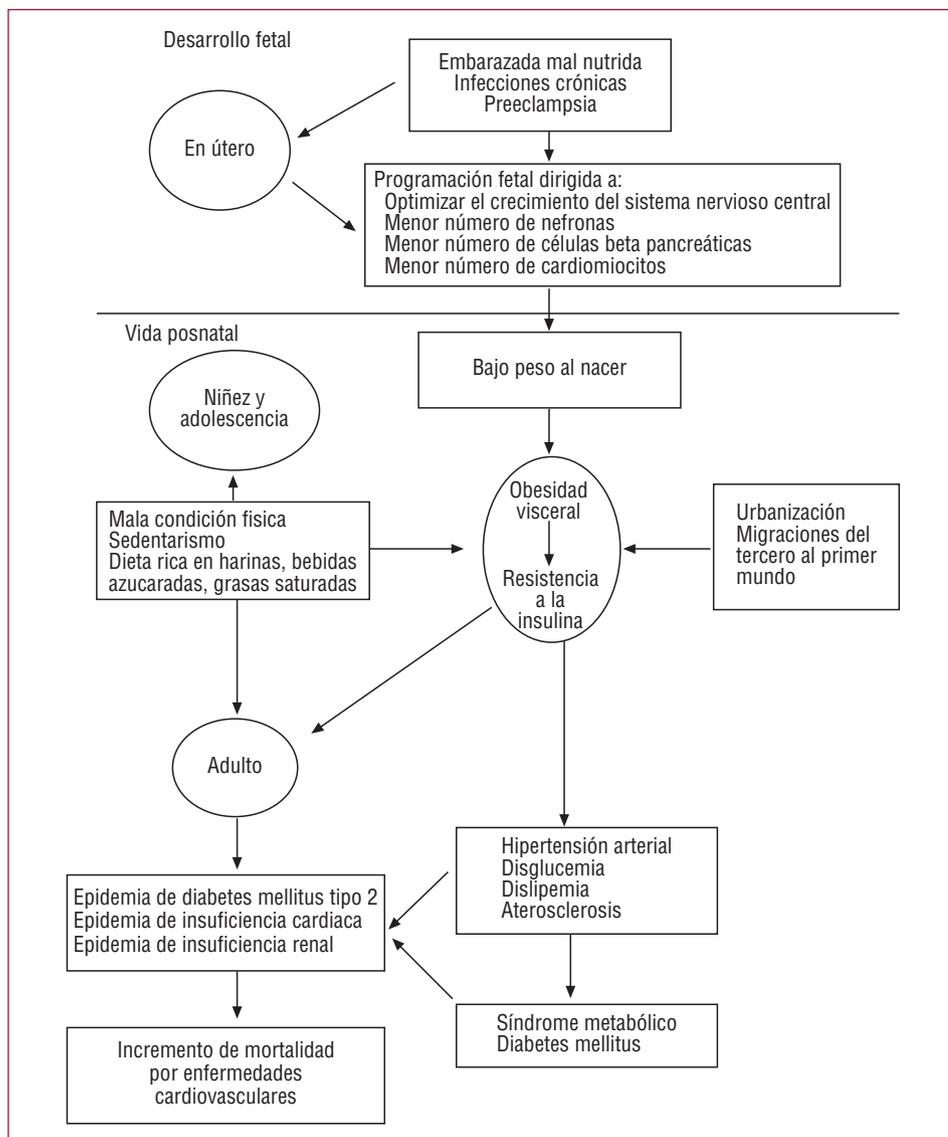


Fig. 1. Desnutrición materna y programación fetal que se asocia a mayor riesgo cardiovascular en la vida adulta.

Es fundamental para Iberoamérica la realización de ensayos clínicos bien diseñados para evaluar la eficacia de intervenciones dirigidas a la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Estudios de este tipo deben ser de preferencia coordinados y financiados por los sistemas nacionales de ciencia y tecnología y tener independencia de cualquier conflicto de intereses comerciales y deben mostrar un impacto en la práctica médica y en las políticas de salud pública.

Además, la reciente migración masiva de ciudadanos iberoamericanos a España, con la consecuente adopción de estilos de vida diferentes de los que tenían en sus países de origen, puede implicar que haya un grupo poblacional en alto riesgo de contraer obesidad abdominal, SM, DM2 y ECV, situación que demanda un control

epidemiológico estricto por parte del sistema de salud en España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray CJL, Lopez AD, editores. The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard School of Public Health; 1996.
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997;349:1436-42.
3. López-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo VR, Lahera V. Patología socioeconómica como causa de las diferencias regionales en las prevalencias de síndrome metabólico e hipertensión inducida por el embarazo. Rev Esp Cardiol. 2007;60:168-78.

4. López-Jaramillo P, Casas JP, Bautista L, Serrano NC, Morillo CA. An integrated proposal to explain the epidemic of cardiovascular disease in a developing country. From socioeconomic factors to free radicals. *Cardiology*. 2001;96:1-6.
5. De Lombera Romero F, Fernández Casares S, Gascuena Rubia R, Lazaro M, Hernández Simon P, Saavedra Falero J, et al. Hipertensión y dislipemia. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51 Supl 4:24-35.
6. Sánchez-Recalde A, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:751-63.
7. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo M, Moreno L, González-Gross M, Warnberg J, et al. Bajo nivel de forma física en los adolescentes españoles. Importancia para la salud cardiovascular futura (Estudio AVENA). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:898-909.
8. García-Artero E, Ortega FB, Ruiz JR, Mesa JL, Delgado M, González-Gross M, et al. El perfil lipídico-metabólico en los adolescentes está más influido por la condición física que por la actividad física (estudio AVENA). *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:581-8.
9. Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Latin America. *Nutr Rev*. 2001;59:170-6.
10. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288:1728-32.
11. Hales C, Barker D. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35:595-601.
12. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev*. 2005;85:571-633.
13. Ravelli A, Van der Meulen J, Osmond C, Barker D, Bleker O. Obesity at the age of 50 years in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:811-6.
14. Painter RC, De Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to Dutch famine. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:322-7.
15. De Rooij SR, Painter RC, Roseboom TJ, Phillis DI, Osmond C, Barker DJ, et al. Glucose tolerance at age 59 and the decline of glucose tolerance in comparison with age 50 in people prenatally exposed to the Dutch famine. *Diabetologia*. 2006;49:637-43.
16. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:179-97.
17. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome. New perspective against the epidemic. *Diabetes*. 2005;54:1899-906.
18. López-Jaramillo P, García R, López M. Preventing pregnancy-induced hypertension: are there regional differences for this global problem? *J Hypertens*. 2005;23:1121-9.
19. López-Jaramillo P, Silva SY, Rodríguez-Salamanca N, Duran A, Mosquera W, Castillo V. Are nutrition-induced epigenetic changes the link between socioeconomic pathology and cardiovascular diseases? *Am J Therapeut*. 2008;15:362-72.
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with AMI in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
21. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007;115:1067-74.
22. Kabagambe EK, Baylin A, Campos H. Nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica: modifiable risk factors, population-attributable risks, and adherence to dietary guidelines. *Circulation*. 2007;115:1075-81.
23. Rueda-Clausen C, Silva F, López-Jaramillo P. Epidemic of obesity and overweight in Latin America and the Caribbean. *Int J Cardiol*. 2008;125:111-2.
24. Garcia RG, Perez M, Maas R, Schwedhelm E, Böger RH, López-Jaramillo P. Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in metabolic syndrome. *Int J Cardiol*. 2007;122:176-8.
25. López-Jaramillo P, Rueda-Clausen CF, Silva FA. The utility of different definitions of metabolic syndrome in Andean population. *Int J Cardiol*. 2007;116:421-2.
26. Alegría Ezquerro E, Castellano Vázquez JM, Alegría Barrero A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:752-64.
27. López A, González J, Beltrán M, Alwakil M, Saucedo JM, Bascuñana A, et al. Prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia y síndrome metabólico en adultos mayores de 50 años de Sanlúcar de Barrameda. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1150-8.
28. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casanovas JA, et al. Investigadores del registro MESYAS. Prevalencia de síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
29. López-Jaramillo P, Herrera E, Garcia R, Camacho PA, Castillo V. Relationship of body mass index, C-reactive protein and blood pressure in a Hispanic Pediatric Population. *Am J Hypertens*. 2008; 21:527-32.
30. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation*. 2003;108:1053-8.
31. Gillum RF. Association of serum C-reactive protein and indices of body fat distribution and overweight in Mexican American children. *J Natl Med Assoc*. 2003;95:545-52.
32. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001;107:e13.
33. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000;149:139-50.
34. Aeberli I, Molinari L, Spinass G, Lehmann R, L'Allemand D, Zimmermann MB. Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:748-55.
35. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
36. Pérez M, Casas JP, Cubillos-Garzón LA, Serrano NC, Silva F, Morillo CA, et al. Using waist circumference as a screening tool to identify Colombian subjects at cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10:328-35.
37. Bautista L, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens*. 2001;19:857-61.
38. Lear SA, Chen MM, Birmingham L, Frohlich JJ. The relationship between simple anthropometric indices and C-reactive protein: ethnic and gender differences. *Metabolism*. 2003;52:1542-6.
39. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:464-9.
40. Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem*. 2004;50:1762-8.
41. López-Jaramillo P. Defining the research priorities to fight the burden of cardiovascular diseases in Latin America. *J Hypertens*. 2008;26:1886-9.

42. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Irienne-Parikkol P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50.
43. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JK, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
44. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V, Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian diabetes prevention programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia.* 2006;49:289-97.