



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

Síndrome metabólico y preeclampsia: los aportes realizados por el Instituto de Investigaciones de la Fundación Cardiovascular de Colombia

Metabolic syndrome and pre-eclampsia: contributions realized by the research Institute of the Colombian Cardiovascular Foundation

Patricio López-Jaramillo, MD., PhD.^(1, 2); Federico Silva, MD.⁽¹⁾; Paul A. Camacho, MD., MSc. (C)⁽¹⁾; Lina P. Pradilla, MD.^(1, 2); Ronald García, MD.⁽¹⁾; Christian Rueda-Clausen, MD.⁽¹⁾; Yalil Bracho, MD.⁽¹⁾; Sandra Silva, MD.⁽¹⁾; Ligia Rueda, MD.⁽¹⁾; Narella Rodríguez, MD.⁽¹⁾; Juan G. Zarruk, MD.⁽¹⁾; Mayaris Mendoza, MD.⁽¹⁾; Mario Arenas, MD.⁽¹⁾; William Arenas, MD.⁽¹⁾; Isabel C. Bolívar, MD.⁽¹⁾

Floridablanca, Santander, Colombia.

Durante los últimos años, el Instituto de Investigaciones de la Fundación Cardiovascular de Colombia ha centrado sus proyectos en el estudio de las diferencias en los mecanismos etiofisiopatológicos de la hipertensión inducida por el embarazo y del síndrome metabólico en poblaciones de países desarrollados y en vía de desarrollo, así como en el peso específico de los factores de riesgo que determinan la presentación de estas enfermedades. Los resultados obtenidos de las investigaciones realizadas en la población, sugieren que los cambios de hábitos de vida ocasionados por la sociedad consumista, son el principal determinante del riesgo aumentado de preeclampsia y enfermedades cardiovasculares que al momento presenta la población colombiana.

PALABRAS CLAVE: Instituto de Investigaciones, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, hipertensión inducida por el embarazo.

The Research Institute of the Colombian Cardiovascular Foundation has centered its projects during the last years in the study of the differences in the etio-physiopathologic mechanisms of pregnancy induced hypertension and in the metabolic syndrome in populations of developed and underdeveloped countries, as well as in the value of the risk factors that determine the appearance of these diseases. The results obtained from the investigations realized in the population suggest that changes in life costumes due to a consumer society are the main determinant of the increased risk of pre-eclampsia and cardiovascular diseases that the Colombian population presents at this moment.

KEY WORDS: Research Institute, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, pregnancy induced hypertension.

(Rev.Colomb.Cardirol. 2006; 13: 73-78)

(1) Grupo VILANO. Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca, Santander, Colombia.

(2) Departamento de Investigaciones. Facultad de Medicina, Universidad de Santander (UDES). Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Patricio López-Jaramillo, MD., Ph.D. Instituto de Investigaciones. Fundación Cardiovascular de Colombia. Calle 155A N° 23-58. Tercer Piso. Floridablanca, Santander, Colombia. Teléfono: +57-7-639 9292 Ext.: 331, 343. Fax: +57-7-639 2744. Correo electrónico: jplopezj@fcv.org

Recibido: 27/09/06. Aprobado: 09/10/06.

Introducción

El aumento acelerado en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares que se observa con carácter de epidemia en los países del tercer mundo (1, 2) junto con el hecho de que la preeclampsia constituye la primera causa de mortalidad en estos países (3), determinó que el Instituto de Investigaciones de la Fundación Cardiovascular de Colombia, confiriera a estos temas una prioridad máxima para la investigación, la misma que en dicha Institución es concebida como una actividad que debe aportar soluciones a los grandes problemas de salud pública de la población colombiana.

En el siguiente artículo se revisan una serie de estudios realizados en nuestro medio, que sugieren que la etiopatología y el peso específico de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, específicamente del síndrome metabólico y la hipertensión inducida por el embarazo, son diferentes en los países del primer y tercer mundo. Se destacan los aportes realizados por el Instituto de Investigaciones de la Fundación Cardiovascular de Colombia a través de los resultados obtenidos de múltiples proyectos financiados en un alto porcentaje por COLCIENCIAS.

Los cambios en las causas de mortalidad en Colombia

Las diferencias en el perfil epidemiológico de las enfermedades que afectan a las poblaciones de países desarrollados y en vía de desarrollo, podrían deberse a las diferencias que existen en las características geográficas, medioambientales, demográficas, socioeconómicas y étnicas (1, 2). En el tercer mundo la desnutrición y las enfermedades tropicales y perinatales, fueron hasta hace algunos años, las principales causas de muerte, especialmente en la infancia (4). El control adecuado de estas enfermedades determinó que la expectativa de vida aumentará en Colombia (5) de 55 años a 72,2 años en los últimos 50 años, mientras que en el mismo período en Estados Unidos aumentó apenas de 68,9 a 77,1 años. El envejecimiento de la población colombiana, lo demuestra el hecho de que en 1951 la población mayor de 65 años fue de 2,8% y para 1993 de 4,4% (6).

Pero mientras la incidencia de las enfermedades cardiovasculares en el primer mundo tiende a estabilizarse o disminuir (7, 8), en el tercer mundo y específicamente en Colombia se incrementa (6). El infarto agudo de miocardio, los accidentes cerebrovasculares y la diabe-

tes mellitus causaron 213.150 muertes (19,6%) en la totalidad de la población evaluada entre los años 1997–2001 (6). En conjunto las enfermedades cardiovasculares superaron al número de muertes de causa violenta y se encuentran dentro de las diez primeras causas de muerte tanto en hombres como en mujeres (9).

El estudio INTERHEART (10) estuvo dirigido a identificar el efecto de los factores de riesgo modificables asociados a la presentación de un primer infarto agudo del miocardio. Este estudio incluyó 12.461 sujetos con un primer evento coronario agudo y 14.637 controles, reclutados en 52 países desarrollados y subdesarrollados, entre ellos los que aportó la Fundación Cardiovascular de Colombia. Se demostró que la relación apoB/apoA1 elevada, el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión arterial, la obesidad abdominal, el índice de estrés psicosocial (determinado por una combinación de depresión, estrés en el trabajo o en casa y estrés financiero) fueron factores de riesgo asociados positivamente con el infarto agudo del miocardio, mientras que el consumo adecuado de frutas y vegetales, así como el consumo moderado de alcohol y el ejercicio, fueron factores que se asociaron con un menor riesgo de presentar el evento. Los resultados de este estudio demostraron que las prevalencias de estos factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular, no variaron significativamente entre países desarrollados y en vía de desarrollo. Los autores de este artículo destacan que el consumo de dietas de alto contenido calórico y grasas saturadas pero bajas en fibra, se ha convertido en los últimos años en una práctica constante en los países en vías de desarrollo (11), y junto con el sedentarismo que ha traído consigo el proceso de urbanización, han creado las condiciones para el incremento de la frecuencia de obesidad, especialmente abdominal (12). Ese tipo de obesidad, más dos de los siguientes factores de riesgo, conforman el *cluster* del síndrome metabólico definido por la Federación Internacional de Diabetes (13): hipertensión arterial (130/85 mm Hg), triglicéridos elevados (> 150 mg/dL), baja concentración de lipoproteína de alta densidad (HDL, < 50 mg/dL en mujeres y < 40 mg/dL en hombres) y glicemia en ayunas mayor de 100 mg/dL.

Trabajos recientes demuestran que el síndrome metabólico se asocia con mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (14–16). Es importante destacar la posición valiente y que creemos, con base en nuestros estudios, acertada, de la Federación Internacional de Diabetes al definir como obligatoria la presencia de obesidad abdominal

para sentar el diagnóstico de síndrome metabólico y además la de establecer diferentes puntos de corte para el perímetro de cintura de acuerdo con las regiones, los países o las etnias.

Los artífices de este artículo proponen que la respuesta al modelo socioeconómico impuesto en los países latinoamericanos, ha sido un masivo abandono de los campos con una acelerada migración hacia los centros industrializados urbanos (1, 17). En Colombia, además, el proceso de urbanización se ha visto estimulado por los desplazamientos forzados de comunidades rurales completas a las ciudades huyendo del conflicto armado (18). En la actualidad, más del 70% de la población habita en centros urbanos (19). La urbanización trae consigo modificaciones críticas en los estilos de vida que se reflejan por el cambio de una dieta tradicional rica en vegetales, cereales y frutas hacia una dieta occidental de preparación rápida, con alto contenido graso y calórico y pobre en fibra (hamburguesa, papa frita, pizza, gaseosa), y en la disminución de la actividad física relacionada con la mecanización de las actividades diarias y con los cambios en las manifestaciones recreativas de los adultos, especialmente de los niños (20, 21).

El resultado de estas modificaciones es el aumento en la frecuencia de obesidad abdominal. Es importante destacar que las poblaciones del tercer mundo, caracterizadas por presentar talla baja, como probable respuesta durante generaciones a un medio con limitados recursos nutricionales, presentan un fenotipo característico, especialmente el género masculino, el «señor pequeño y barrigón».

Los adipocitos viscerales generan un estado inflamatorio crónico de bajo grado, que se caracteriza por un aumento en las concentraciones circulantes de interleuquina 6 (IL6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y proteína C reactiva (PCR) (22, 23). Esta inflamación de bajo grado ocasiona disfunción de las células endoteliales, las cuales pierden sus características vasodilatadoras, antitrombóticas y antiaterogénicas (24, 25). Los autores reportan que el aumento en los marcadores de inflamación y en el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo y enfermedades cardiovasculares en la población andina, se presentan a menores grados de obesidad abdominal (26-29), y que el recuento de leucocitos y las concentraciones de PCR ultrasensible, son significativamente mayores en sujetos con perímetro de cintura mayor o igual a 88 cm (29). Además, este grupo de trabajo fue el primero en demostrar que el aumento de PCR es un factor

de riesgo para hipertensión arterial e hipertensión inducida por el embarazo (26, 27, 30).

La influencia del medio ambiente

Si bien a la obesidad abdominal se le atribuye ser el factor causal más importante de la inflamación crónica de bajo grado asociada con el desarrollo de disfunción endotelial, síndrome metabólico, aterosclerosis, diabetes mellitus 2, enfermedades cardiovasculares e hipertensión inducida por el embarazo, parece que la presencia de otros factores como las infecciones crónicas, muy frecuentes en el tercer mundo producto de la inadecuada infraestructura sanitaria, también podrían contribuir con la inflamación crónica (31, 32).

En Colombia se sufre la superposición de los malos hábitos y de las deficiencias de los dos mundos: no se ha resuelto la falta de agua potable, la deficiente eliminación de basura y excretas, las altas tasas de parasitismo intestinal, las infecciones no prevenibles por vacunas y las enfermedades tropicales, y la población ya ingiere dietas con alto contenido de grasa saturada y harinas elaboradas, fuma, es sedentaria y obesa y no ha asimilado completamente los estilos de vida occidental (1, 17, 33).

Adicionalmente, en las últimas décadas el porcentaje de sujetos añosos se ha incrementado (8) y es bien conocido que el proceso de envejecimiento lleva a una mayor actividad del sistema renina-angiotensina, hormona que aumenta el estrés oxidativo en la pared vascular. Esto ocasiona mayor inactivación del óxido nítrico por radicales libres de oxígeno y por lo tanto, altera el balance de estas dos sustancias, lo que se traduce en disfunción endotelial. Además, la angiotensina II bloquea las vías intracelulares de señalización de la insulina, lo que conduce a resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y mayor riesgo de hiperglicemia, síndrome metabólico y diabetes mellitus, y estimula la producción en adipocitos y células endoteliales de citoquinas proinflamatorias como el TNF α , el cual activa la metaloproteína 2, enzima que produce ruptura de la placa aterosclerótica estable, llevando a un cuadro aterotrombótico, clave en la presentación del infarto agudo del miocardio (34-36).

Síndrome metabólico: diferencias regionales en la etiología y en el diagnóstico

En la población andina (29, 37, 38) parece existir un riesgo aumentado de síndrome metabólico a menores

niveles de obesidad abdominal que aquellos propuestos por el Tercer Panel de Tratamiento del Adulto del Programa de Educación en Colesterol de los Estados Unidos (ATPIII) (39). Así, se observa que en hombres colombianos pertenecientes al Ejército Nacional, el perímetro de cintura de 88 cm tuvo una mejor sensibilidad y especificidad que los 94 cm recomendados en población caucásica, para identificar sujetos que presentan el denominado perfil aterogénico, caracterizado por aumento en los niveles de triglicéridos, insulina y glucosa, y baja concentración de colesterol HDL (29). En hombres trabajadores de la Compañía Ecuatoriana de Petróleos, se evidenció que el perímetro de cintura de 90 cm fue el más apropiado para identificar sujetos que presentaban los otros criterios necesarios según el ATPIII para el diagnóstico de síndrome metabólico. El punto de corte de 90 cm tuvo una sensibilidad y especificidad del 83,9% y 70,3% respectivamente, y los valores predictivos positivos y negativos fueron de 60,2% y 88,6% respectivamente. En contraste, cuando se utilizó el punto de corte recomendado por el ATPIII para norteamericanos (102 cm), la sensibilidad fue apenas del 23,2% con una especificidad del 96% (38). Estos resultados sugieren que para el diagnóstico de síndrome metabólico en población colombiana, es más conveniente utilizar los criterios definidos por la Federación Internacional de Diabetes, que en cuanto hace relación al perímetro abdominal son similares a los encontrados en nuestra población. Posteriormente, se demostró que en sujetos con antecedentes de evento cardio-cerebro-vascular ($n = 670$), el 50% presentaba síndrome metabólico independiente del criterio diagnóstico utilizado (ATPIII vs. Federación Internacional de Diabetes), lo que hace irrelevante en este tipo de sujetos la discusión al respecto de los criterios diagnósticos. Sin embargo, en sujetos sin antecedente de eventos cardio-cerebro-vasculares ($n = 583$), el diagnóstico de síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de la Federación Internacional de Diabetes se realizó en 41,4% de los sujetos, mientras que con los criterios ATPIII se diagnosticaron apenas 31,2% de los sujetos ($p < 0,0001$). Al momento no se cuenta con estudios prospectivos que demuestren en nuestra población que el diagnóstico de síndrome metabólico se asocia efectivamente con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares o diabetes mellitus 2, lo que sí ha sido demostrado en poblaciones caucásicas (14-17).

A pesar de que los estudios realizados por este equipo de trabajo en Colombia y Ecuador son diseños transversales, apoyan la propuesta de la Federación Internacional de Diabetes en el sentido que el síndrome metabólico

es un concepto clínicamente útil y que el equipo de salud en estos países debe utilizarlo para facilitar la identificación de sujetos que pueden beneficiarse de programas preventivos con enfoque multifactorial para disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus 2.

Preeclampsia: un modelo de enfermedad vascular

La hipertensión inducida por el embarazo o preeclampsia, presenta características fisiopatológicas similares a las de la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, pero a diferencia de éstas, su presentación y evolución es rápida y sus manifestaciones clínicas se inician durante la segunda mitad del embarazo, con resolución abrupta de las mismas luego del parto (3). Las diferencias en la incidencia de la hipertensión inducida por el embarazo y su contribución a la mortalidad materna, son dramáticas entre los países desarrollados y en vía de desarrollo. Así, la mortalidad por hipertensión inducida por el embarazo en Estados Unidos y Europa, es de 10 por 100.000 nacidos vivos, en Latinoamérica es de 220 por 100.000 nacidos vivos y en África de 430 por 100.000 nacidos vivos (40). Estas cifras parecen estar determinadas por las marcadas diferencias socioeconómicas existentes, las cuales determinan que en el tercer mundo los sistemas de salud y las condiciones sanitarias sean deficientes y que el consumo nutricional, especialmente de oligoelementos, sea inadecuado para las mayores demandas, ocasionadas por el crecimiento fetal (41, 42). El desarrollo socioeconómico alcanzado por los países del primer mundo, garantiza a la mayoría de las gestantes un control prenatal adecuado, el cual incluye el diagnóstico precoz y el tratamiento de infecciones bucales, urinarias y vaginales, el acceso a una adecuada ingestión alimentaria y la suplementación necesaria de vitaminas y minerales. En Colombia, un alto porcentaje de mujeres no tienen acceso a un adecuado control prenatal y las infecciones y las carencias nutricionales no se detectan ni corrigen, lo que determina un alto riesgo de hipertensión inducida por el embarazo y mortalidad materna (3). Hemos demostrado que el diagnóstico y tratamiento efectivo y temprano de infecciones subclínicas vaginales y urinarias durante el embarazo, así como la adecuada suplementación nutricional con calcio y ácido linoleico, disminuyen el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo a cifras similares a las reportadas en el primer mundo (43-48). En estas mujeres, una vez corregidos los factores nutricionales e infecciosos, la obesidad, la

disglucemia y la dislipidemia se convierten en los principales factores de riesgo para desarrollar preeclampsia (43, 49). Esto significa que en las mujeres andinas se podría controlar cerca del 95% del riesgo para hipertensión inducida por el embarazo al diagnosticar y curar infecciones orales, urinarias y vaginales, asegurar una ingestión adecuada de macronutrientes y suplementos de vitaminas y minerales, y controlar el exceso de ganancia de peso y las alteraciones de lípidos y glucosa a través de la dieta y la actividad física (3). El restante 5% de riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, se debe posiblemente a la presencia de factores genéticos e inmunológicos, entre los cuales las alteraciones polimórficas del gen de la óxido nítrico sintasa son importantes en nuestro medio como se ha demostrado previamente (50). Además, como soporte a esta propuesta, se demuestra que en nuestra población (51, 52) las concentraciones de dimetilarginina asimétrica (ADMA), un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa, no tiene ningún papel en el desarrollo de la hipertensión inducida por el embarazo, mientras que varios estudios europeos demostraron su importante papel en la hipertensión inducida por el embarazo (53, 54). La posible explicación a esta controversia es que los factores medioambientales como la malnutrición y las infecciones, diluyen el efecto de ADMA como factor de riesgo para hipertensión inducida por el embarazo en las mujeres colombianas y ecuatorianas. Con estos antecedentes se propone que la causa fundamental que lleva al mayor riesgo de hipertensión inducida por el embarazo en las poblaciones del tercer mundo, son las desigualdades económicas y sociales, las cuales no permiten la prestación de un adecuado servicio de salud y de control prenatal, lo que explicaría las enormes diferencias regionales observadas en la incidencia y mortalidad causada por la hipertensión inducida por el embarazo (3).

El futuro de nuestras investigaciones en el área cardiometabólica

La epidemia de obesidad, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares que experimentan actualmente los individuos que habitan los países en vía de desarrollo, parece ser la respuesta biológica normal del ser humano a la evolución de la sociedad, la misma que impone estilos de vida para los cuales estos sujetos no están bien adaptados. El grupo de investigación propone que las diferencias en el comportamiento de las tasas de morbi-mortalidad por enfermedades cardiovascula-

res entre el primer y tercer mundo, son dependientes del tiempo de exposición a los cambios socioeconómicos y al grado de adaptación a los mismos. Si esta propuesta, viable de ser estudiada, se confirma, podría dar lugar a cambios fundamentales en las políticas de salud y en los programas preventivos de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2, considerando que los criterios diagnósticos y las conductas preventivas y terapéuticas no deben necesariamente ser aplicadas de manera uniforme a poblaciones que tienen diferentes grados de desarrollo socioeconómico y dentro de las cuales existen enormes desigualdades sociales y económicas. Para los países andinos el gran reto es realizar investigaciones prospectivas de gran envergadura, que permitan definir sus propios criterios diagnósticos y las conductas preventivas y terapéuticas más útiles.

Agradecimientos

A COLCIENCIAS por el soporte financiero a los diferentes proyectos cuyos resultados fueron utilizados en este ensayo.

Bibliografía

1. 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.
2. Murray CJ, López AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276.
3. López-Jaramillo P, García RG, López M. Preventing pregnancy-induced hypertension: are there regional differences for this global problem? *J Hypertens* 2005; 23: 1121-1129.
4. Panamerican Health Organization. La situación de salud de las Américas. Informe anual del Director. Panamerican Health Organization. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/D/P1.pdf>. 1998.
5. Life Expectancy at birth. Disponible en: <http://globalis.gvu.unu.edu/>.
6. Ministerio de Protección Social y Universidad Nacional de Colombia. Situación de salud en Colombia 2005. Informe Preliminar; 2006.
7. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey SG. Sex matters: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ* 2001; 323: 541-545.
8. Lawlor DA, Smith GD, León DA, Sterne JA, Ebrahim S. Secular trends in mortality by stroke subtype in the 20th century: a retrospective analysis. *Lancet* 2002; 360: 1818-1823.
9. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Defunciones por Grupos de edad y sexo, según lista de causas agrupadas 6/67 CIE-10 de OPS 2002. Disponible en: http://www.dane.gov.co/inf_est/inf_est.htm. 2002.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.
11. Caballero B. A nutrition paradox-underweight and obesity in developing countries. *N Engl J Med* 2005; 352: 1514-1516.
12. Sánchez-Castillo CP, Velásquez-Monroy O, Lara-Esqueda A, Berber A, Sepúlveda J, Tapia-Conyer R, et al. Diabetes and hypertension increases in a society with abdominal obesity: results of the Mexican National Health Survey 2000. *Public Health Nutrition* 2005; 8: 53-60.
13. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.

14. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-1778.
15. Dekker JM, Girmán C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10 year cardiovascular disease risk in the HOORN Study. *Circulation* 2005; 112: 666-673.
16. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern M, Haffner S. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes mellitus. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 3153-3159.
17. López-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo VR, Lahera V. Patología socio-económica como causa de las diferencias regionales en las prevalencias de síndrome metabólico e hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Esp Cardiol* 2006 «In Press».
18. Boletín de la consultoría para los derechos humanos y el desplazamiento. La otra guerra: destierro y desdoblamiento 28-Abril 2003. Disponible en: www.reliefweb.int/library/documents/2003/codhes-col-29oct.pdf
19. Republic of Colombia Ministry of National Defense. Informe anual de derechos humanos y derecho internacional humanitario 2002 y avances período presidencial 2003. Disponible en: <http://www.mindefensa.gov.co/index.php?page=181&id=371>. 2002.
20. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746-2753.
21. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001; 104: 2855-2864.
22. López-Jaramillo P, Cubillos LA, Casas JP, Silva F, Oubina MP, Cachofeiro V, et al. Inflammatory markers in dyslipidemic patients with and without coronary artery disease. Effect of hypolipidemic treatment. *J Hypertens* 2004; 22: S104.
23. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-674.
24. López-Jaramillo P, Casas JP. Endothelial dysfunction, angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *J Hum Hypertens* 2002; 16: S34-S37.
25. López-Jaramillo P, Casas JP. Blockade of endothelial enzymes: new therapeutic targets. *J Hum Hypertens* 2002; 16: S100-S103.
26. Terán E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, López-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75: 243-249.
27. Bautista LE, 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: 857-861.
28. López-Jaramillo P, Casas JP, Morillo CA. C-reactive protein and cardiovascular diseases in Andean population. *Circulation* 2002; 105: E10.
29. 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: 328-335.
30. García RG, Celedón J, Sierra J, Alarcón M, Luengas C, Silva F, López-Jaramillo P. Endothelial dysfunction and raised c-reactive protein precede the development of preeclampsia. *Am J Hypert* 2006 «In Press».
31. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-122.
32. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.
33. Ministerio Colombiano de Salud Pública. II Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas - ENFREC II: Tomo II, Tabaquismo; 1999.
34. López-Jaramillo P, Ramírez F, Márquez G. Abdominal obesity and low degree inflammation in metabolic syndrome: role of angiotensin II. *Current Advances in Hypertension*. Editorial Monduzzi, Bolagna; 2005. p. 81-86.
35. Arenas IA, Xu Y, López-Jaramillo P, Davidge ST. Angiotensin II-induced MMP-2 release from endothelial cells is mediated by TNF-alpha. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C779-C784.
36. López-Jaramillo P, Pradilla LP, Lahera V, Silva F, Rueda-Clausen C, Márquez G. A randomized, double blind, cross-over, placebo-controlled clinical trial to assess the effects of candesartan on the insulin sensitivity on non diabetic, nonhypertense subjects with dysglycemia and abdominal obesity. *Aramia Trials* 2006; 7: 28-35.
37. Lopez-Jaramillo P, Rueda-Clausen C, Silva F. The utility of different definitions of metabolic syndrome in Andean population. *Int J Cardiol* 2006; E Pub Ahead of Print.
38. García RG, Cifuentes AE, Caballero RS, Sánchez L, López-Jaramillo P. A proposal for an appropriate central obesity diagnosis in Latin American population. *Int J Cardiol* 2006; 110: 263-264.
39. National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute, National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel). NIH Publication 2002; 5202-5215.
40. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 80-83.
41. Weigel MM, Narváez WM, López A, Felix C, López-Jaramillo P. Prenatal diet, nutrient intake and pregnancy outcome in urban ecuatorial primiparas. *Arch Latin Nutr* 1991; 41: 21-37.
42. López-Jaramillo P, Casas JP, Serrano N. Preeclampsia from epidemiological observations to molecular mechanisms. *Br J Med Biol Res* 2001; 34: 1227-1235.
43. Herrera JA, Arévalo-Herrera M, Shahabuddin AK, Ersheng G, Herrera S, García RG, et al. Calcium and conjugated linoleic acid reduces pregnancy-induced hypertension and decreases intracellular calcium in lymphocytes. *Am J Hypertens* 2006; 19: 381-387.
44. Herrera JA, Shahabuddin AK, Ersheng G, Wei Y, García RG, López-Jaramillo P. Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91: 221-227.
45. Herrera JA, Chaudhuri G, López-Jaramillo P. Is infection a major risk factor for preeclampsia? *Med Hypotheses* 2001; 57: 393-397.
46. López-Jaramillo P, Narváez M, Weigel RM, Yepes R. Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 648-655.
47. López-Jaramillo P, Narváez M, Felix C, López A. Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension. *Lancet* 1990; 335: 293.
48. López-Jaramillo P. Prevention of preeclampsia with calcium supplementation and its relation with the L-arginine: nitric oxide pathway. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 731-41.
49. Sierra-Laguado J, García RG, Celedón J, Arenas-Mantilla M, Pradilla LP, Camacho PA, López-Jaramillo P. Determination of insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) and its relation with the risk of developing pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2006. In Press.
50. Serrano NC, Casas JP, Díaz LA, Páez C, Mesa CM, Cifuentes R, et al. Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia: a multicenter case-control study. *Hypertension* 2004; 44: 702-707.
51. Maas R, Boger RH, Schwedhelm E, Casas JP, López-Jaramillo P, Serrano N, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in Colombian women with pre-eclampsia. *JAMA* 2004; 291: 823-824.
52. López-Jaramillo P, Narváez M, Calle A, Rivera J, Jácome P, Ruano C, et al. Cyclic guanosine 3',5' monophosphate concentrations in preeclampsia: effects of hydralazine. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 33-38.
53. Savidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; 361: 1511-1517.
54. Pettersson A, Hedner T, Milsom I. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl arginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 808-813.