



## EDITOR INVITADO

## LA EPIDEMIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS EN LATINOAMÉRICA: CARACTERÍSTICAS DIFERENTES QUE REQUIEREN ACCIONES PARTICULARES

### EPIDEMICS OF CARDIOMETABOLIC DISEASES IN LATIN AMERICA: DIFFERENT CHARACTERISTICS THAT REQUIRE SPECIAL ACTIONS

#### *Introducción*

Latinoamérica sufre una epidemia de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2, las cuales son responsables de 46% del total de muertes reportadas (1). Esta epidemia es un fenómeno generalizado en los países en desarrollo, al punto que en 2001, 79% de todas las muertes relacionadas con enfermedades crónicas en el mundo entero, ocurrieron en esos países (2). El aumento de la expectativa de vida en los países latinoamericanos, que se logró gracias a la eficacia de programas preventivos como el Programa Ampliado de Inmunizaciones, es una de las razones que influyen en la epidemia en cuestión. Así por ejemplo, en Colombia la expectativa de vida en promedio en los dos géneros, aumentó de 55 años en 1955 a 72,2 años en 2005; es decir, un incremento de 20 años en tan solo un período de 50 años (3). Pero además, el acelerado proceso de urbanización que experimentan los países latinoamericanos, junto con la implementación generalizada en todas las clases sociales de los estilos de vida occidental, dieron origen a un aumento en la prevalencia de sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (3, 4).

Los cambios en los hábitos nutricionales y en la actividad física son las características más notables en relación con la acelerada transición económica que sufren los países en desarrollo en los últimos años, la cual originó a una migración masiva del campo a la ciudad (5). A esa transición económica se sumaron en algunos países Latinoamericanos, como es el caso de Colombia, situaciones de orden público que llevaron a desplazamientos masivos de campesinos a los centros urbanos (6). La urbanización determina un cambio en la dieta; se pasa de una alimentación rica en fibra vegetal en el medio rural, a una dieta rica en harinas procesadas y en bebidas azucaradas (3, 4, 7). Si bien estos cambios son notables, lo son mucho más aquellos que se relacionan con el gasto energético que atañe a las actividades cotidianas, debido a la mecanización de las mismas en el medio urbano, pero en especial por la mecanización de las actividades recreativas, sobre todo en los niños, quienes sustituyen los juegos tradicionales de mucha actividad física y con gran gasto energético, por los sedentarios frente al televisor y a los aparatos de juegos electrónicos (4, 8). Ya no se ven niños en las tranquilas calles de las ciudades latinoamericanas jugando al fútbol con pelotas de trapo. Ahora juegan al fútbol sentados frente al juego electrónico, al computador o al televisor (8). Estos cambios que obedecen a la urbanización, probablemente son los motivos por los cuales el sobrepeso y la obesidad se convirtieron en el más importante problema de salud pública en los adultos

Correspondencia: Patricio López-Jaramillo, MD. PhD. Instituto de Investigaciones. Calle 155 A No. 23-58, Urbanización El Bosque, Floridablanca, Santander, Colombia. Teléfono: 57 7 6399292 Ext.: 331. Correo electrónico: joselopez@fcv.org jplopezj@hotmail.com

Recibido: 11/08/08. Aprobado: 12/08/08.

latinoamericanos, pero también en los niños y adolescentes (8, 9), más aún si se consideran las observaciones que nos llevaron a proponer que esta población presenta mayor susceptibilidad para desarrollar resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado, a menores niveles de obesidad abdominal que los reportados en los países desarrollados (3, 4).

Existen varias evidencias que dan soporte a esta propuesta; por ejemplo, los resultados de la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en los Estados Unidos, demostraron mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de grupos minoritarios hispanos en relación con los blancos caucásicos, lo cual indica que la población pediátrica hispana en Estados Unidos tiene, por motivos no definidos en la encuesta, mayor predisposición para desarrollar mayor adiposidad corporal y obesidad (10). Nosotros interpretamos estos resultados con base en la hipótesis del «fenotipo ahorrador» (11), la cual propone que cuando la nutrición fetal es pobre por la mala nutrición materna, existe una respuesta adaptativa del feto en desarrollo, la cual permite el crecimiento de ciertos órganos claves en detrimento de otros, situación que lleva a un metabolismo post natal alterado. Según esta propuesta, el mecanismo adaptativo fetal está diseñado para aumentar la posibilidad de sobrevivencia post natal bajo condiciones crónicas de mala nutrición similares a las intrauterinas. En verdad, al momento se ha demostrado que la mala nutrición materna y la desnutrición fetal intrauterina, dan como resultado una pérdida de unidades estructurales como nefronas, cardiomiocitos y células beta pancreáticas durante el desarrollo del sistema orgánico fetal, lo que determina que al nacimiento el producto de una madre mal nutrida no sólo presenta menor peso al nacer sino también menor masa de células beta pancreáticas y menor masa renal, cardíaca y muscular (12). Estas adaptaciones a una deficiente nutrición materna durante la programación y el desarrollo fetal, pueden ser perjudiciales si en estos individuos la alimentación se vuelve abundante en el período post natal (12), propuesta que ha sido reforzada por la serie de trabajos realizados en Europa en sujetos que fueron concebidos durante el período de hambruna ocasionada por la Segunda Guerra Mundial. Así, a los 50 años de edad los sujetos concebidos y que nacieron en la época transitoria de hambruna, presentaron mayores tasas de obesidad, intolerancia a la glucosa y enfermedad arterial coronaria que los sujetos de la misma edad, género, etnia y región que no estuvieron expuestos a dicha condición (13-15).

Estas observaciones apoyan fuertemente 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 medio de los denominados mecanismos epigenéticos, los cuales alteran la conformación de la cromatina por medio de metilación o demetilación de histonas, que a su vez cambian la expresión de ciertos genes, sobre-expresándolos o silenciándolos, y determinan una mayor o menor síntesis de proteínas controladas por esos genes, lo que se conoce como epigenómica (16, 17). Además, los mecanismos que ocurren a nivel cromosómico también alteran la accesibilidad a factores de transcripción, lo que contribuye a los fenómenos epigenómicos (16, 17).

En un artículo reciente, al que referimos para una discusión más profunda (18), propusimos que estos mecanismos son los que participan en los procesos adaptativos desarrollados por el ser humano para sobrevivir, en diferentes momentos históricos, a las diferentes formas de relacionarse con el medio ambiente. Así, cuando el ser humano fue nómada, recolector de frutos, cazador y pescador, su mecanismo adaptativo fue desarrollar grandes adipocitos viscerales para almacenar la mayor cantidad de energía posible durante el período alimentario del verano y la primavera, para utilizarla durante el tiempo de invierno en el cual debía refugiarse en cuevas donde tenía poca disponibilidad de agua y alimentos. Por tanto, el mecanismo epigenético que permitió su supervivencia al hambre, a la sed y a las infecciones, fue la sobre-expresión en el adipocito visceral, de los genes que regulan la síntesis de angiotensina II y citoquinas pro inflamatorias como interleucina 6 y factor de necrosis tumoral, lo que resulta en un estado pro inflamatorio y de resistencia a la insulina, que le permitió ahorrar agua y energía, y defenderse de las infecciones.

Luego de siglos, con el desarrollo de la sociedad moderna, y en esencia después del período de industrialización y urbanización, el ser humano cambió de manera radical la forma de relación con su medio ambiente, volviéndose sedentario y ciudadano, y desarrolló sistemas eficientes para la producción de alimentos y la fácil adecuación a los cambios climáticos. En la época actual el ser humano se enfrenta a

una vida sedentaria con sobre-oferta de bebidas azucaradas y comida rica en grasas saturadas, que lo condujeron a la acumulación excesiva de energía en el tejido adiposo, y a un estado de inflamación de bajo grado y de resistencia a la insulina, mecanismos que llevan al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y aterosclerosis, enfermedades que lo están matando. Por tanto, para sobrevivir a esta nueva relación con su medio ambiente, debe desarrollar mecanismos de adaptación epigenéticos y epigenómicos. Con base en la reciente descripción del denominado obeso metabólicamente sano, es decir del individuo del primer mundo que por varias generaciones ha estado expuesto a los excesos de la vida moderna, y quien a pesar de la excesiva acumulación de grasa visceral, no presenta resistencia a la insulina ni inflamación de bajo grado y su riesgo de diabetes y de enfermedades cardiovasculares no es elevado, hemos propuesto que éste ha desarrollado un sistema de sobre-expresión del gen que controla la síntesis de adiponectina en el adipocito visceral, hormona que tiene características anti-inflamatorias y que sensibiliza al músculo y al tejido graso a la acción de la insulina, y que además tiene efectos anorexígenos (18). Al contrario, el ser humano del tercer mundo, particularmente el latinoamericano que está en proceso de engordar debido a la rápida urbanización y occidentalización de su estilo de vida, cambios experimentados apenas en los últimos años, es más reactivo a presentar resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado, situación que se traduce en la epidemia de enfermedades cardio-metabólicas que se observa en estos países (18).

Al momento, un creciente cuerpo de evidencias da soporte a nuestra propuesta de que además de la herencia del «genotipo ahorrador», los individuos con síndrome metabólico en Latinoamérica sufren una «programación epigenética» alterada durante el desarrollo fetal/post natal por causa de una nutrición materna inadecuada, caso que se evidencia en la vida post natal y que expone al sujeto a excesos nutricionales, y a los disturbios metabólicos característicos del síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina y la inflamación de bajo grado (18). Estos individuos experimentan, además, «efectos transgeneracionales» a causa de la herencia que reciben por los cambios epigenéticos que en primer lugar experimentan sus padres y abuelos, o ambos (17).

Estas observaciones pueden explicar por qué en los países en desarrollo en donde existe una alta frecuencia de desnutrición materno-fetal y/o restricción del crecimiento placentario y de la función de la placenta por la alta incidencia de enfermedades como la pre-eclampsia (19), existen adaptaciones epigenéticas que aumentan la posibilidad de la sobrevivencia fetal, pero que en el futuro pueden contribuir a la clara asociación entre desnutrición intrauterina y mayor riesgo de hipertensión arterial, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares en la vida adulta, ya que, como se discutió, la imposición agresiva del estilo de vida occidental en los países en desarrollo, contribuye a una alta ingestión de alimentos hipercalóricos, de grasa animal y vegetal y de azúcares refinados (16, 17).

El impacto de esta transición nutricional y de los cambios en el estilo de vida en el riesgo de infarto agudo del miocardio en América Latina, se demostró recientemente en el estudio mundial de factores de riesgo para infarto agudo del miocardio conocido como INTERHEART (20, 21), mediante la identificación de los factores de riesgo que se asocian con la presentación de un primer infarto agudo del miocardio y la determinación del riesgo poblacional atribuible. A pesar de que los nueve factores de riesgo que se identificaron (alteraciones en el perfil lipídico, tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad abdominal, estrés psico-social, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, inactividad física, inadecuado consumo de frutas y vegetales, menor consumo de bebidas alcohólicas) explican más del 90% del riesgo poblacional atribuible tanto para hombres como para mujeres en el mundo entero, existió una diferencia importante en los países sudamericanos incluidos (Chile, Colombia, Brasil y Argentina), en donde ese riesgo poblacional atribuible para obesidad abdominal fue el más importante (48,5%), cifra mucho mayor a la que se observó en el resto del mundo (30,2%). Además, en un estudio poblacional similar realizado en Costa Rica (22), el riesgo poblacional atribuible para infarto agudo del miocardio en 889 individuos que no tenían historia de diabetes mellitus tipo 2 y que no recibieron fármacos, la obesidad abdominal fue el factor de riesgo más relevante (riesgo poblacional atribuible de 29,3%), sobre todo en las mujeres (riesgo poblacional atribuible de 35%). Estos resultados destacan la importancia que tiene la obesidad abdominal en la población latinoamericana como principal factor de riesgo para infarto agudo del miocardio, lo cual es muy preocupante de frente a la epidemia de sobrepeso y obesidad que experimentan estos países (9).

## Mayor sensibilidad para presentar inflamación de bajo grado y resistencia a la insulina en Latinoamérica

Recientemente (23), en una muestra representativa de los niños escolares de Bucaramanga, se seleccionaron 325 escolares (edad promedio 10 años), en quienes se demostró la existencia de una correlación positiva entre índice de masa corporal, presión arterial sistólica y proteína C-reactiva, lo que confirma en niños esta correlación que previamente se demostró en adultos colombianos (3), y refuerza la propuesta de una interrelación entre el contenido de adipocitos viscerales y el aumento de las concentraciones plasmáticas de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva.

Varios estudios evaluaron las concentraciones de proteína C reactiva en escolares de países desarrollados (24-29). Cook y colaboradores (27) midieron las concentraciones de proteína C reactiva en una muestra representativa de la población de Inglaterra y Gales que incluyó 699 niños de 10 a 11 años de edad. Allí se observó que las concentraciones séricas de proteína C reactiva se correlacionaron de manera positiva con índice de masa corporal, frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, fibrinógeno y HDL, pero no con otras fracciones de lípidos. Como dato curioso, se constató que un pequeño número de niños originarios del sudeste asiático, presentaron valores de proteína C reactiva 2,04 veces superiores a los que se encontraron en los niños caucásicos de la misma edad, género e índice ponderal (95% intervalo de confianza (IC) 1,23-3,36).

De otra parte, Ford (24) analizó los resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de los Estados Unidos (NHANES, 1999-2000), en la 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 índice de masa corporal es el mejor predictor de los niveles plasmáticos de proteína C reactiva. En este 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 mayor concentración de proteína C reactiva en los niños de origen mexicano-americano (valores geométricos de 0,60 y 0,76 mg/L,  $p = 0,023$  y  $0,015$ ) en comparación con los niños americanos de origen caucásico (valores geométricos de 0,35 y 0,39 mg/L). En Colombia, encontramos una significativa correlación positiva entre el índice de masa corporal y la proteína C reactiva y, en consecuencia, valores más altos de proteína C reactiva entre los niños y las niñas en el tercil superior del índice de masa corporal. Es importante señalar que las concentraciones de proteína C reactiva que hallamos en el segundo tercil de índice de masa corporal de ambos géneros en nuestra población, fueron tan altas como las que reportaron para niños americanos y europeos de origen caucásico, de edad similar, que presentaban sobrepeso y obesidad (28, 29).

A pesar de las posibles diferencias de carácter metodológico en la cuantificación de la proteína C reactiva entre los diferentes estudios, pero con base en los datos de nuestro estudio en niños, así como en los resultados de estudios previos realizados en nuestra población adulta (30-32), es posible proponer que la población pediátrica latinoamericana y los niños de Asia Meridional, comparten una predisposición a presentar mayor respuesta inflamatoria a menores niveles de adiposidad que los que se reportan para poblaciones caucásicas. Esta predisposición regional también la demostraron otros autores en adultos latinoamericanos, quienes son más propensos a desarrollar resistencia a la insulina, inflamación de bajo grado y mayor riesgo cardiovascular con menores niveles de perímetro abdominal que lo descrito en la población caucásica (33, 34).

En el estudio en niños realizado en Colombia, las concentraciones de proteína C reactiva fueron 25% más altas en las niñas que en los niños; sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística. En adultos, varios estudios reportan que los niveles de proteína C reactiva son más elevados en las mujeres y que las correlaciones entre el índice de masa corporal y los niveles de proteína C reactiva, son más fuertes en comparación con los hombres (34, 35). Ford (24), además, realizó observaciones similares en adolescentes norteamericanos. Así, en la NHANES 1999-2000, se informó que en las mujeres de edades entre 16 a 19 años se tuvieron mayores concentraciones de proteína C reactiva que en los hombres del mismo grupo de edad. Por otra parte, en una muestra representativa de los jóvenes en la provincia de Quebec, Canadá, Lambert y colaboradores (35) encontraron que las concentraciones de proteína C reactiva fueron superiores en las mujeres con edades de 9 a 16 años que en los varones de la misma edad.

Estas variaciones en los niveles de proteína C reactiva asociados al índice de masa corporal y al género entre los diferentes grupos étnicos, y entre sujetos de una misma etnia pero que viven en países con diferente tiempo de exposición a los estilos de vida occidental y a marcadas diferencias socio-económicas, dan soporte a nuestra hipótesis de que algunas poblaciones y algunas clases sociales pueden tener una predisposición especial para desarrollar resistencia a la insulina, inflamación de bajo grado y mayor riesgo cardiovascular, lo cual puede tener importantes implicaciones no sólo en los criterios diagnósticos utilizados para definir entidades como el síndrome metabólico y la pre-diabetes, sino también en las conductas de prevención y en la eficacia y en el costo-beneficio de intervenciones terapéuticas (3, 18).

De hecho, recientemente (36) realizamos un análisis de los resultados reportados en tres importantes estudios dirigidos a determinar la eficacia de los cambios terapéuticos de los hábitos de vida y del uso de metformina en la prevención de la progresión a diabetes mellitus tipo 2 en sujetos con glucemia en ayunas alterada o con respuesta glucémica a las dos horas alterada a la sobrecarga de glucosa (pre-diabetes) en tres poblaciones con diferencias étnicas y socio-económicas.

El Estudio Finlandés de Prevención de la Diabetes (DPS) (37), el Programa de Prevención de Diabetes (DPP) en Estados Unidos (38) y el Programa de Prevención de la Diabetes en India (IDPP; 39) fueron ensayos controlados, aleatorizados, en pacientes con intolerancia a la sobrecarga de glucosa, que se efectuaron con el fin de determinar si la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 podría ser modificada por intervenciones en los estilos de vida o por intervenciones farmacológicas.

El DPS incluyó 522 participantes, con el grupo de intervención ( $n = 257$ ) que recibió asesoramiento nutricional individualizado encaminado a reducir el peso, la ingestión total de grasa y de grasa saturada, y aumentar el consumo de fibra vegetal y la actividad física. La duración media del seguimiento fue de 3,2 años.

El DPP fue un estudio con un gran número de pacientes norteamericanos ( $n = 3234$ ), doble ciego, controlado con placebo cuya duración promedio de seguimiento fue de 2,8 años.

El IDPP no fue un estudio ciego controlado con placebo. Sin embargo, los investigadores principales fueron cegados a los resultados. La media de seguimiento fue de 30 meses. El DPP incluyó 1.082 personas al grupo placebo, 1.073 en el grupo que recibió metformina y 1.079 individuos en quienes se realizó un estricto control de los cambios en el estilo de vida. El IDPP incluyó 136 individuos que continuaron con las indicaciones normales que otorga el sistema de Salud Pública de la India a los pacientes con intolerancia a la glucosa, 133 fueron incluidos en el grupo con control estricto de cambios de estilo de vida y 133 fueron tratados con metformina. El promedio de edad de los pre-diabéticos finlandeses fue 55 años, de los norteamericanos 50 años, y de los hindúes 45 años. Los finlandeses tuvieron un índice de masa corporal promedio de 31 con un promedio de perímetro abdominal de 101 cm, glucosa en ayunas promedio de 110 mg/dL, que a las dos horas post-carga subió a 159 mg/dL. De otra parte, los norteamericanos tuvieron un índice de masa corporal promedio de 34, con un promedio de perímetro abdominal de 105 cm, glucosa en ayunas promedio de 106 mg/dL que a las dos horas post carga subió a 165 mg/dL. Y, finalmente, los hindúes tuvieron un índice de masa corporal promedio de 25 con un promedio de perímetro abdominal de 90 cm, glucosa en ayunas promedio de 98 mg/dL, que a las dos horas post carga subió a 153 mg/dL. Es decir, los hindúes bajo los criterios diagnósticos obtenidos de estudios realizados en el primer mundo, son totalmente normales, a no ser por la respuesta aumentada de la glucemia a la sobrecarga con glucosa.

Las claras diferencias en la edad, la antropometría y en los niveles de glucosa en ayunas de los pacientes pre-diabéticos en los tres estudios, también se evidenciaron en la tasa de progresión de intolerancia a la glucosa a la presencia de diabetes mellitus franca, la cual fue muy elevada en los sujetos hindúes aparentemente normales, mas jóvenes y con menos adiposidad, como lo demuestra una incidencia acumulada de diabetes de 55% en tres años (18,3% anual), cifra que fue significativamente más alta que la de los finlandeses (6% anual) y los norteamericanos (11% anual). Es importante señalar que la metformina en dosis más bajas (500 mg/día) fue más eficaz en la reducción de la tasa de progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes en la población de hindúes que en la población norteamericana, en la cual la dosis utilizada fue de 1.700 mg/día. Así, la reducción absoluta de nuevos

casos de diabetes en el IDPP fue de 14,5%, cifra que duplica la del DPP (7,2%). Esta dramática diferencia también se refleja en el menor número necesario de individuos a ser tratados para evitar un nuevo caso de diabetes, que fue de 6,9 en el IDPP, mientras que en el DPP fue de 13,9.

Este análisis demuestra que no es posible utilizar los mismos indicadores para definir riesgo y beneficio entre poblaciones con diferencias étnicas, socio-económicas y de tiempo de adaptación a las condiciones de vida de excesos de la denominada vida occidental, situación crucial para la toma de decisiones de políticas de Salud Pública con relación a programas preventivos y curativos.

Además, de cara a la creciente prevalencia de morbi-mortalidad por complicaciones micro y macro vasculares que presentan los pacientes diabéticos, y que significa enormes costos sociales y económicos a los Sistemas de Salud por la alta mortalidad cardio-cerebro-reno-vascular, procedimientos de diálisis renal, amputaciones de miembros, etc., y dados los decepcionantes resultados que se obtuvieron de ensayos clínicos que estudiaron el efecto de intervenciones agresivas e intensivas para un control metabólico adecuado y reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos, creemos que es imprescindible una apropiada interpretación de los mismos bajo la óptica de las diferencias regionales (40-42). Las contradicciones que se encontraron en los resultados de estos estudios clínicos podrían, de alguna manera, explicarse por el hecho que en los análisis no se han considerado las implicaciones que podrían tener en los resultados el origen étnico o la región, no geográfica pero sí socio-económica, en donde fueron reclutados los pacientes, en una situación semejante a la recientemente (43) demostrada por nuestro equipo con relación a la oportunidad del inicio del control intensivo de los trastornos metabólicos de la diabetes, puesto que es su tiempo de duración el que determina una alteración irreversible de la vía L-arginina-óxido nítrico a nivel de los tejidos vascular y nervioso periférico.

Por tanto, es imperiosa la consideración del dónde, es decir en qué país se realiza la intervención; el quién, es decir cuáles son las características étnicas y socio-económicas de los pacientes en quienes se realiza la intervención, y el cuando comenzar las acciones preventivas de los eventos vasculares. Además, las acciones preventivas y correctivas deben tener un enfoque global, de control no sólo de la glucosa sino de los demás factores de riesgo.

Las observaciones anteriores son un buen ejemplo que sustenta nuestra insistente propuesta (3, 4, 18, 19, 36) de que las diferencias socio-económicas que existen entre el primer mundo y el mundo en desarrollo, se reflejan también en diferencias epigénéticas, todavía no bien definidas, y que determinan un comportamiento biológico adaptativo diferente a la vida moderna, que probablemente se relaciona con el tiempo que determinada sociedad se encuentra sometida al estilo de vida sedentario y a la nutrición occidentalizada. Estas son razones que dan soporte a la necesidad de la realización de más investigaciones en nuestros países, bajo nuestras propias condiciones. Mientras tanto debemos ser cuidadosos y críticos en aceptar necesariamente como válidos los criterios diagnósticos, las medidas preventivas y las intervenciones terapéuticas recomendadas por los consensos de conductas que indican los organismos académicos del mundo desarrollado, consensos alcanzados con base en resultados de investigaciones realizadas en poblaciones que tienen características socio-económicas diferentes a las de los países en desarrollo.

En conclusión, el desarrollo de estudios que identifiquen el peso específico de cada uno de los factores de riesgo y que evalúen el impacto de las medidas de prevención y de intervención terapéutica bajo las propias condiciones de las poblaciones del tercer mundo, son una obligación de todos los actores involucrados con la Salud Pública, es decir Ministerios, Universidades, Sociedades Científicas e Institutos de Investigación. Por lo tanto, es fundamental para los países latinoamericanos diseñar ensayos clínicos bien estructurados y que permitan de forma estricta, evaluar la eficacia de intervenciones dirigidas a la prevención y recuperación de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas que hoy en día son los problemas de salud más importantes en estos países. Este tipo de estudios deben ser coordinados y financiados, en lo posible, por los Sistemas Nacionales de Ciencia y Tecnología y deben tener independencia de cualquier conflicto de interés comercial; así mismo, deben ser concebidos para mostrar resultados que permitan obtener un cambio positivo en la práctica médica y en las políticas de Salud Pública.

## Bibliografía

1. Murray CJL, López AD, eds. 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, Mass: Harvard School of Public Health; 1996.
2. Murray CJ, López AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436-1442.
3. López-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo VR, Lahera V. Socioeconomic pathology as a cause of regional differences in the prevalence of metabolic syndrome and pregnancy-induced hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 168-178.
4. Lopez-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. La otra guerra: destierro y despoblamiento. *Boletín COHDES*, abril de 2003.
6. República de Colombia. Ministerio de Defensa Nacional. 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>
7. Alcala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Latin America. *Nutr Rev* 2001; 59: 170-176.
8. Gómez LF, Parra DC, Lobelo F, Samper B, Moreno J, Jacoby E, Lucumí DI, Matsudo S, Borda C. Television viewing and its association with overweight in Colombian children: results from the 2005 National Nutrition Survey: A cross sectional study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2007 19; 4: 41.
9. Rueda-Clausen C, Silva F, López-Jaramillo P. Epidemic of obesity and overweight in Latin America and the Caribbean. *Int J Cardiol* 2008; 125: 111-112.
10. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1728-1732.
11. Hales C, Barker D. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetol* 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 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 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. *Diabetol* 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: 179-197
17. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome. New perspective against the epidemic. *Diabetes* 2005; 54: 1899-1906.
18. López-Jaramillo P, Silva SY, Rodríguez-Salamanca N, Durán A, Mosquera W, Castillo V. Are nutrition-induced epigenetic changes the link between socioeconomic pathology and cardiovascular diseases? *Am J Therapeut* 2008; 15: 362-372.
19. López-Jaramillo P, García R, López M. Preventing pregnancy-induced hypertension: are there regional differences for this global problem? *J Hypertens* 2005; 23: 1121-1129.
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: 937-952.
21. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Díaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S, INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007; 115: 1067-1074.
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: 1075-1081.
23. López-Jaramillo P, Herrera E, García 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: 527-532.
24. 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: 1053-1058.
25. 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: 545-552.
26. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001; 107: E13.
27. 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: 139-150.
28. Aeberli I, Molinari L, Spinaz 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: 748-755.
29. 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: 2362-2374.
30. Perez 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.
31. 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: 857-861.
32. García RG, Pérez M, Maas R, Schwedhelm E, Böger RH, López-Jaramillo P. Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Metabolic Syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 122: 176-178.
33. 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: 1542-1546.
34. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, Wiens FH, Grundy SM, de Lemos JA. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 464-469.
35. 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: 1762-1768.
36. López-Jaramillo P. Defining the research priorities to fight the burden of cardiovascular diseases in Latin America. *J Hypertens* 2008; 26.

37. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
38. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE 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.
39. 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: 289-297.
40. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
41. The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
42. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L, for the DIGAMI 2 Investigators. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 166-176.
43. García RG, López-Jaramillo P. Cardiovascular prevention in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: when to start it? *Eur Heart J* 2008.