

# EPIDEMIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN LATINOAMÉRICA

## *TYPE 2 DIABETES MELLITUS EPIDEMICS IN LATIN AMERICA*

Patricio López-Jaramillo MD, PhD<sup>1,2</sup>, Juan José Rey MD, MSc<sup>1,4</sup>  
Yudy A. Rodríguez, Bact<sup>2</sup>, José López-López, BS<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Los países latinoamericanos presentan un crecimiento acelerado de la prevalencia de DM2 por la asociación de determinados condicionantes. La cabal comprensión de estos condicionantes es fundamental para combatir la epidemia de DM2 en Latinoamérica, entendiendo que un programa eficaz de prevención de esta patología demanda un esfuerzo concertado de todos los actores de la sociedad, y no solo del equipo de salud. **Objetivos:** Con el fin de detectar algunos condicionantes que posiblemente están asociados a la epidemia de DM2 en Latinoamérica, se revisaron trabajos incluidos principalmente en la base de datos de PubMed; se incluyeron investigaciones de los últimos cinco años, realizadas en el país y la región o en países receptores de migrantes latinoamericanos. **Resultados:** La Diabetes Mellitus tipo

2 (DM2) está asociada al incremento en las tasas de obesidad y sobrepeso, producto de la rápida urbanización experimentada en los últimos años, la cual determina cambios en actividad física y hábitos dietéticos. Además, la programación fetal de hijos de madres mal nutridas durante la gestación, determina una mayor sensibilidad de estos niños con bajo peso al nacer para desarrollar resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado, especialmente cuando se ven sometidos a un medio de excesos alimentarios (a menudo de “comida chatarra”) para los cuales no estuvieron programados, lo que les lleva a presentar obesidad abdominal y mayor riesgo de DM2. **Discusión:** Los condicionantes de la presencia de DM2 en Latinoamérica se relacionan con un desarrollo socio-económico anormal, pues básicamente responden a la contradicción entre la necesidad de adaptación del feto a una alimentación materna deficiente o a una insuficiencia

<sup>1</sup> Dirección de Investigaciones, Desarrollo e Innovación Tecnológica, Fundación Oftalmológica de Santander-Clinica Carlos Ardila Lulle (FOSCAL).

<sup>2</sup> Dirección de Investigaciones, Facultad de Medicina, Universidad de Santander (UDES).

<sup>3</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB).

<sup>4</sup> Observatorio de Salud Pública de Santander. Recibido: Abril 15 de 2010. Aceptado: Octubre 21 de 2010.

placentaria producto de enfermedades como la preclampsia; y en la etapa adulta, el modo de vida urbano lleno de excesos alimentarios, con alto consumo de grasas saturadas, harinas, bebidas endulzadas y sedentarismo, condiciones que determinan resistencia a la insulina y DM2.

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus tipo 2, Latinoamérica, Programación Fetal, Prevención, Epigenética.

## ABSTRACT

**Introduction:** Certain conditioning factors have contributed to the increased prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2). In devising a strategy to control DM2 epidemics in the region, it is of paramount importance to fully understand these conditioning factors, since all actors in society have to cooperate with health teams in preventing this pathology. **Objectives:** A PubMed search of original work published mainly in last five years on the subject, was carried out. Investigators were in Colombia, the Region and in Hispanic migratory flow receptor countries as well. **Results:** DM2 is closely associated to increased rates of obesity and overweight. A large and quick flow of people moving from rural areas to large cities determine changes in dietary habits and a sedentary life style, with increased caloric intake and decreased energy-expenditure. Fetal programming in malnourished pregnant women results in low birth-weight infants prone to develop insulin resistance and low grade inflammation; this is particularly true when they are raised eating high caloric "junk" food, not suitable to their caloric-saving genes. This unfitted nutrition gives adults with abdominal obesity and increased risk of DM2. **Discussion:** Children born to undernourished mothers and/or with placental insufficiency due to pre-eclampsia are not adapted to an unexpected hypercaloric environment, when

there is an abnormal socio-economic development. Higher intakes of saturated fat, carbohydrate-containing food, and glucose-rich beverages together with a sedentary life style are conditioning factors to the increased prevalence of insulin-resistance and DM2 in Latin America.

**Key words:** Type 2 Diabetes Mellitus, Latin America, Fetal programming, Preventive measures, Epigenetics

## INTRODUCCIÓN

Se estima que alrededor de 250 millones de personas viven actualmente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y se espera que este número se incremente aproximadamente a 380 millones en el año 2025. La DM2 se ha convertido en la principal causa de enfermedad y muerte temprana en la mayoría de los países del mundo, principalmente por aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares. Así, en el año 2005 se estimó que 1.1 millones de personas en todo el mundo murieron directamente por causa de la DM2. Esta cifra puede ser mucho mayor si consideramos que un alto número de fallecimientos fueron registrados como muerte cardíaca o falla renal, situaciones en las cuales la DM2 contribuye de forma sustancial para el desenlace fatal de estas enfermedades. Se estima que cada año las causas de muerte relacionadas con la DM2 ocasionan 3.8 millones de muertes, lo que equivale a una muerte cada 10 segundos. Desde el punto de vista económico, el tratamiento de la DM2 y de sus complicaciones en el mundo entero costó alrededor de 232 billones de dólares durante el año 2007, y se estima que para el año 2025 subirá a más de 302 billones de dólares. Se ha estimado que el mercado global del tratamiento de la DM2 es de alrededor de 26.3 billones de dólares para el año 2009 y se espera que aumente a más de 34.5 billones de dólares para el año 2013

(1,2). En verdad, la DM2 es actualmente no solo un serio problema de salud pública, sino también un enorme problema económico que puede ser especialmente devastador para países de economías débiles como los Latinoamericanos. Una cabal comprensión de las causas y los mecanismos involucrados en esta epidemia de DM2 es fundamental para implementar medidas preventivas y terapéuticas eficientes y eficaces, que soporten un adecuado análisis costo – beneficio. Además, solo con un adecuado entendimiento de los factores medioambientales que participan del riesgo para desarrollar DM2 podremos demostrar la necesidad de que todos los actores sociales participen en un esfuerzo concertado con el sector salud en programas preventivos, de información, educación y comunicación.

En el presente artículo revisamos los diferentes condicionantes que determina el riesgo para desarrollar DM2 y que ocurren desde la vida intrauterina de un individuo, en muchos de los cuales se da la contradicción de haber sido programados para una realidad diferente a la que les está tocando vivir, dado los acelerados procesos sociales y económicos ocasionados por la globalización de los estilos de vida occidental, los cuales incluyen una desordenada urbanización que concentra en pocas ciudades a millones de individuos, los cuales sufren de carencias sanitarias como agua potable y eliminación de excrementos, y sin embargo ya tienen fácil acceso a hábitos y prácticas impuestas por la “vida moderna”: tabaquismo, sedentarismo, alcoholismo, violencia, estrés psicosocial, drogadicción, dieta rica en harinas, grasa saturadas y bebidas azucaradas. Nosotros hemos denominado a esta situación como “patología socio – económica” la cual propone que el síndrome metabólico (SM), la DM2 y las enfermedades cardiovasculares (ECV) no son sino la respuesta biológica normal del ser humano a un desarrollo socio-económico anormal (3,4).

## PREVALENCIA DE DM2 EN LATINOAMÉRICA

Se estima que en Latinoamérica el número de diabéticos tipo 2 en el año 2000 fue de 35 millones y que esta cifra subirá a 64 millones en el año 2025, aumento que estará presente en todas las edades, pero principalmente en el grupo de 45 a 64 años de edad, en la cual la prevalencia de DM2 será el doble de la que se observará en los individuos de 20-44 años y en los mayores de 65 años (1). La carga económica que estas cifras representarán para el sistema de salud de los países latinoamericanos será enorme en consideración de las mayores tasas de hospitalización y de cuidados médicos que tienen los pacientes con DM2 por la mayor incidencia de ECV, ceguera, insuficiencia renal y amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (2). Sin embargo de la gravedad del problema, al momento la mayoría de los países latinoamericanos no han desarrollado Sistemas de Vigilancia Epidemiológica para la DM2 en la población adulta. Aun más, las cifras anteriores de prevalencia son estimadas, pues en la mayoría de los países de la región no existen datos de prevalencia de DM2 obtenidos de estudios poblacionales bien diseñados. Las informaciones sobre la prevalencia de DM2 derivan de encuestas realizadas en forma esporádica y no con base en programas planificados de detección de la enfermedad. Varias de las encuestas han sido realizadas en regiones o ciudades específicas, pocas tienen carácter nacional y son muy pocos los estudios que se realizaron con una muestra bien calculada y con poder estadístico suficiente.

La prevalencia de DM2 reportada en algunos de los países latinoamericanos varía entre 5-12%, cifras, insistimos, obtenidas bajo condiciones metodológicas no adecuadas, pero que tienen el valor de dar una aproximación a la magnitud del problema.

En Colombia, la reciente encuesta nacional de salud (ENS) 2007 (5), realizada a nivel nacional en

una muestra representativa de la población colombiana demostró que la prevalencia de diabetes en la población comprendida entre los 18 y 69 años fue de apenas 2.6%, siendo mayor en los hombres (3.2%) que en las mujeres (2.1%). Cuando se analizó por grupos etarios, la prevalencia fue incrementándose progresivamente de 0.9% en el grupo de 18 a 29 años a 6.5 % en el grupo de 60 a 69 años. Estas cifras de prevalencia fueron bajas comparadas con las reportadas en una serie de estudios locales en diferentes departamentos del país (6-8), situación que llamo a una revisión de las posibles causas de la baja prevalencia encontradas en la ENS 2007. Una de las posibles razones es de tipo metodológica ya que las determinaciones de glucosa fueron realizadas en sangre capilar (glucometría capilar), cuya utilidad para el diagnóstico de DM2 no está totalmente establecida (9-11). Sin embargo, la ENS 2007 demostró que la prevalencia de individuos que presentaron valores de glicemia capilar entre 100 y 125 mg/dl y que fueron calificados como pre-diabéticos fue del 9 %, cifra cercana a las obtenidas en estudios locales o departamentales, en los cuales se determinó la glucosa en ayunas en sangre venosa (6-8). Esta situación llevó que las Sociedades Colombianas de Medicina Interna y de Cardiología, la Federación Colombiana de Diabetes y el Colegio Panamericano del Endotelio, propongan la realización del Estudio Colombiano para la Prevención de la Diabetes Mellitus tipo 2 (ECOPRED2), en el cual se establece la utilización de métodos apropiados para la determinación de glucosa en ayunas, y el uso de los criterios diagnósticos de DM2 aceptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## **NUTRICIÓN MATERNA Y RIESGO DE DM2 EN EL PRODUCTO**

Observaciones realizadas hace algún tiempo (12) demostraron la existencia de una relación in-

versa entre peso al nacer y la mayor susceptibilidad para desarrollar hipertensión arterial, morbilidad cardiovascular, resistencia a la insulina, obesidad y DM2 en la vida adulta. Estas observaciones llevaron a la hipótesis del “fenotipo ahorrador” la cual propone que los ajustes metabólicos que el feto debe realizar de frente a las malas condiciones nutricionales de la madre llevan a limitar su crecimiento somático buscando salvaguardar el desarrollo cerebral, lo que se traduce en bajo peso al nacer y mayor riesgo de enfermedades cardio-metabólicas (ECM) en el futuro (13). En los países latinoamericanos el bajo peso al nacer para la edad gestacional es un importante problema de salud pública, cuyo origen está asociado principalmente con la malnutrición materna, con alteraciones en la función placentaria debido a infecciones y a preeclampsia (14,15). En los sectores sociales empobrecidos de nuestro medio rural o de los suburbios o tugurios de las grandes ciudades latinoamericanas, es común que el recién nacido tenga bajo peso para la edad gestacional (14). Estos individuos expuestos posteriormente en su etapa adulta a la “vida moderna” tienen mayor susceptibilidad para presentar DM2 y ECM (16). Hace más de dos décadas Hales y cols. (12,13) reportaron que aquellos hombres británicos que presentaron pesos al nacer menores de 2500 gramos tuvieron siete veces más riesgo de ser intolerantes a la glucosa o presentar DM2 en relación a los individuos cuyos pesos al nacer fueron mayores de 4300 gramos. A esta temprana observación se han sumado una serie de trabajos posteriores realizados en diferentes países en los que se demostró que existe una interrelación entre peso al nacer y la presencia de SM (obesidad abdominal, hipertensión arterial, prediabetes, HDL bajo y triglicéridos altos). Así, en aquellos hombres que tuvieron los menores pesos al nacer se incrementó el riesgo de SM hasta en 18 veces, en relación a aquellos que tuvieron mayor peso al nacer (16). En nuestra propuesta, la combinación de bajo peso al nacer y

obesidad abdominal en la vida adulta es la causa de la mayor sensibilidad que presenta la población latinoamericana para desarrollar resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado, eventos que están determinando la epidemia actual de DM2 y ECV en los países subdesarrollados (14,15).

## **GENÉTICA, MEDIO AMBIENTE Y PLASTICIDAD EN EL DESARROLLO FETAL**

Existen tres factores claves involucrados en la sensibilidad que un determinado fenotipo tiene a presentar una específica enfermedad. La relación de estos tres factores claves influye en el fenotipo del adulto, el cual incluye la susceptibilidad para presentar determinadas enfermedades (17). Nosotros hemos propuesto que en Latinoamérica son los factores medioambientales y socio-económicos los principales determinantes del fenotipo a través de la programación de la plasticidad en el desarrollo fetal, y que estos factores epigenéticos se imponen a la carga genética (18). Si bien existen varios estudios demostrando una asociación entre ciertos locus genéticos que influyen en la variabilidad interindividual en la susceptibilidad para presentar ciertas enfermedades, los efectos de la mayoría de alelos son débiles predictores de la presencia de enfermedades específicas (19). Sin embargo, existen múltiples estudios demostrando que diferentes grupos étnicos que viven en las mismas aéreas geográficas y que comparten similares riesgos medioambientales, tienen diferentes perfiles de marcadores de enfermedades y diferente prevalencia de las mismas, situación fuertemente sugestiva de una causa genética que explique la diferente susceptibilidad para desarrollar enfermedades específicas (20-22). A pesar de estas observaciones, solo con algunas notables excepciones (23), la mayoría de estudios no han podido demostrar la presencia de alelos ancestrales específicos que puedan explicar patologías

particulares (24,25). De frente a esta contradicción es necesario estudiar otras posibles explicaciones para las diferencias interindividuales, interétnicas y entre clases sociales existentes en el riesgo de desarrollar enfermedades como la DM2. Nosotros proponemos que es el tiempo durante el cual un individuo está expuesto a los excesos del estilo de vida occidental, el factor que determina la mayor o menor susceptibilidad para desarrollar las ECM (3, 14,15). Así, los emigrantes mexicanos a los Estados Unidos y sus hijos estadounidenses de primera generación tienen mayor riesgo para desarrollar obesidad y DM2 (26,27), asociado también a mayores niveles de marcadores inflamatorios a iguales índices de masa corporal y edad (28). En soporte a esta propuesta, esta la bien conocida capacidad que tienen los organismos vivos para responder a las señales externas ajustando su fenotipo durante su desarrollo orgánico para adaptarse a un nuevo medio ambiente, mecanismo denominado como plasticidad en el desarrollo (29). Varios artículos recientes (30,31) han profundizado en la revisión de la evidencia que demuestra como los factores medioambientales durante la etapa inicial de la vida de los mamíferos pueden llevar a cambios adaptativos integrados, que se relacionan anticipadamente al medio ambiente que se supone tendrá ese ser en desarrollo en su vida de adulto. Sin embargo, estos mecanismos adaptativos anticipados pueden aumentar el riesgo de que el individuo presente enfermedades, si el medio ambiente en el que teóricamente tenía que vivir el adulto cambia abruptamente, lo que ocasiona una contradicción entre la programación adaptativa y las nuevas circunstancias en las que tienen que vivir el sujeto de adulto. Una población a estudiar es la de los indígenas ecuatorianos (una etnia homogénea) nacidos en precarias condiciones en los páramos andinos (3 mil metros sobre el nivel del mar), que crecieron con limitaciones nutricionales durante su infancia y que repentinamente se vieron obligados a migrar a España, en busca de mejores condiciones

de vida y se enfrentan actualmente al sedentarismo y a los excesos nutricionales de la vida moderna, en un medioambiente diferente.

En el ser humano la plasticidad durante el desarrollo fetal puede ser un factor que determinó una mayor susceptibilidad para enfermedades como la DM2, plasticidad que puede explicarse, al menos parcialmente, por alteraciones mediadas en la expresión de los genes (epigenética).

### **MECANISMOS EPIGENÉTICOS INVOLUCRADOS EN LA PLASTICIDAD DURANTE EL DESARROLLO FETAL: POSIBLES EFECTOS EN LA SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR DM2.**

El término epigenética hace relación a los mecanismos moleculares que establecen y mantienen patrones mitóticamente establecidos de expresión genética, pero que no altera la secuencia genómica del DNA (32). Los mecanismos epigenéticos permiten a los organismos en desarrollo producir fenotipos estables y diferentes a partir del mismo genotipo. Referimos revisiones recientes sobre el tema (33,34) para una mayor información sobre las modificaciones epigenéticas en la cromatina, las cuales incluyen:

1. Metilación del residuo de citosina en los di nucleótidos CpG del DNA.
2. Modificaciones covalentes (metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinización) de histonas, las proteínas que empaquetan el DNA dentro de la cromatina.
3. Las actividades de RNAs no codificados en la regulación de genes y en la organización de la cromatina.

Estas modificaciones epigenéticas cambian la capacidad de unión de los factores de transcripción

ya sean activadores o represores, y de los promotores genéticos específicos; también pueden alterar la conformación de la cromatina a gran escala, y la función de la misma, lo que resulta en modificaciones de la expresión genética, la cual se traduce en último término en la sobre expresión o en el silenciamiento de la síntesis de proteínas (epigenómica).

En términos generales se acepta que los mecanismos de metilación del DNA están silenciando la expresión genética a largo plazo, mientras que la modificación en las histonas tienen un efecto de corto alcance y son flexivas en su acción promotora o silenciadora; sin embargo, en la mayoría de los casos existe un entrecruce importante de estos diferentes mecanismos (35-40).

### **INFLUENCIA MEDIOAMBIENTAL EN LAS MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS**

Un creciente cuerpo de evidencias sugiere que cambios en el epigenoma causados por factores medioambientales que se presenta temprano en el desarrollo, se asocian con una aumentada susceptibilidad a la presencia de enfermedades metabólicas en la vida adulta. La mayoría de evidencias se han obtenido de modelos animales y de estudios en células cultivadas (34-43). Los modelos animales que estudian los orígenes de las enfermedades en la plasticidad durante el desarrollo orgánico, buscan mimetizar las patologías humanas alterando la nutrición materna (ingesta de proteína o energía) durante la gestación y la lactancia, alterando la perfusión placentaria, o por la administración de glucocorticoides a la madre. Se observan como desenlaces los efectos en los diferentes sistemas y órganos de los animales recién nacidos.

En ratas se demostró que si la dieta es insuficiente en proteínas durante la gestación, los productos desarrollan en la vida adulta hipertensión y disfunción endotelial, alteraciones que se

acompañan por cambios metabólicos asociados a sobre expresión genética de los receptores activados del proliferador del perosixoma (PPAR) alfa y de los receptores para glucocorticoides a nivel hepático, los cuales se relacionan con cambios epigenéticos que facilitan la trascrición de estos receptores y que incluyen modificaciones en la histona, hipometilación del promotor y expresión reducida de Dnmt1 (38). En un modelo similar de rata con desnutrición proteica durante la gestación se demostró una aumentada expresión del receptor 1 de angiotensina II (AT1) en la glándula adrenal de los productos a la semana de vida, alteración que se asocio con hipometilación del promotor proximal del gen que codifica dicho receptor (39). Se ha demostrado también que la insuficiencia placentaria ocasiona aumentada expresión del factor p53 en los riñones del producto, situación que se asocia a reducida metilación del promotor, la que se manifiesta por aumentada apoptosis renal y menor número de glomérulos (40). Una situación similar ha sido descrita a nivel hepático (41). El modelo de insuficiencia placentaria también ha sido utilizado experimentalmente en roedores para demostrar que los productos desarrollan disfunción de la célula beta pancreática y DM2 en la vida adulta (42,43). La lesión molecular asociada a esta alteración es la baja expresión del factor de trascrición específico del páncreas, el cual es codificado por Pdx1 (42,43). La modificación neonatal de la histona, la cual es reversible, ocasiona reducción de la expresión de Pdx1, lo cual en el animal adulto que desarrolla DM2 se acompaña por alteraciones del CpG en el promotor del Pdx1, lo que ocasiona silenciamiento permanentemente del gen (42). Además, las modificaciones en la histona pueden ser responsables por una expresión disminuida del transportador de glucosa 4 (GLUT4), alteración que se relaciona con intolerancia a la glucosa en los neonatos de ratas embarazadas que recibieron apenas el 50% de su ingesta diaria

normal, cambios que persistieron durante la vida adulta (42). Estos cambios fueron interpretados como siendo adaptativos en respuesta a la desnutrición materna. En corderos se demostró que le restricción en el periodo periconcepcional de la ingesta de folato, vitamina B12 y de metionina lleva a importantes cambios en el epigenoma fetal y en los animales recién nacidos, los cuales a pesar de presentar pesos similares a los de los animales control, desarrollaron obesidad, resistencia a la insulina e hipertensión arterial cuando alcanzaron su vida adulta (43). Es bien conocido que en el ser humano los niveles séricos de folato durante el embarazo se correlacionan positivamente con el contenido de adipositos del recién nacido y con resistencia a la insulina, tan temprano como a los 6 años de edad, mientras que los niveles séricos de vitamina B12 se correlacionan negativamente con resistencia a la insulina, y se conoce además, que el mayor grado de resistencia a la insulina se presenta en los niños cuyas madres tuvieron durante el embarazo un exceso en el consumo de folato pero una deficiente ingesta de vitamina B12 (44). Se ha demostrado también que en animales diabéticos existe una disminuida metilación de la histona H3, modificación que representa un marcador de represión de trascrición, junto con aumentada expresión de genes pro inflamatorios (45,46). Los resultados revisados anteriormente en animales de experimentación, demuestran la importante influencia que tiene la nutrición materna durante el periodo de gestación, sobre la función metabólica de los productos cuando alcanzan la vida adulta.

En humanos, la población más utilizada para estudiar esta relación ha sido aquella expuesta al conocido como el "Invierno de Hambre Holandés", periodo en el cual durante la segunda guerra mundial la población holandesa tuvo un periodo de hambruna. Aquellos individuos cuyas madres

estuvieron expuestas a la restricción alimentaria durante el periodo peri concepcional, o en el primer trimestre de la gestación, no presentaron pesos al nacer menores que los individuos cuyas madres en ese periodo no tuvieron problemas de alimentos; sin embargo, estos individuos presentaron en la vida adulta una mayor prevalencia de obesidad y enfermedad arterial coronaria. Los individuos cuyas madres estuvieron expuestas a la carencia de alimentos en etapas más tardías del embarazo, tuvieron menor peso al nacer y experimentaron mayor prevalencia en la vida adulta de resistencia a la insulina, hipertensión arterial y DM2 (47-49). Interesantemente, los individuos cuyas madres estuvieron expuestas a la carencia de alimentos al ser estudiados cuando alcanzaron los 60 años de edad, tuvieron una disminuida metilación específica de los dinucleótidos CpG en el gen impresor para el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 2 (IGF2), resultado que sugiere fuertemente que el estado nutricional en etapas tempranas de la vida puede causar cambios permanentes en el epigenoma humano (50).

## HERENCIA DE LOS MARCADORES EPIGENÉTICOS

Cambios en el epigenoma durante el desarrollo orgánico pueden ser heredados por las subsecuentes generaciones. Estudios experimentales han demostrado que intervenciones nutricionales y hormonales en animales gestantes resultan en cambios epigenéticos y fenotípicos que persisten al menos en las próximas dos generaciones (51-53). Al momento no está claro si esta herencia representa una verdadera transmisión generacional, o si es un simple cambio en la célula germinal de la primera generación que fue expuesta a los cambios nutricionales o endocrinos en útero. El concepto de la herencia transgeneracional de las modificaciones epigenéticas ocasionadas por

las condiciones medio ambientales permanece controversial. Algunos datos epidemiológicos en humanos demuestran la existencia de una herencia no genómica en el riesgo de presentar una determinada enfermedad, como es el caso del invierno del hambre holandés (54). Sin embargo, todavía es limitado el conocimiento sobre el papel que tienen en este proceso los factores epigenéticos, ya que existen serias limitaciones metodológicas para establecer en un individuo o en una sociedad, cuales son las contribuciones específicas del genoma y cuales las de la epigenómica. Sin embargo de estas limitaciones, esta es una línea de investigación de gran trascendencia para la Salud Pública, especialmente de aquellos países como los Latinoamericanos que se encuentran en pleno proceso de transición de sus estilos de vida, lo que determina un acelerado proceso de cambio de la desnutrición al sobrepeso y a la obesidad (55), por lo que es necesario profundizar el estudio de esta relación, para determinar los mecanismos por los cuales la información epigenética sobrevive a la reprogramación que ocurre durante la embriogénesis y la gametogénesis.

## ¿ES LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LA INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO LA RESPUESTA EPIGENÉTICA A LA OBESIDAD ABDOMINAL?

Nosotros proponemos que la obesidad abdominal es clave en el proceso de adaptación a la contradicción entre la programación fetal y los nuevos estilos de vida en Latinoamérica (14, 15, 18). La relación entre obesidad e incidencia de ECM fue establecida por el Estudio de Framingham que demostró que la obesidad es un factor independiente que predice ECM en ambos sexos (56). Esta relación fue más evidente en estudios posteriores (57) y el estudio IDEA (58) realizado en 63 países y que incluyó 170.000 individuos que asistían a

servicios de atención primaria, demostró que por un aumento de 14 cm en el perímetro abdominal en los hombres y de 14.9 cm en las mujeres, aumenta la posibilidad de presentar ECM en 21-40%. El Panel III de Tratamiento del Adulto del Programa Nacional de Educación en Colesterol (ATP III), reconoció al sobrepeso y a la obesidad como uno de los principales factores de riesgo para ECM, destacando que la obesidad abdominal está más fuertemente correlacionada que el índice de masa corporal (59). La Federación Internacional de Diabetes (IDF) determinó que la obesidad abdominal es un componente obligatorio para el diagnóstico de SM, el cual está estrechamente vinculado al desarrollo de ECM (60). Además, la IDF propuso utilizar diferentes puntos de corte de perímetro abdominal de acuerdo a etnias, regiones o países, para establecer el diagnóstico de obesidad abdominal (61). En Latinoamérica, nosotros demostramos que el criterio para diagnosticar SM de la IDF utilizando el punto de corte de perímetro abdominal de 90 cms. para hombres y 80 cms. para mujeres es más útil que el del ATP III (102 cms. en hombres y 88 cms. en mujeres) para identificar individuos sin eventos cardio-vasculares pero en alto riesgo para desarrollar ECM (62). Además, en este estudio que incluyó más de 500 individuos con antecedentes de un infarto agudo de miocardio o accidente cerebro-vascular, se demostró que dos de cada tres de estos sujetos tenían SM, independientemente de cual de los dos criterios diagnósticos fueron utilizados, lo que destaca la importancia de las diferencias regionales para el diagnóstico de SM en etapas en las cuales todavía se pueden aplicar medidas preventivas. Es también conocido que las poblaciones de países subdesarrollados, entre estos los latinoamericanos, tienen más riesgo de desarrollar ECM a menores niveles de perímetro abdominal (63-65). En hombres jóvenes de Colombia y Ecuador (66,67) demostramos que el mejor punto de corte de perímetro abdominal para identificar hombres en riesgo de ECM es el de 90 cms.

La circunferencia abdominal es un parámetro fácil y económico para evaluar el contenido de grasa visceral, que es la mayor fuente de citoquinas pro inflamatorias, las cuales se encuentran elevadas en sujetos con sobrepeso y obesidad (68-71). Se ha propuesto que la inflamación sistémica producida por el tejido adiposo visceral participa en todas las etapas del desarrollo de las ECM (72,73). Así, al momento sabemos que la Proteína C Reactiva (PCR), producida en el hígado en respuesta al estímulo de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF alfa) y Interleuquina 6 (IL6), está aumentada en sujetos con eventos coronarios múltiples y que es un fuerte predictor independiente de un nuevo evento isquémico coronario (74). En la población latinoamericana demostramos que PCR es un factor de riesgo independiente para hipertensión arterial esencial (75) y para preeclampsia (76,77). Además, reportamos que las concentraciones de PCR están aumentadas en sujetos dislipidémicos con SM (78). En estos pacientes el perímetro abdominal se asoció a un aumento en los valores de índice de resistencia a la insulina determinado por el HOMA índice (78). Interesante es la observación de que, y a pesar de las eventuales diferencias que pueden existir en las técnicas para cuantificar PCR, las concentraciones fueron más altas en la población Latinoamericana, que aquellas reportadas en las poblaciones caucásicas de los países desarrollados, lo que sugiere que nuestra población, por alguna causa no bien determinada, presenta una mayor sensibilidad para desarrollar inflamación sistémica de bajo grado y resistencia a la insulina a menores niveles de adiposidad visceral (79,80). Estas observaciones pueden ser importantes a la luz de los resultados del estudio INTERHEART (81,82) que identificó los factores de riesgo asociados a la presencia de un primer infarto agudo de miocardio y determinó el riesgo poblacional atribuible (RPA) a cada uno de los factores. Los 9 factores de riesgo modificables identificados en este estudio, que incluyó más de 20.000 indivi-

duos reclutados en diferentes regiones del mundo, fueron alteraciones en el perfil lipídico, tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad abdominal, estrés psico-social, diabetes, sedentarismo, insuficiente ingesta de frutas y verduras y consumo de alcohol, el cual fue protector. La presencia de estos factores explicó más del 90% del RPA, tanto en hombres como en mujeres, en todas las regiones del mundo, lo que es alentador pues significa que el IAM puede ser prevenible si se controlan esos 9 factores de riesgo. Destacamos que en este estudio que incluyo a Chile, Colombia, Argentina y Brasil, y a diferencia del resto del mundo, la obesidad abdominal fue el RPA mas importante con 48.5%, mientras en el resto de países el RPA para obesidad abdominal fue de apenas 30.2%. Además, en otro estudio poblacional realizado en Costa Rica (83), el RPA para un infarto agudo de miocardio en 889 pacientes no diabéticos que no recibían ningún medicamento, la obesidad abdominal fue el factor de riesgo más importante con un valor de RPA de 29.3%, especialmente en mujeres en quienes alcanzo una cifra de 35%. Estos resultados demuestran la importancia que en nuestra población tiene la obesidad abdominal en el desarrollo de resistencia a la insulina, inflamación de bajo grado y alta incidencias de DM2 y ECV, al punto de ser el factor de riesgo más importante para la presentación de un infarto agudo de miocardio.

## **APORTES TRASLACIONALES DE LA EPIGENÉTICA A LA PREVENCIÓN DE LA DM2**

A diferencia de la poca información útil para la práctica clínica obtenida de los estudios de genómica para predecir e identificar individuos en riesgo de presentar DM2 (84,85), el apareamiento de marcadores epigenéticos como los patrones de metilación en promotores genéticos específicos, si pueden ser útiles en la identificación de suje-

tos y poblaciones con aumentada sensibilidad a presentar DM2 en la vida adulta a causa de factores adversos en la nutrición intrauterina (86). La identificación de estas poblaciones o individuos, puede ser de gran utilidad para el desarrollo de programas preventivos de DM2, ya sea a través de modificaciones en los estilos de vida o a través de intervenciones nutricionales o farmacológicas activas (87-89). Las consecuencias fenotípicas y epigenéticas del retardo de crecimiento intrauterino en el desarrollo pancreático y el riesgo de presentar DM2 en la vida adulta, podría ser revertidas por intervenciones farmacológicas que modifiquen las alteraciones epigenéticas, así por ejemplo, con medicamentos de uso oncológico como el inhibidor de la deacetilasa de histonas (89).

En conclusión el proceso de transición de individuos nacidos de madres mal nutridas con bajo peso y que en la vida adulta se exponen en hábitos de vida que le conducen a obesidad abdominal, parece ser el determinante de la epidemia de diabetes que se presenta actualmente en los países latinoamericanos. La comprensión de estos procesos a través de investigaciones epidemiológicas, clínicas y básicas, debe ser una prioridad en nuestra región, y de cuyos resultados dependerán la implementación de programas preventivos eficaces y eficientes que tomen en consideren las diferencias regionales dependientes de mecanismos epigenéticos.

## **REFERENCIAS**

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9):1414-31.
2. Hogan P, Dall T, Nikolow P. Economic costs of diabetes in the USA in 2002. *Diabetes Care* 2003; 26(3):917-32.
3. Lopez-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo VR, Lahera V. Socioeconomical pathology as determinant of regional differences in the prevalence of metabolic

- syndrome and pregnancy-induced hypertension. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(2):168-78.
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):1-6.
  5. Ministerio de la Protección Social. República de Colombia. Encuesta Nacional de Salud 2007. Hallado en: [www.minproteccion-social.gov.co/](http://www.minproteccion-social.gov.co/), 14 de febrero del 2010.
  6. Manzur F, Alvear C, Alayón A. Caracterización fenotípica y metabólica del síndrome metabólico en Cartagena de Indias. *Rev Colomb Cardiol* 2008; 15(3): 97-101.
  7. Sánchez F, Jaramillo N, Vanegas A, Echeverría JG, León AC, Echeverría E, et al. Prevalencia y comportamiento de los factores de riesgo del síndrome metabólico según los diferentes intervalos de edad, en una población femenina del área de influencia de la Clínica de Las Américas, en Medellín-Colombia. *Rev Colomb Cardiol* 2008; 15(3):102-10.
  8. Lombo B, Villalobos C, Tique C, Satizabal C, Franco C. Prevalencia del síndrome metabólico entre los pacientes que asisten al servicio de la clínica de hipertensión de la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Rev Colomb Cardiol* 2006; 12(6):472-8.
  9. Boyd R, Leigh B, Stuart P. Capillary versus venous bedside blood glucose estimations. *Emerg Med J.* 2005; 22(3):177-9.
  10. Sikaris K. The Correlation of Hemoglobin A1c to Blood Glucose. *J Diabetes Sci Technol.* 2009; 3(3):429-38.
  11. Kruijshoop M, Feskens EJ, Blaak EE, de Bruin TW. Validation of capillary glucose measurements to detect glucose intolerance or type 2 diabetes mellitus in the general population. *Clin Chim Acta.* 2004; 341(1-2):33-40.
  12. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303(6809):1019-22.
  13. Hales CN & Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35(7):595-601.
  14. Lopez-Jaramillo P. Defining the research priorities to fight the burden of cardiovascular diseases in Latin America. *J Hypertens* 2008; 26(9):1886-9.
  15. Lopez-Jaramillo P. Cardiometabolic disease in Latin America: The role of fetal programming in response to maternal malnutrition. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(6):670-6
  16. Barker DJ, Hales CN, FaU CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36(1):62-7
  17. Kuzawa. C. W. Evolution, developmental plasticity and metabolic disease: In *Evolution, Health and Disease* (Eds. Stearns, S. C. and Koella. J. C.). Oxford University Press, Oxford. 2007 pp 253-264.
  18. 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 Ther* 2008; 15(4):362-72.
  19. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447(7145): 661-78.
  20. Whincup PH, Gilg JA, Papacosta O, Seymour C, Miller GJ, Alberti KG, et al. Early evidence of ethnic differences in cardiovascular risk: cross sectional comparison of British South Asian and white children. *BMJ* 2002; 324(7338):635.
  21. McKeigue PM. Metabolic consequences of obesity and body fat pattern: lessons from migrant studies. *Ciba Found. Symp.* 1996; 201: 54-64.
  22. Whincup PH, Nightingale CM, Owen CG, Rudnicka AR, Gibb I, McKay CM, et al. Early Emergence of Ethnic Differences in Type 2 Diabetes Precursors in the UK: The Child Heart and Health Study in England (CHASE Study). *PLoS Med.* 2010; 7(4): e1000263.
  23. Dhandapany PS, Sadayappan S, Xue Y, Powell GT, Rani DS, Nallari P, et al. A common MYBPC3 (cardiac myosin binding protein C) variant associated with cardiomyopathies in South Asia. *Nat Genet.* 2009; 41(2):187-91.
  24. West-Eberhard MJ. *Developmental Plasticity and Evolution* (Oxford University Press, New York, 2003).
  25. Gluckman PD, Hanson MA and Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol.* 2007; 19(1):1-19.
  26. Link CL, McKinlay JB. Disparities in the prevalence of diabetes: is it race/ethnicity or socioeconomic status? Results from the Boston Area Community Health (BACH) survey. *Ethn Dis.* 2009;19(3):288-92.
  27. Beard HA, Al Ghatrif M, Samper-Ternent R, Gerst K, Markides KS. Trends in diabetes prevalence and diabetes-related complications in older Mexican Americans from 1993-1994 to 2004-2005. *Diabetes Care.* 2009; 32(12): 2212-7.
  28. Lopez-Jaramillo P, Garcia G, Camacho P.A, Herrera E, Castillo V. Interrelationship between body mass index, C-reactive protein and blood pressure in a Hispanic pediatric population. *Am J Hypertens* 2008; 21(5): 527-32

29. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell* 2007; 128(4):635-8.
30. Weber M, Hellmann I, Stadler MB, Ramos L, Pääbo S, Rebhan M, et al. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. *Nat. Genet.* 2007;39(4):457-66.
31. Meissner A, Mikkelsen TS, Gu H, Wernig M, Hanna J, Sivachenko A, et al. Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells. *Nature* 2008; 454(7205):766-70.
32. Nightingale KP, O'Neill LP, Turner BM. Histone modifications: signalling receptors and potential elements of a heritable epigenetic code. *Curr Opin Genet Dev.* 2006; 16(2):125-36.
33. Amaral PP, Mattick JS. Noncoding RNA in development. *Mamm Genome.* 2008;19(7-8):454-92.
34. Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature* 2007; 447(7143):425-32.
35. Ng RK, Dean W, Dawson C, Lucifero D, Madeja Z, Reik W. et al. Epigenetic restriction of embryonic cell lineage fate by methylation of Elf5. *Nat Cell Biol* 2008;10(11):1280-90.
36. Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest.* 2008;118(6):2316-24.
37. Lal G, Zhang N, van der Touw W, Ding Y, Ju W, Bottinger EP, et al. Epigenetic regulation of Foxp3 expression in regulatory T cells by DNA methylation. *J Immunol.* 2009;182(1):259-73.
38. Lillycrop KA, Slater-Jefferies JL, Hanson MA, Godfrey KM, Jackson AA, Burdge GC, et al. Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and changes in histone modifications. *Br J Nutr.* 2007; 97(6):1064-73.
39. Bogdarina I, Welham S, King PJ, Burns SP, Clark AJ. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res.* 2007;100(4):520-6.
40. Pham TD, MacLennan NK, Chiu CT, Laksana GS, Hsu JL, Lane RH. Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 285(5): R962-70.
41. Fu Q, McKnight RA, Yu X, Wang L, Callaway CW, Lane RH, et al. Uteroplacental insufficiency induces site-specific changes in histone H3 covalent modification and affects DNA-histone H3 positioning in day 0 IUGR rat liver. *Physiol Genomics.* 2004; 20(1):108-116.
42. Raychaudhuri N, Raychaudhuri S, Thamocharan M, Devaskar SU. Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring. *J Biol Chem.* 2008;283(20):13611-26.
43. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2007; 104(49):19351-6.
44. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum H, Rao S, Fisher DJ, et al. Vitamin B and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune maternal nutrition study. *Diabetologia.* 2008; 51(1):29-38.
45. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Poci A, Jones PL, Roeder RG et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med.* 2008;205(10):2409-17.
46. Villeneuve LM, Reddy MA, Lanting LL, Wang M, Meng L, Natarajan R, et al. Epigenetic histone H3 lysine 9 methylation in metabolic memory and inflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells in diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(26):9047-52.
47. Ravelli AC, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 years in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(5):811-6.
48. 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(2):322-7.
49. 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(4):637-43.
50. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(44):17046-9.
51. Drake AJ, Walker BR, Seckl JR. Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; 288(1): R34-R38.
52. Burdge GC, Slater-Jefferies J, Torrens C, Phillips ES, Hanson MA, Lillycrop KA, et al. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F generation induces

- altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *Br J Nutr.* 2007; 97(3):435-9.
53. Jimenez-Chillaron JC, Isganaitis E, Charalambous M, Gesta S, Pentinat-Pelegrin T, Faucette RR, et al. Intergenerational transmission of glucose intolerance and obesity by In útero undernutrition in mice. *Diabetes.* 2009; 58(2): 460-8.
  54. Painter RC, Osmond C, Gluckman P, Hanson M, Phillips DI, Roseboom TJ, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG* 115(10):1243-9.
  55. Rueda-Clausen C, Silva F, Lopez-Jaramillo P. Epidemic of obesity and overweight in Latin America and the Caribbean. *Int J Cardiol* 2008; 125(1):111-2.
  56. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983; 67(5): 968-77.
  57. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005; 366(9497):1640-9.
  58. CNW Group. First Large Scale International Primary Care Study Confirms a High Waist Circumference is Independently Associated with Cardiovascular Disease. Available at: <http://www.newswire.ca/en/info/about.cgi>. Accessed January 16, 2010.
  59. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on (Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)) *JAMA.* 2001; 285(19):2486-97.
  60. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN, et al. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care.* 2006; 29(2):404-9.
  61. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366(9491):1059-62.
  62. López-Jaramillo P, Rueda-Clausen CF, Silva FA. The utility of different definitions of metabolic syndrome in Andean population. *Int J Cardiol.* 2007; 116(3):421-2.
  63. Misra A, Vikram NK, Gupta R, et al. Waist circumference cut off points and action levels for Asian Indians for identification of abdominal obesity. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30 (1):106-111.
  64. Velasquez-Melendez G, Kac G, Valente JG, Tavares R, Silva CQ, Garcia ES, et al. Evaluation of waist circumference to predict general obesity and arterial hypertension in women in Greater Metropolitan Belo Horizonte, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2002; 18(3):765-71.
  65. Berber A, Gómez-Santos R, Fanghanel G, Sánchez-Reyes L, et al. Anthropometric indexes in the prediction of type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in a Mexican population, *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25(12):1794-9.
  66. 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(5):328-35.
  67. García RG, Cifuentes AE, Caballero RS, Sanchez L, López-Jaramillo P, et al. A proposal for an appropriate central obesity diagnosis in Latin American population. *Int J Cardiol.* 2006; 110(2):263-4.
  68. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab.* 2000; 11(8):327-32.
  69. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004; 145(5):2273-82.
  70. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by gluco-corticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (3):847-850.
  71. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007; 56(4):1010-3.
  72. Accini L, Sotomayor A, Trujillo F, Barrera JG, Bautista L, López-Jaramillo P. Colombian Study to Assess the Use of Noninvasive Determination of Endothelium-Mediated Vasodilatation (CANDEV). Normal Values and Factors Associated. *Endothelium.* 2007; 8(2):157-66.
  73. Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340(2):115-26.
  74. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR, et al. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation.* 2001; 103(25):3062-8.
  75. Bautista LE, Lopez-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(5):857-61.
  76. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women

- with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001; 75(3):243-9.
77. García RG, Celedón J, Sierra-Laguado J, Alarcon MA, Luengas C, Silva F, et al. Raised C reactive protein and impaired flow-mediated vasodilation precede the development of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2007; 20(1):98-103.
78. 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(2):176-8.
79. Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, Prewitt TE, Cooper RS. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in white, black and hispanic americans. *Ann Epidemiol.* 2000; 10(5):263-70.
80. Chambers JC, Eda S, Bassett P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation.* 2001; 104(2):145-50.
81. 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(9438):937-52.
82. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTER- HEART Latin American study. *Circulation.* 2007;115(9):1067-74.
83. 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(9):1075-81.
84. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359(21):2208-19.
85. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T et al. Clinical risk factors, DNA variants and the development of type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008; 359(21):2220-32.
86. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC, et al. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr.* 2005; 135(6):1382-6.
87. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology.* 2005;146(10):4211-6.
88. Lawlor DA, Smith GD, O'Callaghan, Alati R, Mamun AA, Williams GM, Me al. Epidemiologic evidence for the fetal overnutrition hypothesis: findings from the mater-university study of pregnancy and its outcomes. *Am J Epidemiol.* 2007;165(4):418-24.
89. Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG, Rached MT, Mirza S. Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity. *Int J Obes (Lond.).* 2008;32(9):13