

Influencia de los Nutrientes Sobre la Función Endotelial

Patricio López-Jaramillo^{1,2}, Elizabeth Herrera Anaya¹ y Lilibeth Cuello Ramírez¹

En los últimos años se ha demostrado el papel esencial que cumple el endotelio en la adecuada función del sistema cardiovascular. Al momento esta claro que la disfunción endotelial es la vía final común de las enfermedades cardiovasculares y que la alteración de la función endotelial es provocada por la presencia de conocidos factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes. En este contexto los hábitos nutricionales y el consumo alimenticio tienen un protagonismo fundamental, habiéndose demostrado que la excesiva ingesta de grasas y glucosa produce una alteración aguda de la vasodilatación mediada por flujo, el método no invasivo para evaluar la función endotelial. Además, la obesidad es el principal factor que conduce a disfunción endotelial en la población colombiana. En la presente revisión se discute en detalle los mecanismos que explican la estrecha relación entre nutrición y función endotelial. *Salud UIS 2002; 34: 58-66*

Palabras clave: Endotelio, Nutrición, Enfermedades cardiovasculares, Lípidos, Glucosa

The vascular endothelium plays a critical role in the cardiovascular system. Actually, it is well known that an alteration in the function of the endothelium is the common final pathway for the cardiovascular diseases. The classic and emergent cardiovascular risk factors produces endothelial dysfunction. In this context, the nutritional behavior and the nutrient intake have a crucial role. It has been demonstrated that the intake of fat and glucose produces an acute alteration of the flow mediate vasodilation, the non invasive method to evaluate the endothelial function. Moreover, in colombian population, obesity is the mayor risk factor for endothelial dysfunction. In this article we discuss the mechanism why the nutrition affects the endothelial function. *Salud UIS 2002; 34: 58-66*

Key words: Endothelium, Nutrition, Cardiovascular disease, Lipids, Glucose

INTRODUCCIÓN

La explosión de Enfermedades Cardiovasculares (ECV) en el tercer mundo se aprecia por el hecho de que para 1990 estos países aportaron más muertos por esas enfermedades que el mundo desarrollado,^{1,2} estimándose que en los países industrializados ocurrieron 5.3 millones de muertes atribuibles a ECV, mientras que en los países subdesarrollados estas muertes estuvieron en un rango de 8 a 9 millones; es decir hubo un exceso relativo de un 70 %.³

Para el mismo año (1990) los países subdesarrollados contribuyeron con el 68 % de las muertes totales debidas a enfermedades no comunicables y con el 63% de la mortalidad mundial debida a ECV. Además, en nuestro caso el problema se vuelve más grave al afectar a un grupo más joven. Así, para 1990 en los países desarrollados los fallecimientos por ECV en personas de

menos de 70 años fueron 26.5 %, mientras que en el tercer mundo fue 46.7 %. La contribución de los países subdesarrollados en términos de incapacidad, ajustada por años de vida perdida, fue 2.8 veces mayor que la de los países desarrollados.¹

El análisis de las cifras por país, tomamos a manera de ejemplo Colombia y Ecuador, confirma los datos analizados globalmente que demuestran la existencia de un comportamiento epidémico de las ECV. Así, en Colombia la tasa de mortalidad debido a ECV aumentó de 63.7/100 mil en 1960 a 130.5/100 mil habitantes en 1991.⁴ Un análisis más actual⁵ demostró que la mortalidad por Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) en individuos comprendidos entre 20 y 84 años de edad aumentó de 75.9/100 mil habitantes en el período 1980-1984 a 97.3/100 mil habitantes en el período 1990-1996, es decir hubo un aumento correspondiente a 2.4% por año. El riesgo acumulado de muerte isquémica aumentó de 16.3% a 19.9%, aumento del cual solo 30% puede ser atribuido al envejecimiento poblacional.⁵ En verdad, la mayor expectativa de vida en la población colombiana, debido especialmente a la disminución en la mortalidad por deficiencias nutricionales y enfermedades infecto-contagiosas controlables por programas masivos de inmunizaciones, puede estar influyendo en el comportamiento de las tasas de EAC, así como también

¹Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander

²Fundación Cardiovascular-ICIB, Bucaramanga, Colombia

Correspondencia: Dr. Patricio López-Jaramillo: Calle 15^a No 23-58. Teléfono: 6399292 ext. 331. Fax : 392744; A.A. 384 Bucaramanga. E-mail: ibiomed@bmanga.cetcol.net.co jplopezj@hotmail.com

Recibido Abril 11-2002, Aceptado Junio 11-2002

los rápidos cambios en hábitos nutricionales y el aumento de otros factores de riesgo cardiovascular.⁶ Llama la atención la alta prevalencia de sedentarismo, obesidad, hipertensión arterial e hipercolesterolemia que se observa en toda la población colombiana, sean hombres o mujeres, o que vivan en las ciudades o en el campo.⁷

LA TRANSICIÓN NUTRICIONAL

Una revisión reciente⁸ destaca el creciente consumo de grasa en los países pobres, debido especialmente a la mayor disponibilidad y a los menores precios de aceites y grasas de origen vegetal. Así por ejemplo, en China se observó un aumento en el número de personas de clases sociales acomodadas que consumen un alto nivel de grasa (> de 30% en la dieta) de 22.8% en 1989 a 66.6% en 1993. Lo mismo ocurrió entre las clases pobres y medias que pasaron de 19% a 51%.⁹ En Ecuador se dio el mismo proceso observándose que del período 1964-1966 al período 1993-1995 ocurrió un aumento de 58.6% en el consumo diario promedio de grasa en la población general, y que la disponibilidad de alimentos ricos en grasas aumentaron notoriamente, mientras que la de frutas, vegetales y tubérculos disminuyó sensiblemente.¹⁰ Recientemente en Colombia, Bautista y cols.¹¹ encontraron que 32.5% de la ingesta diaria de calorías provenía de ácidos grasos lo que probablemente se relaciona con la creciente prevalencia de dislipidemia y obesidad encontrada en esta población. Pacheco¹² atribuye los cambios nutricionales a la agresiva campaña publicitaria para introducir el consumo de “comida chatarra” de preparación rápida y de fritura profunda. La globalización de la producción y mercadeo de alimentos ricos en grasas y energía, pero pobres en fibra vegetal y micronutrientes, está contribuyendo a los cambios de los hábitos nutricionales asociados con la epidemia de ECV.¹³

Gran importancia tiene también en nuestros países la reportada asociación inversa entre tamaño al nacer y ECV.¹⁴ La hipótesis del “origen fetal” de la ECV plantea que la malnutrición intrauterina, especialmente ocasionada por una mala nutrición materna, lleva no solo a bajo crecimiento intrauterino, bajo peso, baja talla y bajo perímetro cefálico al nacer, sino también a una serie de adaptaciones metabólicas que se desarrollan en el feto para permitirle sobrevivir. Esta “programación adaptativa”, fundamental para la viabilidad del feto, sería la responsable de la mayor tendencia de estos sujetos a desarrollar intolerancia a la glucosa, hipertensión, dislipidemia y ECV en la vida adulta, pues la respuesta extrauterina es inapropiada cuando cambian las condiciones nutricionales y medio ambientales.¹⁵⁻¹⁸

Si consideramos que en años pasados en los países subdesarrollados nacieron cientos de miles de niños malnutridos y si la hipótesis del origen fetal es cierta, es de esperarse que este grupo está en alto riesgo para manifestar ECV.

FUNCIONES DEL ENDOTELIO

El endotelio cumple sus funciones a través de la síntesis y liberación de sustancias paracrinas y autocrinas entre las que se destacan las prostaglandinas, específicamente la prostaciclina, el óxido nítrico (NO), el Factor Hiperpolarizante Derivado del Endotelio (EDHF) y las endotelinas.¹⁹⁻²¹ Estos comunicadores están relacionados con las funciones constitutivas del endotelio, las que pueden resumirse en cuatro grandes actividades:²²⁻²⁷

- Actuar como una barrera macromolecular
- Regular la función del músculo liso manteniendo el tono vascular y la presión arterial
- Actuar como un órgano antiaterogénico y antitrombótico

VASODILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO: MÉTODO NO INVASIVO PARA ESTUDIAR LA FUNCIÓN ENDOTELIAL

En 1992 Celermajer²⁸ describió un método no invasivo para valorar la función endotelial basado en la utilización de ultrasonido de alta resolución y que evalúa la vasodilatación producida por un aumento del flujo sanguíneo (VMF) en la arteria braquial, proceso que es principalmente mediado por la liberación endotelial de NO.²⁹ La técnica comprende la visualización de la arteria braquial y la medición de su diámetro y la velocidad del flujo sanguíneo en el brazo, en una ubicación por encima de la fosa antecubital, utilizando un transductor de 7.5 MHz adherido a un equipo eco-doppler. Nosotros utilizamos un sistema de ultrasonido modo B con suficiente resolución para medir dos puntos adyacentes separados por 0.2-0.3 mm.³⁰

La VMF se ha mostrado como un método estable a lo largo del tiempo para evaluar la función endotelial;³¹ sin embargo, los valores considerados como “normales” difieren significativamente entre los diferentes estudios poblacionales realizados.³²⁻⁴¹ Así, los valores promedios reportados entre sujetos normales varía entre 7 a 15%, mientras que en sujetos con enfermedad arterial coronaria o diabetes los valores promedios del porcentaje de VMF varían entre 0 y 5%.

En nuestro medio el “Estudio Colombiano para Evaluar el Uso de la Determinación No Invasiva de la Vasodilatación Mediada por el Endotelio (CANDEV)” incluyó a 253 voluntarios sanos, normotensos, reclutados en Barranquilla, Cartagena y Bucaramanga durante un período de dos años.³⁰ Para ser considerados en el estudio los sujetos debían ser normotensos, no debían estar tomando ninguna medicación y no debían tener antecedentes de ECV. El promedio de VMF fue 11.9%; sin embargo, esta fue mayor en las mujeres (13.3%) que en los hombres (11.3%) y en los dos sexos disminuyó progresivamente con la edad. La VMF fue dependiente de la presencia de conocidos factores de riesgo para ECV; así, en los individuos sin factores de riesgo el promedio de VMF fue 13.7% y disminuyó a 7.4% en aquellos sujetos que tenían al menos uno de los factores de riesgo considerados, siendo que la obesidad, el tabaquismo, los antecedentes familiares de enfermedad arterial coronaria, la hipercolesterolemia y la diabetes, son los factores que se asocian con las mayores reducciones de VMF y por ende con disfunción endotelial.

La VMF es también un método atractivo, al ser no invasivo, para realizar estudios fisiológicos y para caracterizar el efecto que sobre la función endotelial tienen factores geográficos y demográficos.^{42,43} Así, recientemente reportamos⁴² la existencia de diferencias significativas en el porcentaje de VMF en hombres sanos, jóvenes, sin factores de riesgo cardiovascular, pertenecientes a diferentes etnias. Los voluntarios negros incluidos en el estudio tuvieron una menor respuesta vasodilatadora endotelial que la observada en los voluntarios hispanos de Barranquilla y en los voluntarios indígenas de Lima.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y OBESIDAD CENTRAL

En nuestro estudio los sujetos obesos presentaron una VMF promedio de 4.6% menor que los sujetos no obesos (IC95%: 6.50-2.71), resultado consistente con una reducción de 0.31 unidades en el porcentaje de VMF por cada kg/m² de índice de masa corporal (P=0.001). El tejido adiposo es reconocido no solo como un lugar de almacenamiento de energía, sino también como un órgano endocrino. Entre las sustancias que son producidas por los adipocitos se encuentran las citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α ⁴⁵ las cuales son liberadas a la circulación.⁴⁶ Se estima que el tejido adiposo produce aproximadamente el 30% de los niveles sistémicos de IL-6 *in vivo* en sujetos sanos. Además, por las propiedades inflamatorias de la IL-6, que incluye la estimulación de la

producción de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), la liberación de IL-6 del tejido adiposo puede llevar a los pacientes con obesidad, especialmente central, a un estado de inflamación sistémica de bajo grado, la misma que se asocia con mayor riesgo para enfermedad cardiovascular. En soporte de esta hipótesis se demostró que las personas con obesidad central, evaluada por la relación cintura/cadera, presentan mayores niveles de PCR (Razón Relativa {RR}: 1.41 [IC95%: 1.17-1.69] en hombres y RR: 1.21 [IC95%: 1.07-1.37] en mujeres), la que se mantiene luego de ajustarla por la presencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular y es independiente del Índice de Masa Corporal (IMC).⁴⁷ Yudkin y cols⁴⁸ encontraron una estrecha correlación entre las concentraciones circulantes de PCR, IL-6 y TNF- α y el IMC, relación cintura-cadera y relación subescapular-triceps, lo que demuestra que las citoquinas proinflamatorias son originadas en el tejido adiposo. También se reportó una asociación entre PCR⁴⁹ y TNF- α ⁵⁰ con el IMC y en dos estudios grandes de cohorte (MRFIT y Cardiovascular Health Study) se demostró una asociación entre PCR, obesidad y tabaquismo.^{51,52} Además, se ha observado una correlación entre las concentraciones circulantes de PCR, IL-6 y TNF- α con varios componentes de Síndrome de Resistencia a la Insulina (SRI) y una relación entre niveles de PCR y concentraciones de triglicéridos, HDL-colesterol, glucosa y diabetes.⁴⁹⁻⁵³

La relación entre concentraciones elevadas de PCR y citoquinas proinflamatorias con el SRI podría relacionarse con las acciones metabólicas de estos compuestos. Así, se conoce que el TNF- α inhibe la acción de la Lipoproteína lipasa⁵⁴ y altera la vía de señalización de la insulina al afectar la fosforilación tanto del receptor de la hormona como de su sustrato.⁵⁵

El estudio de Yudkin y cols⁴⁸ demostró también que los niveles de PCR, IL-6 y TNF- α se relacionan con una serie de indicadores bioquímicos de disfunción endotelial como trombomodulina y factor de Von Willebrand. Estos hallazgos son de gran interés si los relacionamos con las observaciones del grupo de Vallance en Londres, quienes demostraron que la infusión directa de TNF- α , IL-6 e interferón gamma altera la función del endotelio vascular hasta 24 horas luego de la infusión de las citoquinas proinflamatorias⁵⁶ y que voluntarios sanos vacunados contra *Salmonella Typhi*, que desarrollan una respuesta inflamatoria y citoquinemia, presentan alteración de la función endotelial.⁵⁷

Los resultados discutidos sugieren en su conjunto la existencia de un mecanismo biológico a través del cual la inflamación sistémica de bajo grado, consecuencia de

la obesidad central, puede ser la causa básica de la disfunción endotelial, la misma que conduciría a resistencia a la insulina y a todos los defectos metabólicos presentes en el SRI. En soporte de esta hipótesis, Schmidt y cols⁵⁸ demostraron que marcadores inflamatorios como recuento de células blancas, fibrinógeno, ácido siálico, albúmina, haptoglobina y α_1 -antitripsina se asocian de forma independiente con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad que cursa con resistencia a la insulina y disfunción endotelial. En un modelo experimental, Erlich y cols⁵⁹ observaron que la inhibición crónica de la NOS lleva a un estado de hiperinsulinemia, posiblemente como un desenlace de la resistencia a la insulina. La medición de la Circunferencia Abdominal (CA) ha sido propuesta como una medición focal de alta reproductividad para establecer obesidad abdominal y riesgo de enfermedad cardiovascular. Estudios realizados en hombres caucásicos indican que valores de CA iguales o mayores de 94 cm se asocian con la presencia de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperglicemia y menores concentraciones plasmáticas de HDL-colesterol, características todas que definen al SRI.^{60,61} Además, una alta mortalidad cardiovascular se observó en hombres que presentan una CA mayor a 102 cms en estudios de seguimiento realizados en países desarrollados.^{62,63} Sin embargo, si las conclusiones derivadas de estudios realizados en poblaciones étnicamente diferentes son válidas para los países latinoamericanos es materia de debate. Así, es bien conocido que grupos étnicos originarios de países subdesarrollados presentan una mayor prevalencia de EAC en relación con blancos caucásicos de países desarrollados, al igual que en los propios países desarrollados.^{65,66} Además, está bien demostrado que las concentraciones de insulina y PCR son mayores en poblaciones no blancas.^{66,67} Nosotros reportamos que la población andina presenta mayores niveles de PCR y citoquinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α) que los observados en regiones desarrolladas⁶⁸ y que además en nuestra población la concentración de PCR es un factor de riesgo independiente para hipertensión esencial.⁶⁹ Al momento no tenemos claro si el comportamiento de nuestra población se debe a factores genéticos o medioambientales como obesidad y procesos infecciosos-inflamatorios.⁷⁰ En este sentido recientemente⁷¹ demostramos en un grupo de militares colombianos que las características de SRI se encuentran presentes en nuestra población a menores valores de CA que aquellos reportados en estudios realizados en blancos caucásicos, y que son actualmente recomendados en las guías

internacionales.⁶⁴ Así, si se utiliza la recomendación del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de una CA mayor a 102 cm para definir el nivel al cual los hombres están en alto riesgo de eventos cardiovasculares solo 4,8 % de los 145 sujetos estudiados estaría a riesgo para presentar las características de SRI definidas en el estudio (altas concentraciones de insulina, triglicéridos, colesterol total y LDL colesterol y bajos niveles de HDL colesterol). Sin embargo, muchos de los individuos con valores menores de CA presentan estas características. Al realizar el análisis estadístico para definir el valor de CA en nuestra población que permitiera identificar individuos con las características de riesgo nos encontramos que el valor de 88 cm de CA es el punto de corte adecuado, cifra inferior a la de 94 cm que es la cifra que en blancos caucásicos define el riesgo de enfermedad cardiovascular. Si se utiliza el criterio de los caucásicos apenas 16.5% de los sujetos colombianos incluidos serían identificados como de riesgo, en cambio que con el punto de corte obtenido en la propia población se identificaría a 34.4 % de individuos quienes realmente presentaban las características de SRI y consecuentemente de riesgo cardiovascular.

Estos resultados son de gran importancia en salud pública pues permitirán incluir en nuestra población a quienes realmente necesitan programas preventivos.

ANTIOXIDANTES Y FUNCIÓN ENDOTELIAL

Uno de los hallazgos más consistentes en la investigación sobre los efectos de la dieta en la salud es que las personas que consumen grandes cantidades de frutas y vegetales tienen tasas más bajas de EAC y enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, el mecanismo de este efecto protector no está totalmente definido. Una explicación posible es el reemplazo en el consumo de grasas y colesterol por la alta ingesta de frutas y vegetales. Se propuso también la hipótesis alternativa de que el contenido de micronutrientes con propiedades antioxidantes, presentes en las frutas y vegetales, es el responsable de la baja incidencia de enfermedades cardiovasculares.⁷²

De otra parte, es conocido que la LDL oxidada altera la producción de NO por interrumpir la estimulación dependiente de la proteína G⁷³⁻⁷⁵ y también por una acción inactivadora del NO.⁷³ En consecuencia, los antioxidantes serían beneficiosos por mejorar la producción y acción del NO tanto en modelos animales como en humanos.^{76,77} Esta visión fue reforzada por los

resultados de estudios clínicos recientes demostrando que los antioxidantes mejoran la función vascular independiente de su capacidad de inhibir la oxidación de la LDL; así, en pacientes con EAC la administración de 2 g de ácido ascórbico mejora la actividad de NO luego de dos horas,⁷⁸ efecto que es atribuible, por lo rápido, a la acción barredora de O_2 antes que a la prevención de la formación de LDL oxidada. También se planteó que los antioxidantes, específicamente la vitamina E, actuarían regulando la expresión de las moléculas de adhesión de los monocitos tales como la selectina E.⁷⁹ De ahí la importancia de una dieta con adecuado contenido de vitaminas antioxidantes, la cual debe instaurarse desde etapas tempranas de la vida. Menos claro es el efecto benéfico, si alguno, del consumo farmacológico de vitaminas antioxidantes en la prevención de las ECV.

LIPEMIA POSTPRANDIAL Y FUNCIÓN ENDOTELIAL

Es bien conocido que una comida rica en grasas induce cambios en los niveles plasmáticos de glucosa, triglicéridos e insulina, sin embargo solo recientemente se han descrito los efectos de una dieta rica en grasa en la función de la pared vascular. Así, se demostró que la ingesta aguda de grasas induce una reducción consistente de la función endotelial evaluada por VMF en sujetos sanos.⁸⁰ Este efecto se relaciona con un aumento en las concentraciones plasmáticas de LDL colesterol y lipoproteínas ricas en triglicéridos.⁸¹⁻⁸³ El aumento de la lipemia postprandial parece conducir a disfunción endotelial a través del estímulo en la producción de radicales libres de oxígeno,⁸⁴ concepto que se refuerza con la observación de que la administración de vitamina C previene la disfunción endotelial postprandial.⁸⁵ Las lipoproteínas ricas en triglicéridos y las LDL inducen aumento en la producción de O_2 a través del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) ya que las oxidasas de membrana presentes en el endotelio son reguladas por la angiotensina II.⁸⁶ Parece que la forma de utilización de la grasa, especialmente de los aceites vegetales, es importante en el efecto de estos nutrientes sobre el endotelio. Así, William y cols.⁸⁷ demostraron una alteración de la función endotelial luego de una comida en la que se utilizó grasa frita, pero no cuando se utilizó aceite crudo. Estas observaciones fueron reforzadas recientemente por Raitakari y cols.,⁸⁸ las cuales son particularmente relevantes en la población Colombiana donde por razones culturales y económicas se reutilizan los aceites vegetales en frituras profundas.

CONSUMO DE GLUCOSA Y FUNCIÓN ENDOTELIAL

La diabetes mellitus es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares. En estos pacientes varios estudios han demostrado una alteración en la función endotelial.⁸⁹ Recientemente un metaanálisis que incluyó 20 estudios de sujetos no diabéticos seguidos por un tiempo prolongado, demostró que existe una relación continua y gradativa entre el incremento de la glicemia en ayunas o en la glicemia postprandial y el riesgo de eventos cardiovasculares.⁹⁰

El mecanismo por el cual la hiperglicemia postprandial promueve aterosclerosis no ha sido bien definido todavía. Sin embargo, existen evidencias de trabajos *in vitro* que sugieren que la hiperglicemia lleva a un incremento en la generación de radicales libres de oxígeno el cual, como discutimos anteriormente, lleva a disfunción endotelial.^{91,92} En humanos se ha demostrado que individuos sanos sometidos a un incremento en los niveles de glucosa plasmática por una sobrecarga de glucosa oral ocasiona una alteración aguda de la función endotelial.⁹³⁻⁹⁵ La glicemia postprandial puede causar también un incremento agudo del estrés oxidativo en sujetos con un test de tolerancia a la glucosa normal.⁹⁵ Estos resultados soportan la propuesta de que repetidos cuadros de hiperglicemia postprandial pueden estimular la aterogénesis a través de crear un desbalance en el endotelio entre NO y superóxido.

CONCLUSIONES

La sentencia popular de que el hombre es lo que come y lo que no come, tiene especial aplicación en el tema de la función endotelial y las enfermedades cardiovasculares. Una dieta balanceada en el contenido de nutrientes prooxidantes y antioxidantes permite mantener una función endotelial normal. Un exceso en el consumo de grasas y azúcares produce un efecto agudo de disfunción endotelial, situación que se agrava en casos crónicos como obesidad, dislipidemia, SRI, diabetes mellitus y ECV. La epidemia de ECV que se observa actualmente en Colombia, nos obliga a desarrollar programas educativos de hábitos nutricionales saludables.

REFERENCIAS

1. Murray CJL, López A. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269-1276

2. Reddy K, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998;97:596-601
3. Christopher P, Howson C, Reddy S, et al. eds. *Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries*. Washington, D.C. National Academy Press, 1998
4. Pabón Rodríguez A. *La mortalidad en Colombia 1953-1991*. Bogotá, Colombia: Instituto Nacional de Salud, 1993
5. 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
6. Ministerio de Salud. III Estudio Nacional de Salud Bucal y II Estudio de Factores de Riesgo de las Enfermedades Crónicas. Colombia 1999
7. López-Jaramillo P, Escudero C, Rivera J, Flores M, De Félix M, Barba L, Villacrés M. Epidemia de las Enfermedades Cardiovasculares en los Países Subdesarrollados. *Médicas UIS (Colombia)* 13:34-39;1999
8. Drewnowski A, Popkin BM. The nutrition transition: new trends in the global diet. *Nutr Rev* 1997;55:3-43
9. Lang T. The Public health impact of globalization of food trade. In: Shetty PS, McPherson K, eds. *Diet, Nutrition and Chronic Disease: Lessons From Contrasting Worlds*. Chichester, UK: Wiley; 1997:173-187
10. Moreno M. Perfil nutricional del Ecuador. CONADE/FAO Ecuador 1998
11. Bautista L, Vera LM, Otero AP. Prevalencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en derecho-habientes de ECOPEPETROL residentes en Bucaramanga, 1999. Bucaramanga (Colombia): ECOPEPETROL / Instituto Colombiano de Investigaciones Biomédicas; 2000 June (Technical report)
12. Pacheco V. Determinantes de los hábitos nutricionales en una población: elementos fisiológicos, psicológicos, ecológicos, socio-económicos y culturales para una teoría integral. *Endocrinología Ecuatoriana* 1993;2:141-159
13. López-Jaramillo P, Terán E, Esplugues JV. Impacto de los problemas nutricionales en la salud pública. Boutique Creativa Quito 1996
14. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995;311:171-174
15. Barker KJP, Martyn CN, Osmond C, Heleb CN, Fall CHD. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 1993;307:1524-1527
16. Martyn CN, Barker KJP, Jespersen S, Greenwald S, Osmond C, Berry C. Growth in utero, adult blood pressure and arterial compliance. *Br Heart J* 1995;73:116-121
17. Law CM, Siell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996;14:935-941
18. Joseph KS, Kramer MS. Review of evidence on fetal and early childhood antecedents of adult chronic disease. *Epidemiol Rev* 1996;18:158-174
19. Moncada S, López-Jaramillo P. Actividad biológica del endotelio vascular. *Investigación y Ciencia. Edición Española de Scientific American* 1991;176:60-66.
20. Moncada S, Higgs EA, Hodson HF, Knowles RG, López-Jaramillo P, McCall T, Palmer RMJ, Radomski MW, Rees DD, Schultz R: The L-arginine:Nitric Oxide pathway. *Cardiovas Pharmacol* 17:S1-S9;1991
21. Moncada S. Prostacyclin, from discovery to clinical applications. *J Pharmacol* 1998;16(Suppl I):71-88
22. Gotlib AI, Langile BL, Wong MKK, Kim DW. The structure and function of the endothelial cytoskeleton. *Lab Invest* 1991;66:123-127
23. Moncada S. Biological importance of prostacyclin. *Br J Pharmacol* 1982;76:3-31
24. Radomski M, Palmer R, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987;92:639-646.
25. López-Jaramillo P, Félix C, Calle A, et al. Agregación plaquetaria en gestantes andinas ecuatorianas con hipertensión inducida por el embarazo. *Endocrinología Ecuatoriana* 1992;1:40-43
26. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992;326:800-806
27. Esplugues JV, López-Jaramillo P. Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de las plaquetas. *Farmacología Humana* 1998;20:327-329
28. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115
29. Dakak N, Husain S, Mulcahy D, et al. Contribution of nitric oxide to reactive hyperemia. Impact of endothelial dysfunction. *Hypertension* 1998;32:9-15
30. Accini JL, Sotomayor A, Trujillo F, Barrera JG, Bautista L and López-Jaramillo P. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation (CANDEV). Normal values and factors associated. *Endothelium*; 2001;8:157-166
31. Hijmering ML, Botst ML, Stroes ESG, Morrison P, Rabelink TJ. Non-invasive evaluation of vascular function. *Eur Heart J Suppl* 1999;1:M18-M26

32. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155
33. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-1474
34. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471-476
35. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilation in healthy young adults. *N Eng J Med* 1996;334:150-154
36. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration, and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:573-579
37. Lekakis JP, Papamichael CM, Vemmos CN, Voutsas AA, Stamatelopoulos SF, Mouloupoulos SD. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:541-546
38. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama R, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent dilatation of the brachial arteries is impaired in patients with coronary spastic angina. *Am Heart J* 1997;133:263-267
39. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129:111-118
40. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999;138:731-739
41. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses. Accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247-253
42. Accini L, Sotomayor A, Trujillo F, Barrera JG, López-Jaramillo P. Endothelial function in Southamerican populations evaluated by flow mediated vasodilatation. In: Moncada S, Wiklund P, Gustafsson LE, Higgs EA. Eds. *The Biology of Nitric Oxide Part 7*, Portland Press, London 2000;286
43. Accini L, Urina-Triana M, Sotomayor A, Barrera JG, Beltrán N, López-Jaramillo P. Efecto de la altura y variables reológicas sobre el porcentaje de dilatación mediada por flujo en arteria braquial en hombres sanos. Estudio piloto. *Act Med Colomb* 2000;25:255
44. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-4200
45. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumour necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-2415
46. Kern PA, Saghizadeh Mong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-2119
47. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-2135
48. Yudkin J, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppel SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-978
49. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-1065
50. Mendall MA, Patel P, Asante M, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997;78:273-277
51. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN, for the MRFIT Research Group. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-547
52. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167-2176
53. Mohamed-Ali V, Gould MM, Gillies S, Goubet S, Yudkin JS, Haines AP. Association of proinsulin-like molecules with lipids and fibrinogen in non-diabetic subjects – evidence against a modulating role for insulin. *Diabetología* 1995;38:1110-1116

54. Kawakami M, Pekala PH, Lane MD, Cerami A. Lipoprotein lipase suppression in 3T3-11 cells by and endotoxin-induced mediator from exudate cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;82:912-916
55. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271:665-668
56. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997;96:3042-3047
57. Hingorani A, Cross J, Kharbanda RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000;102:994-999
58. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649-1652
59. Erlich Y, Rosenthal T. Chronic hypertension leads to hyperinsulinemia in Sprague-Dawley rats treated with nitric oxide synthase inhibitor. *Am J Hypertension* 1998;11:1129-1133
60. Marks CG, Habicht JP, Mueller, WH. Reliability, dependability, and precision of anthropometric measurements. The Second National Health and Nutrition Examination Survey 1976-1980. *Am J Epidemiol.* 1989;130:578-87
61. Han TS, Leer EM, Seidell JC, et al. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ.* 1995;311:1401-1405
62. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-age and older US men. *Am J Epidemiol.* 1995;141:1117-1127
63. Reeder BA, Senthilvelan A, Despres JP, et al. The association of cardiovascular disease risk factors with abdominal obesity in Canada. Canadian heart health surveys research group. *CMAJ* 1997;157:S39-S45
64. NHLBI Obesity education initiative expert panel of the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood institute, 1998
65. Balarajan R. Ethnic differences in mortality from ischemic heart disease of cerebrovascular in England and Wales. *BMJ* 1991;302:560-564
66. Hafner SM, D'Agostino R, Saeed MF, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic in african-americans and hispanics compared with non-hispanics whites. The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1996;45:742-8
67. Chambers JC, Eda S, Basse P, 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;104:145-150
68. Terán E, Escudero C, Moya W, et al. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with preclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2001;75:243-249
69. Bautista L, López-Jaramillo P, Vera LM, et al. Is C-reactive protein and independent risk factor for essential hipertensión? *J Hypertens* 2001;19:857-861.
70. López-Jaramillo P, Casas JP, Morillo CA. C-reactive protein and cardiovascular disease in Andean population. *Circulation* 2002;105:e10
71. Perez M, Casas J, P, Cubillos L, A, Serrano N, Silva F, López-Jaramillo P. Are the established cardiovascular risk factors applicable for all ethnic groups? The case of waist circumference. *Diabetes Care* Submitted.
72. Tribble DL. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E, and B-carotene. *Circulation* 1999;99:591-595
73. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992;89:10-18
74. Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990;344:160-162
75. Kugiyama K, Ohgushi M, Sugiyama S, et al. Lysophosphatidylcholine inhibits surface receptor-mediated intracellular signals in endothelial cells by a pathway involving protein kinase C activation. *Circ Res* 1992;71:1422-1428
76. Keane JF Jr, Gaziani JM, Xu A, et al. Dietary antioxidants preserve endothelium-dependent vessel relaxation in cholesterol fed rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11880-11884
77. Kinlay SK, Fang JC, Hikita H, et al. Plasma α -tocopherol and coronary endothelium-dependent vasodilator function. *Circulation* 1999;100:219-221
78. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keane JF Jr, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1107-1113
79. Faruqi R, de la Motte C, DiCorleto PE. α -tocopherol inhibits agonist induced monocytic cell adhesion to cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;94:592-600

80. Wilimink H, W, Banga J D, PhD, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type I receptor antagonism on postprandial endothelial función. *J Am Coll Cardiology* 1999;34
81. Kugiyama K, Hideki D, Motoyama T, et al. Association of remanant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. *Circulation* 1998;97:2519-26
82. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95:76-82
83. Stroes E, de Bruin T, de Valk H et al. NO activity in familial combined hyperlipidemia: Potential role of cholesterol remanants. *Cardiovasc Res* 1997; 36:445-52
84. Anderson RA, Evans LM, Elli Gr, et al. Postprandial lipaemia is associated with increased free radicals and deterioration in endothelial function in non-insulin dependent diabetes. *Eur Heart J* 1998;88:A3305
85. Plotnick GD, Corretti M, Vogel RA, Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-depент brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA* 1997;278:1682-6
86. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916-23
87. Williams MJA, Sutherland WHF, McCormick Mp, et al. Impaired endothelial function following a meal rich in used cooking fat *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1050-1055
88. Raitakari O T, MD, PhD, Lai N, et al. Enhanced peripheral vasodilatation in humans after a fatty meal. *J Am Coll Cardiology* 2000;36
89. López-Jaramillo P, López K C, Ruano Nieto C. El doble papel del óxido nítrico en la génesis y las complicaciones vasculares crónicas de la diabetes mellitus. *Endocrinología (España)* 42:58-64;1995
90. Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S, The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 20,783 individual followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-240
91. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 1997;96:25-28
92. Du X, Stocklauser-Farber K, Rosen P. Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NF-kappaB and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose: role of nitric oxide synthase?. *Free Radic Biol Med* 1999;27:752-763
93. Williams SB, goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in human in vivo. *Circulation* 1998;97:1695-1701
94. Akabari CM, Saouaf R, Barnhill DF, et al. Endothelium-dependent vasodilation is impaired both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia . *J Vasc Surg* 1998;28:687-694.
95. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly supresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:146-154