

## Determinantes sociales de salud y enfermedad cardiometabólica

### Aportes de la investigación latinoamericana

## Social determinants of health and cardio- metabolic disease

### Contributions of Latin American research

PATRICIO LÓPEZ-JARAMILLO, JOSÉ LÓPEZ-LÓPEZ • BUCARAMANGA (COLOMBIA)

### Introducción

El año 2001 publicamos el provocativo artículo “*An Integrated Proposal to Explain the Epidemic of Cardiovascular Disease in a Developing Country: From Socio-Economic Factors to Free Radicals*” (1) en el que proponíamos que las claras diferencias geográficas, medioambientales, demográficas, étnicas y especialmente socioeconómicas existentes entre el primer y tercer mundo determinaban que la función endotelial y la producción de óxido nítrico y de radicales libres de oxígeno fuera diferente entre los individuos de esos países, lo que explicaba las marcadas diferencias en la prevalencia de morbilidad cardiovascular entre el mundo desarrollado y el subdesarrollado. Unos años más tarde y con algunos resultados que los discutiremos a lo largo de esta revisión publicamos el artículo “*Patología socioeconómica como causa de las diferencias regionales en las prevalencias de síndrome metabólico e hipertensión inducida por el embarazo*” (2), en el que destacamos que para combatir de forma efectiva el aumento acelerado en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares (ECV) observado en los países del tercer mundo, debíamos realizar investigaciones bajo nuestras propias circunstancias que nos permita proponer intervenciones costo-efectivas, pues había evidencias que sugerían que los conocimientos que emergen de las investigaciones realizadas en el mundo desarrollado no son necesariamente válidos y aplicables en el tercer mundo, y en el artículo “*Defining the research priorities to fight the burden of cardiovascular diseases in Latin America*” señalamos una serie de líneas de investigación que debían ser priorizadas (3).

En la actual revisión presentamos las evidencias obtenidas en estos últimos 15 años de investigación sistemática realizada en Colombia por nuestro grupo de investigaciones FOSCAL y por el Instituto Masira de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Santander (UDES), coordinando una red nacional (REDCARDI) en la que participan más de 15 instituciones universitarias y de servicios de salud de once departamentos de Colombia, y participando de una red internacional de instituciones afincadas en países de altos, medianos y bajos ingresos, coordinados por el *Population Health Research Institute (PHRI)* de la Universidad de MacMaster en Canadá, y que nos permiten confirmar la aseveración que realizamos hace más de 25 años de que el sobrepeso, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la talla baja y las ECV no son sino la repuesta biológica normal al desarrollo anormal de la sociedad (4, 5).

### Las propuestas explicativas de las diferencias regionales en el riesgo de ECV

Los estudios epidemiológicos INTERHEARTH (6) e INTERSTROKE (7) dirigidos a determinar los factores de riesgo asociados a un primer infarto agudo de miocardio (IAM) y a un accidente cerebrovascular (ACV) incluyeron países de diferentes condiciones socioeconómicas, entre esos Colombia, demostrando que nueve factores de riesgo modi-

Dr. Patricio López-Jaramillo MD PhD Director de Investigaciones FOSCAL e Instituto Masira, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Santander (UDES); Dr. José López-López: Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Bucaramanga, Colombia.  
Correspondencia. Dr. Patricio López-Jaramillo. E-mail: jlopezj@gmail.com

ficables explican alrededor de 90% del riesgo de presentar un evento cardiocerebrovascular en todas las poblaciones estudiadas, por lo que se considera a estos factores de riesgo como universales. Sin embargo, cuando se realizó el análisis específico de los pacientes del estudio INTERHEARTH provenientes de Latinoamérica, se mostró que existían diferencias en el riesgo poblacional atribuible de esos nueve factores, siendo la obesidad abdominal evaluada por la relación perímetro de cintura/perímetro de cadera el factor de mayor peso asociado a un primer IAM (8) como también a un ACV isquémico o hemorrágico especialmente en las mujeres (9). Estos resultados soportaban nuestra temprana observación de que en nuestro medio los individuos que presentan un desenlace cardiocerebrovascular, tienen un fenotipo particular de talla baja, extremidades delgadas y perímetro abdominal aumentado (1, 2), lo que fue claramente demostrado por los dos estudios: el riesgo mayor de presentar ECV se relaciona más con la cantidad de adiposidad visceral que con el índice de masa corporal (IMC) (6-9).

Buscando explicar el por qué la población en Latinoamérica tiene como el principal factor de riesgo para ECV la obesidad visceral, realizamos una serie de ensayos, revisiones y estudios que nos han permitido ir clarificando como las condiciones socioeconómicas y medioambientales en las que se desenvuelve un individuo o una población va determinado su riesgo para desarrollar ECV. Así, el modelo de desarrollo impuesto en los países latinoamericanos determinó una masiva migración hacia los centros urbanos, donde actualmente habita más de 70% de la población, lo que llevó a modificaciones críticas en la dieta y en la actividad física. El resultado fue un dramático aumento del sobrepeso y la obesidad, cambios para los cuales los habitantes de Latinoamérica no estuvimos biológicamente preparados dada la rapidez de éstos y que no permitió la implementación de procesos adaptativos (epigenéticos) como observado en los países desarrollados, dando como resultado que seamos especialmente sensibles para desarrollar a menores niveles de obesidad abdominal resistencia a la insulina, inflamación de bajo grado y enfermedad aterosclerótica, condiciones que explican la mayor prevalencia de DM2 y ECV que se observa actualmente en los países latinoamericanos de medianos y bajos ingresos en relación con los países de altos ingresos en Europa y Norteamérica. La propuesta además contempla que esta mayor sensibilidad viene desde la vida intrauterina ya que durante el periodo de plasticidad en el desarrollo de órganos y tejidos, las pobres condiciones socioeconómicas de importantes grupos poblacionales en Latinoamérica lleva a malnutrición materna, la que afecta la disponibilidad de nutrientes para un adecuado desarrollo fetal, sacrificando el desarrollo de tejidos como muscular, hepático, cardiaco, renal y de células beta pancreáticas, a cambio de mantener al máximo posible el desarrollo cerebral. Este proceso conocido como programación fetal asume que las condiciones nutricionales deficientes de la vida intrauterina se mantendrán constantes durante la vida extrauterina. Si las

condiciones cambian y hay una excesiva ingesta de calorías y ganancia de peso especialmente por tejido graso, y una menor actividad física que junto a la menor masa muscular lleva a una menor fuerza muscular, los individuos serán más sensibles para desarrollar resistencia a la insulina, síndrome metabólico, DM2 y ECV (10-15).

### **Evidencias de una aumentada sensibilidad para desarrollar resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado**

La primera evidencia en Colombia demostrando que el riesgo de presentar un perfil lipídico aterogénico, el cual se asocia a resistencia a la insulina, a perímetros de cintura bastante menores que lo reportado en poblaciones de países de altos ingresos la publicamos el año 2003 (16), lo que junto con varias evidencias obtenidas en otras regiones del mundo llevó a que se propusiera y aceptara que el perímetro de cintura considerado como uno de los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico, entidad que incrementa el riesgo de DM2 y ECV, debía ser diferenciado de acuerdo con el país y a las etnias (17), lo que constituyó la aceptación por parte de organismos académicos de USA y Europa de que, al menos para la definición de la obesidad abdominal como criterio para síndrome metabólico, existen diferencias entre diferentes poblaciones y que es necesario realizar investigaciones en cada país que permitieran definir los criterios que mejor se adaptan a una determinada etnia o región. En ese sentido nosotros (18-20) y otros grupos en Latinoamérica realizamos estudios para definir el criterio de obesidad abdominal los mismos que fueron analizados por un grupo de expertos (21), concluyendo que efectivamente los puntos de corte para definir síndrome metabólico, resistencia a la insulina evaluada por el HOMA índice y el riesgo asociado de DM2 y ECV eran menores en nuestras poblaciones que lo reportado para poblaciones caucásicas del primer mundo. A seguir también demostramos que los puntos de corte de perímetro de cintura asociados a hígado graso no alcohólico eran menores e interesantemente que la infiltración grasa asociada a resistencia a la insulina y obesidad abdominal se presenta antes de que los niveles de glicemia alcanzaran los niveles recomendados para establecer el diagnóstico de DM2 (22). Esto reforzaba el dato de que en nuestra población las complicaciones macrovasculares de la DM2 se presentan a menores niveles de glicemia que los recomendados para establecer el diagnóstico de DM2, y que al menos para prevenir los desenlaces cardiocerebrovasculares asociados al aumento crónico de la glicemia, se debe iniciar el tratamiento y el control estricto de la glicemia lo más pronto posible y de preferencia cuando las cifras de glucosa están en los niveles ahora denominados como de prediabetes (23-28).

Los resultados obtenidos en adultos (19, 29-31) y en niños (32) colombianos demostraban que por alguna razón no determinada los marcadores de inflamación de bajo grado, como la proteína C reactiva ultrasensible (PCRu) y el índice HOMA de

resistencia a la insulina se encontraban elevados en los participantes con moderado aumento de adiposidad visceral en relación con lo reportado en individuos caucásicos de países desarrollados. Además, cuando realizamos experimentos *ex-vivo* en arterias mamarias internas obtenidas de pacientes con enfermedad coronaria severa sometidos a revascularización coronaria demostramos que los individuos con obesidad visceral presentaban una aumentada reactividad al efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y una menor respuesta vasodilatadora endotelial asociados a menores concentraciones plasmática de adiponectina y mayores de leptina (31). Estas dos adipocinas y la angiotensina II son producidas en los adipocitos viscerales y tienen funciones contrarias, así, mientras la adiponectina tiene efectos antiinflamatorios y mejora la sensibilidad a la insulina, la angiotensina II y la leptina son proinflamatorios y aumentan la resistencia a la insulina (33). En nuestros pacientes con enfermedad arterial coronaria y obesidad visceral demostramos que la relación adiponectina/leptina es el mejor indicador de riesgo y que la disminución de los niveles de adiponectina se asocia a una menor función vasodilatadora endotelial y a una aumentada respuesta vasoconstrictora a acetilcolina y a angiotensina II (31, 33). Al analizar el comportamiento de las concentraciones plasmáticas de adiponectina reportadas en varios estudios en diferentes poblaciones encontramos diferencias significativas entre los países de ingresos altos y países de ingresos bajos o medianos (33), dato importante si consideramos que se han descrito modificaciones epigenéticas en la regulación de la producción adipositaria de adiponectina, leptina y angiotensina II en respuesta a cambios nutricionales, medioambientales y socioeconómicos y que llevan a una aumentada sensibilidad para presentar inflamación de bajo grado y resistencia a la insulina (34, 35). Demostramos además que la ingesta de ciertos nutrientes que conocidamente tiene efectos beneficiosos en la función y en el riesgo de enfermedades cardiometabólica, mejoran la producción de adiponectina y la relación adiponectina/leptina (36, 37). Estos datos soportan el concepto de la mayor sensibilidad de las poblaciones de países subdesarrollados para presentar DM2 y ECV a menores niveles de adiposidad. Sin embargo, la más clara y contundente demostración de este concepto que ha sido el eje vertebrador de nuestras investigaciones, la acabamos de obtener del estudio *Prospective Urban and Rural Epidemiology* (PURE). En este estudio que incluye a sujetos de 18 países de ingresos altos (PIA), medianos (PIM) y bajos (PIB), de los cuales más de 27.000 son latinoamericanos y 7.500 son colombianos de 11 departamentos, encontramos que los factores de riesgo que se asocian con una mayor prevalencia de DM2 son: edad avanzada, sexo masculino, residencia urbana, bajo nivel de educación, historia familiar de DM2, mayor índice de masa corporal (IMC), mayor relación cintura/cadera (RCC) y baja actividad física (38). Globalmente la prevalencia cruda de DM2 varió en los países de acuerdo con su clasificación de ingresos, así la prevalencia de DM2 ajustada por sexo y edad

fue significativamente más alta en los PIB (12.3%; 95% IC 10.9-13.9%) que en los PIM (9.9%; 95% IC 8.8-11.1%) y los PIA (6.6%; 95%IC 5.7-7.7%). En el análisis multivariado demostramos que la RCC fue el factor de riesgo con el de mayor asociación con una relación de riesgo de 3.63 (95% IC: 3.33-3.96) mayor en el cuartil más alto que en el más bajo, seguido por la historia familiar de DM2 (3.15; 95% IC: 3.00-3.31) y el IMC (2.76; 95% IC: 2.52-3.03) en aquellos con un IMC mayor a 35 que en aquellos con IMC menor a 25. Al analizar la asociación del IMC y de la RCC con la prevalencia de DM2 de acuerdo con el nivel de ingresos, aquellos individuos con un IMC menor a 21.5 tuvieron una prevalencia de DM2 de 8.2% en los PIB, de 4.3 en los PIM y de apenas 1.6% en los PIA, aquellos con un IMC entre 21.5 y 24.9 tuvieron una prevalencia de 15.4% en los PIB, 6.55% en los PIM y 2.5% en los PIA, aquellos con un IMC entre 25-29.9 tuvieron una prevalencia de 17.9% en los PIB, de 9.5% en los PIM y de 5.5% en los PIA, y aquellos con IMC entre 30 y 34.9 tuvieron una prevalencia de 19.5% en los PIB, 14% en los PIM y 9.6% en los PIA, para igualarse solamente en los individuos con más de 35 de IMC que fue de 20.4% en los PIB, 19.9% en los PIM y 18.6% en los PIA. Al analizar la RCC se mantuvo esta tendencia pero menos pronunciada, observándose que las diferencias en la prevalencia de DM2 disminuyen a medida que aumenta los cuartiles de RCC. Así, en aquellos individuos de PIB que se encontraban en el menor cuartil de RCC tuvieron una prevalencia de 6.3%, los de PIM de 4.25% y de apenas 1.9% en los de PIA. En los individuos en el segundo cuartil la prevalencia fue de 9.9% en los PIB, de 7.2% en los PIM y de 3.4% en los PIA, en el tercer cuartil las prevalencias fueron de 15.5% en los PIB, 10.8% en los PIM y 6.3% en los PIA y éstas en el cuartil más alto fueron 21.5 %, 18.6% y 13.4% respectivamente. La prevalencia de DM2 en los PIB en relación con la de los PIA fue 5.12 veces más alta en los individuos con menos de 21.5 de IMC y 2,68 veces mayor en los PIM con relación a los PIA, y de 3.31 y 2,23 veces respectivamente en los individuos en el menor cuartil de relación C/C.

La mayor prevalencia de DM2 observada en los PIB demuestra claramente la mayor sensibilidad para presentar DM2 a menores niveles de adiposidad, lo que no pudo ser totalmente explicada por la presencia de factores de riesgo convencionales como edad, historia familiar de DM2, baja actividad física, consumo de tabaco o dieta no saludable. Cuando analizamos en toda la población incluida, la RCC y el IMC tampoco explican totalmente las diferencias en la prevalencia de DM2; sin embargo, cuando analizamos estos últimos factores de acuerdo con el nivel socioeconómico de los países, el efecto en la prevalencia de DM2 es notoria. La razón para esta interacción no ha sido totalmente determinada; sin embargo, tenemos argumentos para soportar la propuesta que estas diferencias podrían deberse a diferencias en la composición corporal, especialmente de la masa y fuerza muscular debida probablemente a diferencias en la programación fetal (39, 40).

## Fuerza muscular, inflamación y riesgo cardiometabólico

En soporte de la relación adiposidad/fuerza muscular como causa de inflamación de bajo grado y riesgo de ECV y DM2, demostramos en escolares de Bucaramanga que el IMC y la RCC se relacionan inversamente tanto con la aptitud muscular como con la cardiorrespiratoria (41), reforzando el concepto de que en los adultos la obesidad y los desenlaces cardiovasculares pueden estar influenciadas por la adquisición diferencial de músculo y tejido adiposo en la vida intrauterina y en la infancia (42,43). Es conocido que el riesgo conferido por el desequilibrio grasa/músculo tiende a persistir con el transcurso de los años, y que, independientemente del peso que se alcance en la vida adulta, la adiposidad infantil tiene un efecto residual en el riesgo de ECM. Además, en niños y adolescentes se ha descrito una asociación independiente entre la capacidad muscular y la sensibilidad a la insulina (45) y las concentraciones de proteínas proinflamatorias como PCR y prealbúmina (46).

Es conocido que el entrenamiento de fuerza en niños y adultos mejora el perfil inflamatorio (47-49), el balance glucémico (50), el metabolismo lipídico (51) y la sensibilidad a la insulina (52, 53), a través de un sistema de información cruzada entre el músculo esquelético y el tejido adiposo (54). Así, las citoquinas derivadas del músculo (mioquinas), en particular las producidas en las fibras musculares tipo II (55), promueven un ambiente antiinflamatorio y antiaterogénico a través de efectos sistémicos y/o específicos en la grasa visceral. En este sentido, se ha constatado que los niveles plasmáticos de la mioquina antiinflamatoria IL-15 están inversamente relacionados con la cantidad de masa grasa existente en el tronco (56). Al contrario, la citoquina proinflamatoria TNF- $\alpha$  inhibe la síntesis proteica muscular, se asocia con menor fuerza transversal y predice la pérdida de fuerza longitudinal (57, 58). En población caucásica no hispánica se ha demostrado que las citoquinas inflamatorias se asocian inversamente con la fuerza muscular, el estado aeróbico y la cantidad de masa corporal magra (59-61). La Encuesta de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*) demostró la existencia de una menor masa muscular en adultos mexicanoamericanos en relación con los observados en caucásicos americanos (62). Nosotros en 142.861 adultos del estudio PURE provenientes de países con diferentes condiciones socioeconómicas y culturales demostramos que la fuerza de empuñadura (FE) es un fuerte predictor de mortalidad CV y de ECV, pero también de mortalidad no cardiovascular pero no de enfermedad no cardio-vascular (63). Interesantemente los bajos niveles de FE se asociaron con mayores tasas de mortalidad en personas que desarrollaron ECV, resultados que sugieren que la fuerza muscular es un factor de riesgo para nuevos eventos CV y que puede predecir el riesgo de muerte en individuos que desarrolla tanto ECV como enfermedad no CV. Interesantemente, la FE tuvo una mayor asociación con mortalidad CV que con nuevos eventos CV

con un efecto que fue dos veces mayor para muerte CV que para ECV, lo que significa que el mayor riesgo de un nuevo evento CV asociado a menor FE es insuficiente para explicar el mayor riesgo para muerte CV, lo que sugiere que una FE baja se asocia a una mayor sensibilidad para mortalidad CV en personas que desarrollan ECV, resultados de enorme importancia en términos del manejo del acondicionamiento físico en prevención secundaria cardiovascular. La asociación entre FE y la incidencia de ECV persistió aun después de ajustar por factores de confusión, lo que lleva a pensar que la pérdida de la fuerza muscular es parte de la cascada causal de ECV. En pacientes con DM2 la fuerza muscular ha sido identificada como un índice de riesgo de ECV y muerte CV en estudios realizados en caucásicos de PIA; sin embargo, hay muy pocos datos en pacientes prediabéticos de PIM o PIB (64-66).

Nosotros reportamos la relación entre FE, eventos CVs y mortalidad de todas las causas en 12 537 individuos mayores de 50 años, diagnosticados de prediabetes (12%) o DM2 (88%) reclutados en 40 países, que participaron del estudio ORIGIN (67,68). Tanto en hombres como en mujeres los quintiles más altos de FE se asociaron con una prevalencia progresivamente menor de antecedentes de ECV. Los mayores quintiles de FE se asociaron con una incidencia significativamente menor de muerte por cualquier causa y de eventos CV fatales y no fatales. Esta relación fue independiente de la cantidad de grasa corporal y estuvo presente en todos los países de diferentes niveles socioeconómicos, y fue el primero estudio en demostrar la relación de FE con ECV en pacientes prediabéticos (67).

Entre las posibilidades para explicar la relación entre FE y ECV propusimos que los individuos con menor FE pueden ser menos saludables que aquellos con mayores valores de FE dada la relación inversa en la línea de base entre FE e historia de ECV. También es posible que la FE esté asociada con actividad física de resistencia la misma que confiere un riesgo menor de ECV y menor riesgo de eventos CV fatales o no fatales (69,70). La FE también ha sido asociada al tiempo dedicado a actividad física recreativa y a la capacidad cardiorrespiratoria factores que son protectores de mortalidad por ECV en pacientes con DM2 (71-73). Finalmente la fuerza muscular puede conferir un efecto protector directo contra la ECV al reducir la demanda cardiaca relativa y el estrés vascular asociado con la actividad (74).

Múltiples estudios transversales han mostrado que la DM2 es inversamente asociada a la masa muscular esquelética y a la fuerza muscular (75-78). Sin embargo, existen muy pocos estudios longitudinales que han investigado el papel de la masa y la fuerza muscular en el desarrollo de DM2 y han sido realizados en poblaciones diferentes a las latinoamericanas y han arrojado resultados contradictorios dadas las diferencias metodológicas entre estos estudios (79-81). Recientemente Li y cols. (82) en un estudio en Australia que siguió durante cinco años a 1632 hombres de los cuales 146 (8.9%) desarrollaron DM2 muestra-

ron que la masa muscular no se asoció con el desarrollo de nuevos casos de DM2 pero la FE se asoció de forma inversa con los nuevos caso de DM2 (OR no ajustado por 5 kg: 0.87, 95% IC: 0.80–0.95; OR ajustado: 0.87, 95% IC: 0.78–0.97). La calidad del músculo del brazo evaluada por la FE dividida para la masa magra del brazo también se asoció con la presencia de nuevos casos de DM2. Estos autores concluyeron que la FE es el factor de riesgo para el desarrollo de nuevos casos de DM2 y no la masa muscular *per se*, dato que necesita ser estudiado en otras poblaciones dadas las importantes diferencias de la FE existentes entre PIA, PIM y PIB y entre diferentes etnias (63), lo que nos llevó a proponer la necesidad de utilizar diferentes valores de referencia considerando factores económicos y raciales (83). En los niños colombianos estudiados demostramos que mientras más alto fue el cuartil de IMC y de perímetro abdominal existía mayor adiposidad, mayor concentraciones de PCRu y de índice HOMA pero menor FE comportamiento que fue mucho más evidente en los niños de bajo peso al nacer (84), resultados que soportan el concepto de que este comportamiento puede ser debido a la programación fetal de productos nacidos de madres malnutridas (39, 40). Interesantemente en un análisis reciente en el que incluimos 1691 niños y jóvenes colombianos entre 8 y 17 años de edad de estratos socioeconómicos bajos en los que evaluamos la FE observamos, contrario a lo reportado en PIA, que la menor FE se asoció con indicadores socioeconómicos más altos, dentro de las limitadas condiciones socioeconómicas del grupo poblacional investigado, tales como residencia en áreas urbanas con mejor calificación de acuerdo con la posibilidad de acceso a servicios básicos como agua potable y electricidad, mejor estado educativo de padres y mayor ingreso económico familiar (85). Previamente en niños de similares estratos socioeconómicos demostramos que aquellos provenientes de familias con mejores ingresos, lo que les permite tener acceso dentro de casa a artefactos electrodomésticos como televisor y aparatos de juegos electrónicos y disponer de medios de transporte motorizados como motocicletas y automóviles, fueron los que presentaron mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad, inactividad física y factores de riesgo CV (86).

En su conjunto estos resultados nos permiten aseverar que en países con limitados recursos socioeconómicos como los latinoamericanos, el rápido cambio de la pobreza a los excesos del estilo de vida occidental, estimulados por los modelos de desarrollo que generan enormes desigualdades socioeconómicas y que obligan a que las poblaciones introduzcan cambios en su estilo de vida, hacia prácticas para los cuales estos grupos no están biológicamente preparados, pues todavía tienen los estigmas de la mal nutrición materna, individuos programados desde la vida en útero para vivir en condiciones nutricionales deficientes, grupos que repentinamente disponen de recursos para acceder a los promocionados y reputados estilos de vida occidental los cuales incrementan el tabaquismo (87), el alcoholismo (88) y los

accidentes de tráfico (89), pero desestimulan el consumo de nutrientes saludables (90), son lo que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar obesidad abdominal, baja capacidad física, menor masa y fuerza muscular, mayor sensibilidad para desarrollar inflamación de bajo grado, resistencia a la insulina, disfunción endotelial, aterosclerosis, DM2 y ECV.

### De los conceptos a las realidades: impacto en salud pública

El estudio PURE (91) nos está permitido demostrar que los conceptos generados en estos más de 20 años de generar conocimientos a través de una rígida investigación científica, si bien limitada por las difíciles condiciones financieras del sistema de ciencia y tecnología del país, son conocimientos válidos, prácticos y posibles de ser aplicados en programas de salud pública que ayuden a combatir la epidemia de enfermedades cardiometabólicas en nuestro contexto, en el cual los determinantes socioeconómicos son cruciales, impactando ya sea a través de mecanismos biológicos adaptativos o a través de la implementación de modelos de políticas públicas para los programas de prevención, atención y recuperación de la salud.

Así por ejemplo hemos demostrado que a pesar de que la prevalencia de factores de riesgo para ECV son menos frecuentes en los PIB y PIM en relación con los PIA, la mortalidad cardiovascular es más alta especialmente a nivel rural, asociada a un bajo nivel educativo de la población y a un restringido acceso a los servicios de salud los cuales son deficientes en calidad y disponibilidad (92), debido a los bajos niveles de inversión en salud que realizan los PIB y PIM lo que impacta, al menos en lo referente a las ECV, en una pobrísima implementación de acciones preventivas (93) y en la baja disponibilidad y acceso a medicamentos probadamente útiles para el control de los factores de riesgo cardiovascular (94,95), dando como resultado que el diagnóstico, tratamiento y control de factores de riesgo teóricamente fáciles de identificar y controlar, como la hipertensión arterial (HTA), sean muy bajos (96).

En Colombia acabamos de publicar los resultados en el que mostramos no sólo el bajo nivel de diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión, sino también la existencia de diferencias entre los departamentos estudiados y cómo las desigualdades sociales impactan en el riesgo de ser hipertenso y en la posibilidad de ser diagnosticado, tratado y controlado (97). Se incluyeron en el análisis a 7485 individuos con edades entre 35 y 70 años (promedio 50.8 años), 64% fueron mujeres y la prevalencia de HTA fue 37.5%, pero fue 25% más alta en los individuos con bajo nivel educativo, 51.9% estaban diagnosticados, 77.5% tratados y sólo 37.1% bien controlados. La prevalencia de HTA también fue mayor en los pacientes con mayor IMC y RCC, y el mayor riesgo para presentar HTA no controlada se dio en hombres menores de 50 años, residentes rurales y con bajos niveles educativos y de ingresos. El uso de terapia combinada fue muy baja, apenas de 27.5%, a pesar de las

recomendaciones de las guías (98,99) y de las recientes evidencias obtenidas de estudios clínicos, en los que incluimos un número importantes de colombianos, que demuestran la eficacia de la prevención primaria cardiovascular con la utilización apropiada de medicamentos (100-102), estrategia que debe ser priorizada como intervención de salud pública costo-efectiva, especialmente de frente a la polémica suscitada a partir de nuestros resultados demostrando que las muy bajas recomendaciones en la ingesta de sodio no han mostrada ser universalmente útiles y que debería ser una recomendación individualizada para pacientes con HTA que consumen alta cantidades de sodio (103-108).

Todo este cuerpo de evidencias generadas por nuestro grupo en Bucaramanga, por la red RECARDI en Colombia y por la red internacional coordinada por el PHRI, está encontrando espacios de implementación a través de nuestra participación en la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión y su programa 20X20 (109), en la *Lancet Commission on Hypertension* (110) y en los programas de control de la HTA y de Prevención Cardiovascular Secundaria recomendados por la Organización Mundial de la Salud/ Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS) y la World Health Federation. Además al momento desarrollamos dos estudios (TIPS 3 y HOPE 4) dirigidos a comprobar la utilidad de la polipíldora y la participación de los trabajadores de la salud no médicos.

## Referencias

- 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 Socio-Economic Factors to Free Radicals. *Cardiology* 2001; **96**: 1-6.
- Lopez-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo V, Lahera V. Socio-economical pathology as determinant of regional differences in the prevalence of metabolic syndrome and pregnancy-induced hypertension. *Rev Españ Cardiol* 2007; **60**: 168-178.
- Lopez-Jaramillo P. Defining the research priorities to fight the burden of cardiovascular diseases in Latin America. *J Hypert* 2008; **26**: 1886-1889.
- Abad Herrera P, Jervis Simmonds R, López-Jaramillo P. Papel del Endotelio Vascular, la L-Arginina y el óxido nítrico en la génesis y prevención de la aterosclerosis. *Endocrinología (España)* 1994; **41**: 54-59.
- López-Jaramillo P, López de García A, Prevot C, Félix C, Sosa C, Romero R, Grijalva Y, Rappaport R. Effect of social class and nutrient intake on height and insulin like growth factor (IGF1) in andean ecuadorian children. *Euro J Clin Nutri* 1992; **46**: 137-142.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; **364**: 937-52.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Lisheng I, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, Mondo C, Domaaceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans T, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonska A, Weimar C, Yusuf S. Risk factors for ischaemic and haemorrhagic stroke in 22 countries: results of the first phase of INTERSTROKE in 6,000 individuals. *Lancet* 2010; **376**: 112-123.
- Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S. INTERHEART Latin American study investigators. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin America study. *Circulation* 2007; **115**: 1067-1074.
- O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans A, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonskowska A, Pogossova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusuf K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanas F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Global regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case control study. *Lancet* 2016 Jul 15. pii: S0140-6736 (16) 30506-2. doi: 10.1016/S0140-6736 (16) 30506-2. [Epub ahead of print].
- López-Jaramillo P, Silva S.Y, Rodríguez Salamanca N, Duran A, Mosquera W, Castillo V. Are Nutrition-Induced Epigenetic Changes the Link Between Socioeconomic Pathology and Cardiovascular Diseases? *Ameri J Therap* 2008; **15**: 362-372.
- Lopez-Jaramillo P. Cardio-metabolic Diseases in Latin America: The Role of Fetal Programming in Response to Maternal Malnutrition. *Rev Españ Cardiol* 2009; **62**: 670-676.
- Lopez-Jaramillo P, Lopez-Lopez J. Fetal programming and cardio-metabolic diseases: the role of angiotensin II and inflammation. *Clini Invest Arterioscl* 2010; **22** (Supl 2): 37-40.
- Lopez-Jaramillo P, Lahera V, Lopez-Lopez J. Epidemic of cardio-metabolic diseases: A Latin American point of view. *Therap Advan Cardiovas Dise* 2011; **5**: 119-31.
- Lopez-Jaramillo P, Rey JJ, Gomez-Arbelaes D, Rodriguez YA, Lopez-Lopez J. Combatir la epidemia de diabetes mellitus tipo 2 en Latinoamérica: características especiales que demandan acciones innovadoras. *Clini Invest Arterioscl* 2011; **23**: 90-99.
- Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaes D, Sotomayor-Rubio A, Mantilla-Garcia D, Lopez-Lopez J. Maternal undernutrition and cardiometabolic disease: A Latin America Perspective. *BMC Med* 2015; **13**: 41.
- Pérez M, Casas JP, Cubillos LA, Serrano NC, Silva FA, Morillo CA, López-Jaramillo P. Using waist circumference as screening tool to identify Colombian subjects at cardiovascular risk. *Europ J Cardiovas Preven Rehab* **10**: 328-335, 2003.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SD Jr. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement. *Circulation* 2009; **120**: 1640 - 1645.
- García RG, Cifuentes AE, Caballero RS, Sanchez L, López-Jaramillo P. A proposal for an appropriate Central Obesity Diagnosis in Latin American Population. *Internat J Cardiol* 2005; **110**: 263-264.
- García RG, Perez M, Maas R, Schwedhelm E, Böger RH, López-Jaramillo P. Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Metabolic Syndrome. *Internat J Cardiol*. 2007; **122**: 176-178.
- Lopez-Jaramillo P, Rueda-Clausen C, Silva FA. The utility of different definitions of metabolic syndrome in Andean population. *Internat J Cardiol* 2007; **116**: 421-422.
- Lopez-Jaramillo P, Sanchez R, Diaz M, Cobos L, Bryce A, Parra-Carrillo JZ, Liscano F, Lanas F, Sinay I, Sierra ID, Peñaherrera E, Bendersky M, Schimid H, Botero R, Urina M, Lara J, Foss M, Marquez G, Harrap S, Ramirez A, Zanchetti A, on behalf of the Latin America Expert Group. Latin America consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *J Hypert* 2013; **31**: 223-238.
- Perez M, Gonzales L, Olarte R, Rodriguez NJ, Tabares M, Salazar JP, Jaimes S, Garcia RG, Lopez-Jaramillo P. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance in a young Hispanic population. *Prevent Med* 2011; **52**: 174-177.
- García RG, Lopez-Jaramillo P. Cardiovascular prevention in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: when to start it?. *Europ Hearth J* 2008; **29**: 2058-2059
- García RG, Rincón MY, Arenas WD, Silva SY, Reyes LM, Ruiz SL, Ramirez F, Camacho PA, Luengas C, Saaibi JF, Balestrini S, Morillo C, López-Jaramillo P. Hyperinsulinemia is a predictor of new cardiovascular events in Colombian patients with a first myocardial infarction. *Internat J Cardiol* 2011; **148**: 85-90.
- Gomez-Arbelaes D, Lopez-Jaramillo P. Mechanisms of acute coronary syndromes. *New England J Med* 2013; **310**: 882-884.
- Lopez-Jaramillo P, Velandia-Carrillo C, Gomez-Arbelaes D, Aldana-Campos M. Is the present cut-point to define type 2 diabetes appropriate in Latin-Americans?. *World J Diabet* 2014; **5**: 747-755.
- Gomez-Arbelaes D, Alvarado-Jurado L, Ayala-Castillo M, Forero-Naranjo L, Camacho PA, Lopez-Jaramillo P. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score to predict type 2 diabetes mellitus in a Colombian population: A longitudinal observational study. *World J Diabet* 2015; **6**: 1337-1344.
- Gomez-Arbelaes D, Sánchez-Vallejo G, Perez M, Garcia RG, Arguello JF, Peñaherrera E, Duarte YC, Casanova ME, Accini JL, Sotomayor A, Camacho PA, Lopez-Jaramillo P. Hiperglucemia se asocia a mayor número de desenlaces adversos en individuos latinoamericanos con infarto agudo de miocardio. *Clini Invest Arterioscl* 2016; **28**: 9-18.

29. Bautista L, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-Reactive Protein an Independent Risk Factor for Essential Hypertension? *J Hypert* 2001; **19**: 857-861.
30. Rueda-Clausen C, Lopez-Jaramillo P, Luengas C, Oubiña MP, Cachofeiro V, Lahera V. Inflammation but not endothelial dysfunction is associated with the severity of coronary artery disease in dyslipidemic subjects. *Mediat Inflamm* Volume 2009. Article ID 4669169, 8 pages. Doi: 10.1155/2009/469169.
31. Rueda-Clausen CF, Lahera V, Calderon J, Bolivar IC, Castillo VR, Gutierrez M, Carreno M, Oubina MP, Cachofeiro V, Lopez-Jaramillo P. The presence of abdominal obesity is associated with changes in vascular function independently of other cardiovascular risk factors. *Internat J Cardiol* 2010; **139**: 32-41.
32. Lopez-Jaramillo P, Garcia G, Camacho PA, Herrera E, Castillo V. Inter-relationship between body mass index, C-reactive protein and blood pressure in a Hispanic pediatric population. *American J Hypert* 2008; **21**: 527-532.
33. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaes D, Lopez-Lopez J, Lopez-Lopez C, Martinez-Ortega J, Gomez-Rodriguez A, Triana-Cubillos S. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Hormo Molec Biolog Clin Invest* 2014; **18**: 37-45.
34. Lopez-Jaramillo P, Velandia-Carrillo C, Alvarez-Camacho J, Cohen DD, Sanchez-Solano T, Castillo-Lopez G. Inflammation and Hypertension: Are there regional differences?. *Internat J Hypert*. Volumen 2013, Article ID 492094, 12 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/492094>.
35. Lopez-Jaramillo P, Camacho PA, Forero-Naranjo L. The role of environment and epigenetics in hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Thera* 2013; **11**: 1455-1457.
36. Gomez-Arbelaes D, Lahera V, Oubiña P, Valero-Muñoz M, De las Heras N, Rodriguez Y, Garcia RG, Camacho PA, Lopez-Jaramillo P. Aged garlic extract improves adiponectin levels in subjects with metabolic syndrome: A double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study. *Mediat Inflamm*. Volumen 2013, Article ID 285795, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/285795>.
37. Lopez-Jaramillo P. The role of adiponectin in cardiometabolic diseases: effects of nutritional interventions. *J Nutr* 2016; **146**: 422S-426S.
38. Dagenais GR, Gerstein HC, Zhang X, McQueen M, Lear S, Lopez-Jaramillo P, Mohan V, Mony P, Gupta R, Kuttu VR, Raham O, Yusoff K, Zatonska K, Oguz A, Rosengren A, Kelishadi R, Yusufali A, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Kruger A, Peer N, Chifamba J, Iqbal R, Ismail N, Xiulin B, Jiankang L, Wenqing D, Gejie Y, Rangarajan S, Teo K, Yusuf S. Variations in diabetes prevalence in low-, middle- and high-income countries: Results from the prospective urban and rural epidemiology study. *Diabet Care* 2016; **39**: 780-787.
39. Lopez-Lopez J, Lopez-Jaramillo P, Camacho PA, Gomez-Arbelaes D, Cohen DD. The Link between Fetal Programming, Inflammation, Muscular Strength, and Blood Pressure. *Mediat Inflamm* 2015; Article ID 710613.
40. Lopez-Jaramillo P, Gonzalez-Gomez S, Vanstrahlen-Gonzales L, Zarate-Bernal D, DiStefano K, Camacho-Lopez P, Cohen D. The interaction between epigenetic, muscle, and cardiovascular diseases. *Clinic Epigenet* 2015; **1**: 7.
41. Gomez-Arbelaes D, Cohen DD, Camacho PA, Rincón-Romero K, Hormiga C, Rey JJ, Trejos-Suarez J, Velandia-Carrillo C, Cure-Ramirez P, Hubal M, Hoffman E, Lopez-Jaramillo P. Asociación entre obesidad y baja capacidad muscular y función cardio-respiratoria y factores de riesgo cardio-metabólico en niños colombianos. *Trauma* 2013; **24**: 17-23.
42. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, Biswas SK, Ramji S, Prabhakaran D, Reddy KS. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Eng J Med* 2004; **350**: 865-875.
43. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Eng J Med* 2005; **353**: 1802-1809.
44. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Sun C, Cheung M, Viikari JS, Dwyer T, Raitakari OT. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Eng J Med* 2011; **365**: 876-885.
45. Benson AC, Torode ME, Singh MA. Muscular strength and cardiorespiratory fitness is associated with higher insulin sensitivity in children and adolescents. *Internat J Pediat Obes* 2006; **1**: 222-231.
46. Ruiz JR, Ortega FB, Wärnberg J, Moreno LA, Carrero JJ, Gonzalez-Gross M, Marcos A, Gutierrez A, Sjostrom M. Inflammatory proteins and muscle strength in adolescents: The Avena study. *Archiv Pediat Adolesc Med* 2008; **162**: 462-468.
47. De Salles BF, Simão R, Fleck SJ, Dias I, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E. Effects of resistance training on cytokines. *Internat J Sports Med* 2010; **31**: 441-450.
48. Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Med Scien Sports Exerc* 2010; **42**: 304-313.
49. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutrit, Metabol Cardiovasc Dis* 2010; **20**: 608-617.
50. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; **53**: 294-305.
51. Kirk EP, Donnelly JE, Smith BK, Honas J, Lecheminant JD, Bailey BW. Minimal resistance training improves daily energy expenditure and fat oxidation. *Med Scien Sports Exerc* 2009; **41**: 1122-1129.
52. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Archiv Phys Med Rehab* 2005; **86**: 1527-1533.
53. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1997; **24**: 321-336.
54. Argiles JM, López-Soriano J, Almdendro V, Busquets S, López-Soriano FJ. Cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue: A link with obesity? *Med Resear Rev*. 2005; **25**: 49-65.
55. Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerscheider T, Pilegaard H, Pedersen BK. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle: Effect of exercise and muscle fiber type composition. *J Physiol* 2007; **584**: 305-12.
56. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotech* 2010; **5202**: 525-58.
57. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, Nevitt M, Harris TB. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: The Health ABC Study. *Journal of Gerontology A. Biolog Scien Med Scien* 2002; **57**: 326-32.
58. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB, Colbert LH, Pahor M, Rubin SM, Tylavsky FA, Visser M; Health ABC Study. Higher inflammatory marker levels in older persons: Associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Geront A. Biolog Scien Med Scien* 2009; **64**: 1183-9.
59. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow JR Jr, Jackson AW, Sjostrom M, Blair SN. Association between muscular strength and mortality in men: Prospective cohort study. *BMJ* 2008; **337**: 439-453.
60. Ruiz JR, Ortega FB, Wärnberg J, Moreno LA, Carrero JJ, González-Gross M, Marcos A, Gutierrez A, Sjostrom M. Inflammatory proteins and muscle strength in adolescents: The Avena study. *Archiv Pediat Adolesc Med* 2008; **162**: 462-8.
61. Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Med Scien Sports Exerc* 2010; **42**: 304-13.
62. Chumlea WC, Guo SS, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL, Heymsfield SB, Lukaski HC, Friedl K, Hubbard VS. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. *Internat J Obesi Relat Metab Disor* 2002; **26**: 1596-609.
63. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, Seron P, Ahmed SH, Rosengren A, Kelishadi R, Rahman O, Swaminathan S, Iqbal R, Gupta R, Lear SA, Oguz A, Yusoff K, Zatonska K, Chifamba J, Igumbor E, Mohan V, Anjana RM, Gu H, Li W, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study investigators. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet* 2015; **18**; **386**: 266-273.
64. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Internat J Epidemiol* 2007; **36**: 228-35.
65. Rantanen T, Harris T, Leveille SG, Visser M, Foley D, Masaki K, Guralnik JM. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol Biolog Scien Med Scien* 2000; **55**: M168-73.
66. Artero EG, Lee DC, Lavie CJ, Espana-Romero V, Sui X, Church TS, Blair SN. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *J Cardiopulm Rehab Prevent* 2012; **32**: 351-8.
67. Lopez-Jaramillo P, Cohen DD, Gómez-Arbelaes D, Bosch J, Dyal L, Yusuf S, Gerstein HC; for the ORIGIN Trial Investigators. Association of handgrip strength to cardiovascular mortality in pre-diabetic and diabetic patients: A sub-analysis of the ORIGIN trial. *Internat J Cardiol* 2014; **172**: 458-461.
68. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Eng J Med* 2012; **367**: 319-328.
69. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, et al. Italian Diabetes Exercise Study (IDES)

- Investigators. Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators: changes in physical fitness predict improvements in modifiable cardiovascular risk factors independently of body weight loss in subjects with type 2 diabetes participating in the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Diabet Care* 2012; **35**: 1347–54.
70. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002; **288**: 1994–2000.
71. Aadahl M, Beyer N, Linneberg A, Thuesen BH, Jørgensen T. Grip strength and lower limb extension power in 19–72-year-old Danish men and women: the Health 2006 study. *BMJ Open* 2011; **1**: e000192.
72. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003; **107**: 2435–2439.
73. Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and body mass Index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Archiv Intern Med* 2005; **165**: 2114–2120.
74. Shrier I. Muscle strength and body size and later cerebrovascular and coronary heart disease. *Clini J Sport Med* 2010; **20**: 131.
75. Heshka S, Ruggiero A, Bray GA, Foreyt J, Kahn SE, Lewis CE, et al. Altered body composition in type 2 diabetes mellitus. *Intern J Obes (Lond)* 2008; **32**: 780–787.
76. Moon SS. Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009–2010. *Endocr J* 2014; **61**: 61–70.
77. Mainous III AG, Tanner RJ, Anton SD, Jo A. Grip Strength as a marker of hypertension and diabetes in healthy weight adults. *Ameri J Preven Med* 2015; **49**: 850–858.
78. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, Tylavsky FA, Newman AB. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: The health, aging, and body composition study. *Diabetes* 2006; **55**: 1813–1818.
79. Wander PL, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Kahn SE, Fujimoto WY. Greater hand-grip strength predicts a lower risk of developing type 2 diabetes over 10 years in leaner Japanese Americans. *Diabet Resea Clin Pract* 2011; **92**: 261–264.
80. Katzmarzyk PT, Craig CL, Gauvin L. Adiposity, physical fitness and incident diabetes: the physical activity longitudinal study. *Diabetologia* 2007; **50**: 538–544.
81. Kim CH, Kim HK, Kim EH, Bae SJ, Park JY. Association between changes in body composition and risk of developing type 2 diabetes in Koreans. *Diabet Med* 2014; **31**: 1393–1398.
82. Li JJ, Gary A, Wittert GA, Vincent A, Atlantis E, Shi Z, Appleton SL, Hill CL, Jenkins AJ, Januszewski AS, Adams RJ. Muscle grip strength predicts incident type 2 diabetes: Population-based cohort study. *Metab Clin Exper* 2016; **65**: 883–892.
83. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Kutty VR, Lanas F, Hui C, Quanyong X, Zhenzhen Q, Jinhua T, Noorhassim I, AlHabib KF, Moss SJ, Rosengren A, Akalin AA, Rahman O, Chifamba J, Orlandini A, Kumar R, Yeates K, Gupta R, Yusufali A, Dans A, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Poirier P, Heidari H, Zatonska K, Iqbal R, Khatib R, Yusuf S. Reference ranges of handgrip strength from 125,462 healthy adults in 21 countries: a prospective urban rural epidemiologic (PURE) study. *J Cach Sarcop Musc*. 2016 Apr 12. doi: 10.1002/jcsm.12112. [Epub ahead of print]
84. Cohen DD, Gomez-Arbelaez D, Camacho PA, Pinzon S, Hormiga C, Trejos-Suarez J, Duperly J, Lopez-Jaramillo P. Low muscle strength is associated with metabolic risk factors in Colombian children: The ACFIES study. *PLOS ONE* 2014; **9**: e93150. doi: 10.1371/journal.pone.0093150.
85. Otero J, Cohen DD, Herrera VM, Camacho PA, Bernal O, Lopez-Jaramillo P. Sociodemographic factors related to handgrip strength in children and adolescents in a middle income country: The SALUS study. *Amer J Hum Biol* 2016 Jul 17. Doi: 10.1002/ajhb.22896. [Epub ahead of print].
86. Gomez-Arbelaez D, Camacho PA, Cohen DD, Rincón-Romero K, Alvarado-Jurado L, Pinzón S, Duperly J, López-Jaramillo P. Higher household income and the availability of electronic devices and transport at home are associated with higher waist circumference in Colombian children: The ACFIES study. *Internat J Environ Resear Pub Health* 2014; **11**: 1834–1843.
87. Savell E, Gilmore AB, Sims M, Mony PK, Koon T, Yusuf K, Scott A, Lear SA, Seron P, Ismail N, Calik KBD, Rosengren A, Bahonar A, Kumar R, Vijayakumar K, Kruger A, Swidan H, Gupta R, Igumbor E, Afridi A, Rahman O, Chifamba J, Zatonska K, Mohan V, Mohan D, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Poirier P, Orlandini A, Li W, McKee M, Rangarajan S, Yusuf S, Chow CK. The environmental profile of a community's health: a cross-sectional study on tobacco marketing in 16 countries. *Bullet World Health Organiz* 2015; **93**: 851–861G.
88. Smyth A, Teo KK, Rangarajan S, O'Donnell M, Zhang X, Rana P, Leong DP, Dagenais G, Seron P, Rosengren A, Schutte AE, Lopez-Jaramillo P, Oguz A, Chifamba J, Diaz R, Lear S, Avezum A, Kumar R, Mohan V, Szuba A, Wei L, Yang W, Jian B, McKee M, Yusuf S; PURE Investigators. Alcohol consumption and cardiovascular disease, cancer, injury, admission to hospital, and mortality: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; **386**: 1945–1954.
89. Raina P, Sohail N, Oremus M, Shannon H, Mony P, Kumar R, Li W, Wang Y, Wang X, Yusoff K, Yusuf R, Iqbal R, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Kruger A, Chifamba J, Mohammadifard N, Darwish EA, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Seron P, Rangarajan S, Teo K, Yusuf S; PURE Investigators. Assessing global risk factors for non-fatal injuries from road traffic accidents and falls in adults aged 35–70 years in 17 countries: a cross-sectional analysis of the Prospective Urban Rural Epidemiological (PURE) study. *Inj Prevent*. 2016; **22**: 92–98.
90. Miller V, Yusuf S, Chow CK, Dehghan M, Corsi DJ, Lock K, Popkin B, Rangarajan S, Khatib R, Lear SA, Mony P, Kaur M, Mohan V, Vijayakumar K, Gupta R, Kruger A, Isolekile L, Mohammadifard N, Rahman O, Rosengren A, Avezum A, Orlandini A, Ismail N, Lopez-Jaramillo P, Yusufali A, Karsidag K, Iqbal R, Chifamba J, Oakley SM, Ariffin F, Zatonska K, Poirier P, Wei L, Jian B, Hui C, Xu L, Xiulin B, Teo K, Mente A. Availability, affordability, and consumption of fruits and vegetables in 18 countries across income levels: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet Glob Health*. 2016 Aug 23. pii: S2214-109X(16)30186-3. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30186-3. [Epub ahead of print]
91. Corsi DJ, Subramanian SV, Chow CK, McKee M, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kelishadi R, Kruger A, Lanas F, Lopez-Jaramillo P, Mony P, Mohan V, Avezum A, Oguz A, Rosengren A, Szuba A, Li W, Yusuf K, Yusufali A, Rangarajan S, Teo K, Yusuf S. Prospective Urban Rural Epidemiology study: Baseline characteristics of the household sample and comparative analysis with national data in 17 countries. *Amer Heart J* 2013; **166**: 636–646.
92. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, Bo J, Lou Q, Lu F, Liu T, Yu L, Zhang S, Mony P, Swaminathan S, Mohan V, Gupta R, Kumar R, Vijayakumar K, Lear S, Anand S, Wielgosz A, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Yusuf K, Ismail N, Iqbal R, Rahman O, Rosengren A, Yusufali A, Kelishadi R, Kruger A, Puoane T, Szuba A, Chifamba J, Oguz A, McQueen M, McKee M, Dagenais G; PURE Investigators. Cardiovascular risk and events in 17 low-, medium-, and high income countries. *N Eng J Med* 2014; **371**: 818–827.
93. Teo K, Lear S, Islam S, Mony P, Dehghan M, Li W, Rosengren A, Lopez-Jaramillo P, Diaz R, Oliveira G, Miskhan M, Rangarajan S, Iqbal R, Ilow R, Puno T, Bahonar A, Gulec S, Darwish EA, Lanas F, Vijayakumar K, Rahman O, Chifamba J, Hou Y, Li N, Yusuf S; Pure Investigators. Prevalence of a healthy lifestyle among individuals with cardiovascular disease in high-, middle- and low-income countries: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *JAMA*. 2013; **309**: 1613–1621.
94. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, Gupta R, Kelishadi R, Iqbal R, Avezum A, Kruger A, Kutty R, Lanas F, Lisheng L, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Oguz A, Rahman O, Swidan H, Yusuf K, Zatonski W, Rosengren A, Teo KK; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011; **378**: 1231–43.
95. Khatib R, McKee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, Wei L, Mony P, Mohan V, Gupta R, Kumar R, Vijayakumar K, Lear SA, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Yusuf K, Ismail N, Kazmi K, Rahman O, Rosengren A, Monsef N, Kelishadi R, Kruger A, Puoane T, Szuba A, Chifamba J, Temizhan A, Dagenais G, Gafni A, Yusuf S, for the PURE study investigators. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet* 2016; **387**: 61–69.
96. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; **310**: 959–968.
97. Camacho PA, Gomez-Arbelaez D, Molina DI, Sanchez G, Arcos E, Narvaez C, Garcias H, Perez M, Hdrnadez E, Duran M, Cure C, Sotomayor A, Rico A, David T, Cohen DD, Rangarajan S, Yusuf S, Lopez-Jaramillo P. Social disparities explain differences in hypertension prevalence, detection and control in Colombia. *J Hypert* 2016. In Press.
98. López-Jaramillo P, Coca A, Sánchez R, Zanchetti A. Hypertension Guidelines: Is It Time to Reappraise Blood Pressure Thresholds and Targets? Position Statement of the Latin American Society of Hypertension. *Hypertension* 2016; **68**: 257–62.

99. Lopez-Jaramillo P, Sanchez R, Diaz M, Cobos L, Bryce A, Parra-Carrillo JZ, Lizcano F, Lanas F, Sinay I, Sierra ID, Peñaherrera E, Bendersky M, Schmid H, Botero R, Urina M, Lara J, Foss M, Marquez G, Harrap S, Ramirez A, Zanchetti A, on behalf of the Latin America Expert Group. Latin America consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *J Hypert* 2013; **31**: 223-238.
100. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Eng J Med* 2016; **374**: 2009-2020.
101. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, Pais P, López-Jaramillo P, Leiter LA, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, Keltai M, Sliwa K, Peters RJ, Held C, Chazova I, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Sanchez-Vallejo G, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Gao P, Diaz R, Lonn E; HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Eng J Med* 2016; **374**: 2021-2031.
102. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Eng J Med* 2016; **374**: 2032-2043.
103. O'Donnell MJ, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, Yan H, Lee SF, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Lopez-Jaramillo P, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Yusuf K, Iqbal R, Ilow R, Mohammadifard N, Gulec S, Yusufali AH, Kruger L, Yusuf R, Chifamba J, Kabali C, Dagenais G, Lear SA, Teo K, Yusuf S, for the PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Eng J Med* 2014; **371**: 612-623.
104. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, Morrison H, Li W, Wang X, Di C, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Oguz A, Zatonska K, Yusufali AH, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Ismail N, Lanas F, Puoane T, Diaz R, Kelishadi R, Iqbal R, Yusuf R, Chifamba J, Khatib R, Teo K, Yusuf S, for the PURE Investigators. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Eng J Med* 2014; **371**: 601-611.
105. Mente A, O'Donnell MJ, Dagenais G, Wielgosz A, Lear SA, McQueen MJ, Jiang Y, Xingyu W, Jian B, Calik KBT, Akalin AA, Mony P, Devanath A, Yusufali AH, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Yusuf K, Rosengren A, Kruger L, Orlandini A, Rangarajan S, Teo K, Yusuf S. Validation and comparison of three formulae to estimate sodium and potassium excretion from a single morning fasting urine compared to 24-hour measures in 11 countries. *J Hypert* 2014; **32**: 1005-1015.
106. Lopez-Jaramillo P, Lopez-Lopez J, Lopez-Lopez C. Sodium intake recommendations: A subject that needs to be reconsidered. *Curre Hypert Revi* 2015; **11**: 8-13.
107. Lamelas P, Mente A, Diaz R, Orlandini A, Avezum A, Oliveira G, Lanas F, Seron P, Lopez-Jaramillo P, Camacho-Lopez P, O'Donnell MJ, Rangarajan S, Teo K, Yusuf S. Association of urinary sodium excretion with blood pressure and cardiovascular clinical events in 17,033 Latin Americans. *Amer J Hypert* 2016; **29**: 796-805.
108. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Li W, Lu Y, Yi S, Rensheng L, Iqbal R, Mony P, Yusuf R, Yusuf K, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Bahonar A, Yusufali A, Schutte AE, Chifamba J, Mann JFE, Anand SS, Teo K, Yusuf S, for the PURE, EPIDREAM, and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016; **388**: 465-475.
109. Lopez-Jaramillo P, Molina DI. The 20x20 Latin American Society of Hypertension target. *J Hypert* 2015; **33**: 189-190.
110. Olsen MH, Angell SY, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos J, Damasceno A, Delles C, Gimenez-Roqueplo AP, Hering D, Lopez-Jaramillo P, Martinez F, Perkovic V, Rietzchel ER, Schillaci G, Schutte AE, Scuteri A, Sharman JE, Watchell K, Wang JG. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: The Lancet Commission on hypertension. *Lancet* 2016, In Press.