

El síndrome metabólico en la población colombiana cursa con concentraciones aumentadas de marcadores inflamatorios, pero no de dimetilarginina asimétrica

Association of high concentrations of inflammatory markers but not so of asymmetric di-methyl-arginine with metabolic syndrome in the Colombian population

RONALD GARCÍA, SANDRA SILVA, FABIÁN RAMÍREZ, FEDERICO SILVA, MARITZA PÉREZ, PATRICIO LÓPEZ-JARAMILLO • BUCARAMANGA, SANTANDER

Resumen

Objetivo: el objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación existente entre concentraciones plasmáticas de N6-dimetil-L-arrginina asimétrica (ADMA), marcadores inflamatorios y la presencia de síndrome metabólico (SM) en una población colombiana de hombres jóvenes sin enfermedad cardiovascular establecida.

Métodos: ciento cuarenta y siete hombres jóvenes fueron reclutados del servicio sanitario del Ejército colombiano en un estudio transversal. Los criterios para el diagnóstico de SM del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) III, pero con un punto de circunferencia abdominal modificado (≥ 88 cms), fueron determinados en todos los participantes. Se realizaron determinaciones bioquímicas incluyendo glicemia en ayunas, perfil lipídico, proteína C-reactiva e insulina plasmática. Las concentraciones plasmáticas de ADMA y L-arginina fueron determinadas por cromatografía líquida de alta precisión (HPLC, Varian Star).

Resultados: la edad promedio de los participantes fue 28.89 ± 5.2 años. Treinta y siete pacientes (25.1%) reunieron criterios para el diagnóstico de SM. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de ADMA entre los sujetos con SM y los participantes sin SM (0.55 ± 0.18 vs 0.57 ± 0.19 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.2$). Se encontró una mayor concentración plasmática de proteína C-reactiva (2.6, IC 95% 1.7-3.4 vs 1.3, IC 95% 1.0-1.7 mg/L , $p<0.0001$) y un mayor conteo leucocitario (7.3 ± 2.3 vs $6.6 \pm 4.8 \times 10^9/\text{L}$, $p=0.0006$) en los sujetos con SM.

Conclusión: en contraste con los factores de riesgo cardiovascular clásicos y elevadas concentraciones de marcadores inflamatorios, la ADMA no parece estar implicada en el proceso etiopatológico del SM en nuestra población. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 85-91).

Palabras clave: *síndrome metabólico, factores de riesgo cardiovascular, ADMA, endotelio, óxido nítrico sintasa, inflamación.*

Abstract

Background: elevated plasma concentrations of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric di-methyl-arginine (ADMA) have been associated with metabolic syndrome, endothelial dysfunction and cardiovascular disease. The main aim of the present study was to evaluate the relationship between ADMA plasma concentrations, inflammatory markers and metabolic syndrome in young Colombian subjects without cardiovascular disease.

Methods: 147 young males recruited from the health service of the Colombian Army were included in a cross-sectional study. Criteria for the diagnosis of metabolic syndrome from the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) III but with a waist circumfer-

Dr. Ronald G. García G.: Coordinador Área Fisiología Autonómica Cardiovascular, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia (FCC); Dra. Sandra Silva: Asistente de Investigación, Instituto de Investigaciones, FCC; Dr. Fabián A. Ramírez: Coordinador Área Diseño y Desarrollo de Proyectos, Instituto de Investigaciones, FCC; Dr. Federico Silva: Neurólogo Clínico, Candidato a Maestría en Epidemiología, Subdirector Científico, Instituto de Investigaciones, FCC. Profesor, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Industrial de Santander; Dra. Maritza Pérez: Escuela de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada; Dr. Patricio López-Jaramillo: PhD, Director Instituto de Investigaciones, FCC. Bucaramanga, Santander.

Apoyo Financiero: Este estudio fue realizado gracias al apoyo financiero de Colciencias a los proyectos código No. 6566-04-10247 y N. 6566-04-12914. Conflicto de Intereses: Ninguno.

Correspondencia: Patricio López-Jaramillo MD, PhD. Director Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia, Calle 155 A No. 23-58, El Bosque sector E.

Floridablanca, Santander, Colombia, Tel.: 577-6396767 ext 331, 308, Fax: 577-6392744

E-mail: jplopezj@fcv.org

Recibido: 08/06/05 Aprobado: 10/08/05

ence cut-off point ≥ 88 cms, were determined in all the patients. Biochemical measurements including plasma fasting glucose, lipid profile, C-reactive protein and fasting insulin were performed. Plasma concentrations of ADMA and L-arginine were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC, Varian Star).

Results: the mean age of the subjects was 28.89 ± 5.2 years, 37 patients (25.1%) met the criteria for metabolic syndrome. No differences in ADMA concentrations were found between the subjects with and without metabolic syndrome (0.55 ± 0.18 vs 0.57 ± 0.19 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.2$). Higher concentrations of C-reactive protein (2.6 , 95%CI $1.7-3.4$ vs 1.3 , 95%CI $1.0-1.7$ mg/l , $p<0.0001$), and leukocytes (7.3 ± 2.3 vs $6.6 \pm 4.8 \times 10^9/\text{l}$, $p=0.0006$) were found in the subjects with metabolic syndrome.

Conclusion: in contrast to classical risk factors and inflammatory markers, ADMA does not seem to be implicated in metabolic syndrome in our population. These results support the hypothesis that metabolic syndrome may have distinct underlying causes in low and high-income populations. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 85-91*).

Key words: *metabolic syndrome, cardiovascular risk factors, ADMA, endothelium, nitric oxide synthase, inflammation.*

Introducción

En los últimos años se ha presentado una epidemia de enfermedades cardiovasculares en países en vías de desarrollo. En 1990 la proporción de muertes por enfermedades cardiovasculares que ocurrió en mayores de 70 años fue de 26.5% en países desarrollados, comparado con un 46.7% en países en vías de desarrollo (1). En Colombia la mortalidad por enfermedad cerebrovascular (ECV) aumentó de 63.7/100.000 en 1960 a 130.5/100.000 habitantes en 1991. Un análisis reciente demostró que la tasa de mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica en sujetos de 20 a 84 años aumentó de 75.9/100.000 entre 1980-84 a 97.3/100.000 habitantes entre 1990-96, un aumento aproximado de 2.4% por año (2).

Uno de los principales factores que contribuyen a este fenómeno es el denominado síndrome metabólico (SM), trastorno que comprende la existencia en un mismo individuo de varios factores de riesgo cardiovascular que incluyen alteraciones en el metabolismo de los lípidos, obesidad central, hiperglicemia e hipertensión arterial (3, 4). En Colombia, el segundo estudio de factores de riesgo para enfermedades crónicas (ENFRECII) reveló una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (24.7%), hipertrigliceridemia (28%), HDL disminuida (40%) y sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25$) (37%) (5). Estos resultados sugieren que el SM se constituye en el principal factor que explica la epidemia de enfermedades cardiovasculares en nuestra población, en la que hemos demostrado una mayor susceptibilidad para desarrollar SM (2, 6).

Se ha postulado que los factores implicados en el SM están asociados a disfunción endotelial, resultante de la disminución en la biodisponibilidad del NO como consecuencia de la acumulación de N^G - dimetil-L-arginina asimétrica (ADMA), el inhibidor endógeno de la NO sintasa (2, 7). Se ha propuesto además que las altas concentraciones de ADMA pueden ser el resultado de una síntesis incrementada o de una degradación disminuida (8). Se ha

demostrado que un incremento en el estrés oxidativo, situación con la que cursa el SM, lleva a un aumento en las concentraciones plasmáticas de ADMA por una disminución en su degradación (9, 10).

Se han reportado niveles elevados de ADMA en numerosas condiciones asociadas con disfunción endotelial y riesgo cardiovascular (11-16), datos que no han podido ser reproducidos en estudios realizados en nuestra población (17). De igual forma en la población caucásica se ha observado una asociación directa entre concentraciones elevadas de ADMA y resistencia a la insulina, relación que fue independiente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (18).

En el presente estudio evaluamos la asociación existente entre las concentraciones plasmáticas de ADMA y la presencia de factores de riesgo asociado a SM en una población colombiana de hombres jóvenes sin enfermedad cardiovascular establecida.

Material y métodos

Ciento cuarenta y siete hombres jóvenes fueron reclutados del servicio sanitario del Ejército colombiano en un estudio transversal. Fueron excluidos los sujetos con historia personal de diabetes mellitus, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica. Previamente a la toma de datos y a la realización de cualquier procedimiento del estudio, cada participante firmó un consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética Institucional.

Historia clínica

Se realizó una entrevista verbal enfocada a la detección de factores de riesgo cardiovascular, donde se interrogó acerca de antecedentes patológicos personales, farmacológicos y familiares. Se realizó además un examen físico completo con determinación de medidas antropométricas, según métodos estandarizados (19), vistiendo ropa ligera, sin zapatos y en ayunas. La presión arterial sistémica fue

medida teniendo en cuenta las recomendaciones de la American Heart Association (20); se tomó con un esfigmomanómetro de mercurio después de cinco minutos de reposo, en dos oportunidades espaciadas por cinco minutos cada toma, con el paciente sentado y en el brazo derecho. El peso se determinó con una balanza en bipedestación, aproximando el valor obtenido al 0,1 kg más cercano. La talla se obtuvo utilizando una cinta métrica con el paciente recto en bipedestación contra la pared. El perímetro de la cintura que fue usado para determinar obesidad central se midió en dos ocasiones en posición de pie con los brazos a los lados, con una cinta métrica estandarizada adherida a un peso que ejerce una fuerza de 750 g aplicada de manera horizontal en un punto medio entre la cresta iliaca y el reborde costal inferior, el resultado se aproximó al 0,1 cm más cercano. El índice de masa corporal se obtuvo dividiendo el peso por la talla al cuadrado (kg/m^2). En la totalidad de los sujetos participantes se determinó la presencia de los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico según lo establecido por el NCEP-ATPIII (4), el cual se define con la presencia de al menos tres de los siguientes criterios: circunferencia abdominal mayor de 102 cm, concentración sanguínea de triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL (≥ 1.7 mmol/L), colesterol de alta densidad (HDL) menor de 40 mg/dL (≤ 1.03 mmol/L), glicemia en ayunas igual o mayor a 110 mg/dL (≥ 6.1 mmol/L) y tensión arterial igual o mayor a 130/85 mmHg. El grado de obesidad central se calculó a partir de un punto de corte modificado de 88 cm, basados en resultados de estudios anteriores que mostraron que a menores valores de circunferencia abdominal que los reportados para población caucásica, nuestra población presenta mayor asociación a otros factores de riesgo cardiovascular (6).

Determinaciones bioquímicas

Al ingreso al estudio, se obtuvo de cada sujeto una muestra sanguínea de 10 cc de la vena antecubital, con un periodo previo de ayuno de 12 horas. Las muestras fueron centrifugadas durante 15 minutos y separadas en plasma, suero y *buffy coat*, y almacenadas a -80°C . Posteriormente una alícuota fue procesada inmediatamente, para determinación de concentraciones plasmáticas de glicemia y análisis de perfil lipídico usando el método enzimático colorimétrico (BioSystems BTS-330). Adicionalmente, en las muestras almacenadas se midieron concentraciones de proteína C reactiva (PCR) e insulina en plasma y suero respectivamente, mediante ensayo inmunométrico enzimático secuencial por quimioluminiscencia (IMMULITE Automated Analyzer, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA). Las concentraciones plasmáticas de ADMA fueron medidas usando cromatografía líquida de alta precisión (HPLC) por métodos previamente descritos (17).

Análisis estadístico

Todos los datos obtenidos fueron consignados en una base de datos (Excel, Microsoft, Redmond, USA). Los

datos descriptivos están expresados como promedio con desviación estándar (DE) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se usó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de los datos continuos. Para las comparaciones entre los dos grupos se evaluaron las diferencias entre variables continuas de distribución normal con la prueba t de Student y para aquéllas de distribución anormal con la prueba de Wilcoxon rank-sum. La prueba de Chi-square y la prueba exacta de Fischer (para frecuencias menores de cinco) fueron utilizadas para analizar diferencias entre variables categóricas. Se consideró una diferencia significativa cuando se obtuvo una $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el software Stata 8.0 (Stata Corp, 2003, USA)

Resultados

Se incluyeron 147 sujetos hombres con edad promedio de 28.89 ± 5.2 años. Las características generales de la población están descritas en la Tabla 1. Al evaluar la prevalencia de criterios del NCEP-ATPIII para SM se encontró que del total de pacientes incluidos, 42.34% presentaron niveles disminuidos de HDL, 39.42% concentraciones elevadas de triglicéridos, 34.03% cifras de tensión arterial elevadas y 2% presentaron niveles elevados de glicemia en ayunas. El 34.48% de los sujetos presentaron obesidad central de acuerdo con el punto de corte modificado para circunferencia abdominal. En conclusión 37 pacientes (25.1%) reunieron por lo menos tres de los criterios mencionados anteriormente para diagnóstico de SM.

Tabla 1. Características clínicas generales de los 147 sujetos participantes.

Características	Media \pm DE	IC 95%
Edad (años)	28,89 \pm 5,27	28,03 - 29,75
IMC (kg/m^2)	24,08 \pm 3,97	23,42 - 24,73
Cintura (cm)	83,32 \pm 10,11	81,66 - 84,98
Cadera (cm)	96,62 \pm 6,75	95,51 - 97,73
Índice c/c	0,86 \pm 0,06	0,85 - 0,87
PAS (mmHg)	119,2 \pm 12,64	117,11 - 121,28
PAD (mmHg)	77,6 \pm 11,23	75,75 - 79,45
PAM (mmHg)	91,46 \pm 11,24	89,61 - 93,32
Hemoglobina (gr/dL)	16,46 \pm 0,78	16,32 - 16,59
Hematocrito (%)	48,43 \pm 2,36	48,03 - 48,83
Leucocitos ($\times 10^9/\text{L}$)	6,8 \pm 4,3	6,1 - 7,6
Colesterol total (mmol/L)	4,77 \pm 1,02	4,59 - 4,94
HDL (mmol/L)	1,11 \pm 0,25	1,07 - 1,15
LDL (mmol/L)	2,86 \pm 0,89	2,71 - 3,01
TAG (mmol/L)	1,73 \pm 1,10	1,55 - 1,92
PCR (mg/L)	2,2 \pm 4,9	1,4 - 3,1
Glicemia (mmol/L)	4,8 \pm 0,62	4,7 - 4,9
Insulina (pmol/L)	46,0 \pm 24,48	41,7 - 50,4
Arginina ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	66,37 \pm 21,03	61,75 - 69,99
ADMA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	0,57 \pm 0,19	0,53 - 0,60

Los datos se encuentran expresados como media \pm desviación estándar (DE) e intervalo de confianza del 95% (IC95%). IMC, Índice de masa corporal, PAS, presión arterial sistólica, PAD, presión arterial diastólica, PAM, presión arterial media, HDL, lipoproteínas de alta densidad, LDL, lipoproteínas de baja densidad, TAG, triglicéridos, PCR, proteína C-reactiva, ADMA, dimetilarginina asimétrica.

Los sujetos con SM fueron significativamente más viejos que aquellos con menos de dos criterios del NCEP-ATPIII (32.01 ± 2.01 vs 27.53 ± 5.67 años, $p < 0.0001$). De igual forma los sujetos con SM mostraron un mayor IMC y una mayor relación cintura cadera (Tabla 2). También se evidenciaron mayores niveles plasmáticos en ayuno de insulina y de glicemia (Tabla 3).

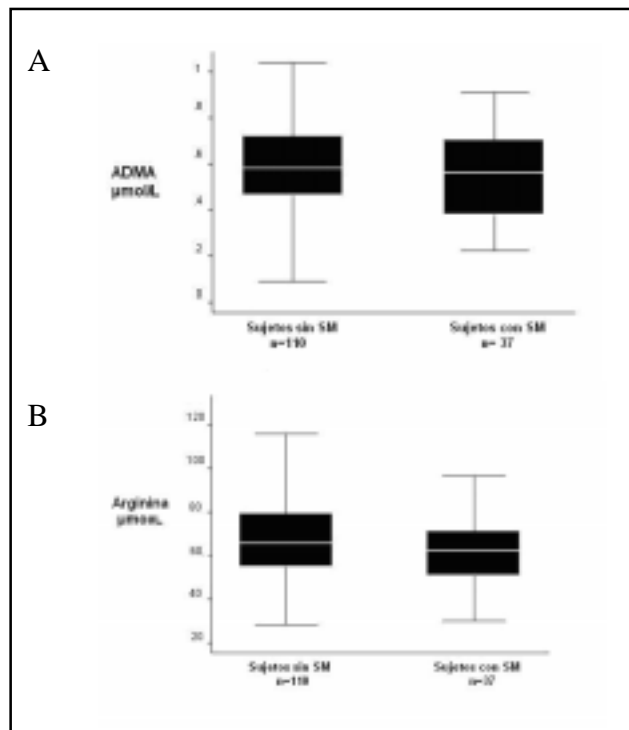


Figura 1. **A)** Concentraciones de dimetil arginina asimétrica (ADMA) en sujetos con y sin síndrome metabólico (MS), $p=0.26$. **B)** Concentraciones plasmáticas de L-arginina en sujetos con y sin síndrome metabólico (MS), $p=0.18$.

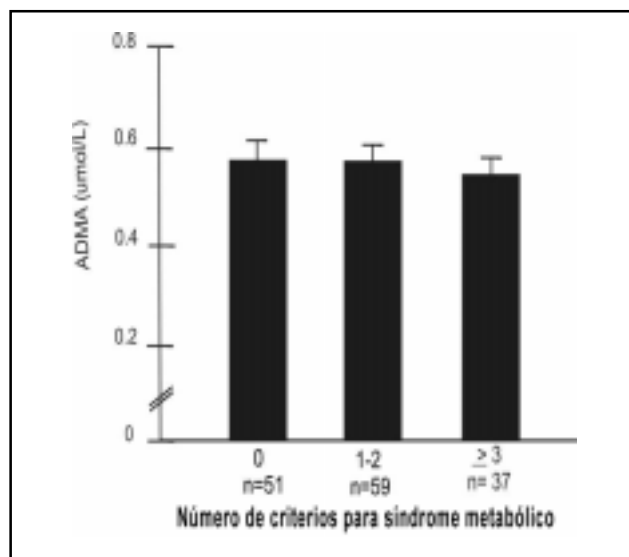


Figura 2. Concentraciones plasmáticas de ADMA en los sujetos participantes de acuerdo con el número de criterios del NCEP-ATPIII para diagnóstico de síndrome metabólico (MS).

Tabla 2. Características clínicas de los participantes diferenciados por la presencia de síndrome metabólico.

Característica	SM (n=37))	No SM (n=110)	Valor de p
Edad (años)	32,01 ± 2,01	27,53 ± 5,67	<0.0001
IMC	28,51 ± 3,21	22,35 ± 2,76	<0.0001
Cintura (cm)	95,25 ± 5,79	78,70 ± 7,11	<0.0001
Cadera (cm)	102,98 ± 6,31	94,13 ± 5,09	<0.0001
Índice c/c	0,925 ± 0,03	0,835 ± 0,04	<0.0001
PAS (mmHg)	128,78 ± 10,36	115,27 ± 10,98	<0.0001
PAD (mmHg)	86,41 ± 9,62	73,96 ± 9,55	<0.0001
PAM (mmHg)	100,54 ± 9,23	87,73 ± 9,51	<0.0001

Los datos están expresados como media ± DE. IMC= índice de masa corporal, PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica, PAM= presión arterial media.

Tabla 3. Características bioquímicas de los participantes diferenciados por la presencia de síndrome metabólico.

Característica	SM (n=37))	No SM (n=110)	Valor de p
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	7,3 ± 2,3	6,3 ± 1,7	0.0004
Colesterol total (mmol/L)	5,29 ± 1,00	4,57 ± 0,98	0.0001
HDL (mmol/L)	0,94 ± 0,14	1,17 ± 0,26	<0.0001
LDL (mmol/L)	3,20 ± 0,86	2,74 ± 0,88	0.0052
TAG (mmol/L)	2,88 ± 1,23	1,32 ± 0,67	<0.0001
PCR (mg/L)	2,6 ± 2,3	1,3 ± 1,6	0.0001
Glicemia (mmol/L)	5,54 ± 0,5	4,65 ± 0,59	<0.0001
Insulina (pmol/L)	66,0 ± 29,1	37,5 ± 16,8	<0.0001
Arginina (µmol/L)	62,65 ± 18,56	68,10 ± 21,68	0,1869
ADMA (µmol/L)	0,555 ± 0,18	0,579 ± 0,198	0,2607

Los datos están expresados como media ± DE. HDL, lipoproteínas de alta densidad, LDL, lipoproteínas de baja densidad, TAG, triglicéridos, PCR, proteína C-reactiva, ADMA, dimetilarginina asimétrica.

No se observaron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de ADMA y L-arginina entre los dos grupos evaluados (Figura 1). No se encontró ninguna relación entre el número de criterios del NCEP-ATPIII presentados y la concentración plasmática de ADMA (Figura 2).

Los sujetos con SM presentaron altas concentraciones de PCR y un mayor recuento leucocitario en relación con los demás participantes (Tabla 3). Después de ajustar por edad, las diferencias en PCR persistieron entre los dos grupos ($p=0.035$). Las concentraciones de PCR y el conteo leucocitario mostraron un incremento progresivo dependiendo del número de criterios de SM presentados (Figura 3).

Discusión

Existe múltiple evidencia que asocia las concentraciones elevadas de ADMA con el desarrollo de disfunción endotelial, aterogénesis y enfermedad cardiovascular (21). La importancia de la ADMA como factor promotor de la disfunción endotelial fue inicialmente reconocida por Vallance et al (11), quienes encontraron que pacientes con falla renal terminal cursaban con concentraciones elevadas de ADMA, las cuales fueron revertidas después del proceso de hemodiálisis. Posteriormente múltiples estudios han

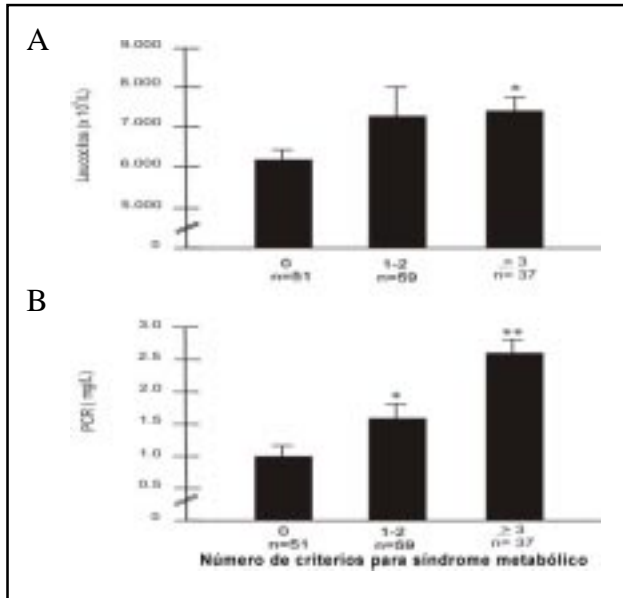


Figura 3. A) Cuento de leucocitos en los sujetos participantes de acuerdo con el número de criterios del NCEP-ATPIII para síndrome metabólico. * Diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con SM y aquél sin ningún criterio para SM. ($p=0.003$). **B)** Concentraciones de PCR en los sujetos participantes de acuerdo con el número de criterios del NCEP-ATPIII para síndrome metabólico. * Diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con 1 o 2 criterios para SM y aquél sin ningún criterio para SM. ($p=0.03$). ** Diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con SM y aquél sin ningún criterio para SM. ($p=0.0004$).

asociado en forma directa a la ADMA con la disfunción endotelial ocasionada por una gran variedad de factores de riesgo cardiovascular, dentro de los que se incluyen la hipertriglicéridemia, la hiperglicemia y la hipertensión arterial (12-16). Un estudio transversal realizado por Stühlinger et al (18) mostró que las concentraciones plasmáticas de ADMA se correlacionaban positivamente con la resistencia a la insulina, independiente de otros factores de riesgo en sujetos insulinoresistentes normotensos. Las concentraciones aumentadas de ADMA también fueron asociadas a la hipertriglicéridemia presentada por estos pacientes. En este mismo grupo el tratamiento con rosiglitazona mejoró la sensibilidad a la insulina y consecuentemente disminuyó las concentraciones plasmáticas de ADMA. En el presente estudio no encontramos ninguna asociación entre niveles de ADMA y la presencia de SM. Tampoco se encontraron diferencias entre sujetos con presencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hiperglicemia y obesidad y aquellos que no presentaban ningún criterio para SM. Esta discrepancia en los resultados obtenidos en poblaciones caucásicas y la nuestra, también ha sido reportada en mujeres preeclámpticas (17). Así, Savvidou et al (10) en un estudio realizado en mujeres embarazadas inglesas encontraron una relación significativa entre los niveles de ADMA y el desarrollo de preeclampsia. Estos resultados son similares a los reportados previamente por el mismo grupo (22, 23).

En el presente estudio, a diferencia de los realizados en población caucásica, no se observó diferencia en las con-

centraciones plasmáticas de ADMA entre sujetos con SM e individuos sanos. Además las concentraciones de ADMA no estuvieron asociadas con ninguno de los factores de riesgo cardiovascular estudiados. Este hecho, unido a los resultados previos en mujeres con preeclampsia, sugiere la existencia de factores adicionales que determinan una participación diferente de la ADMA en la disfunción endotelial entre las poblaciones de los países desarrollados y los países no desarrollados (24). Como analizamos en un reporte previo (16), las diferencias no se deben a una falta de poder de los estudios, ni a diferencias en el método empleado para la determinación de ADMA, tampoco a diferencias étnicas, pues un alto porcentaje de la población incluida en los estudios colombianos tienen un origen caucásico. Es posible, como se propuso para la preeclampsia, que en nuestra población la existencia de factores de riesgo cardiovascular de mayor impacto en países en vías de desarrollo, como la infección o la inflamación (2, 24), contribuyan a diluir el efecto que la ADMA sí tiene en poblaciones con mejores condiciones sanitarias y medioambientales.

Estudios realizados en sujetos con enfermedad arterial coronaria (EAC) (25) y con enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) (26) demostraron que los niveles plasmáticos de ADMA están asociados con la extensión y la severidad de la aterosclerosis. La razón L-arginina/ADMA en pacientes con EAC fue de 136.7:1, y 28.6:1 en aquéllos con EAOP. En nuestro estudio encontramos entre los sujetos con diagnóstico de SM una razón de L-arginina/ADMA de 117.3:1.

Es bien conocido que la ADMA es un inhibidor competitivo para la generación de NO a partir de L-arginina por la enzima saturable óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). La constante de afinidad (K_m) de la eNOS para L-arginina es de 2.9 $\mu\text{mol/L}$, y hasta el momento no existe evidencia alguna que soporte que la ADMA tenga una mayor afinidad por la eNOS, o un sistema de transporte más eficiente al interior de la célula. En estudios experimentales realizados en hombres saludables fue necesaria una inyección endovenosa de una dosis farmacológica de 3 mg/kg de ADMA para incrementar la presión arterial en un $6.0 \pm 1.2\%$ (27). Estos resultados demuestran que se requiere una gran cantidad de ADMA para inhibir la producción de NO, lo cual es poco probable con las razones de L-arginina/ADMA reportados en los estudios mencionados. Por lo tanto, es posible que las concentraciones de ADMA puedan ser un factor relacionado en forma incidental más que en forma causal con la disfunción endotelial asociada con los diferentes factores de riesgo cardiovascular y con la resistencia a la insulina.

Un hallazgo interesante en este estudio y que soporta nuestra propuesta del eventual papel que la infección y la inflamación desempeñarían, es la mayor concentración de PCR y leucocitos encontrados en los sujetos con SM, así como la falta de protagonismo en la población de los

países subdesarrollados. El SM y sus componentes han sido asociados a un estado de inflamación subclínica de bajo grado. El tejido adiposo es una fuente endógena de citoquinas proinflamatorias tales como la IL-6 y el TNF- α , las cuales son liberadas en la circulación estimulando la producción hepática de reactantes de fase aguda como la PCR, produciendo una inflamación sistémica de bajo grado que lleva a disfunción endotelial (28-30).

Bhagat et al (31) encontraron que la infección aguda y la consecuente inflamación pueden alterar la función del endotelio vascular, resultados que fueron replicados por Hingorani et al (32), quienes estudiaron voluntarios sanos a los que se les aplicó la vacuna para la fiebre tifoidea, los cuales desarrollaron una respuesta inflamatoria y citoquinemia, que se asoció ocho horas después de la vacunación a alteraciones de la función endotelial. Estos resultados junto a los de los estudios que han demostrado que la PCR predice la presentación de eventos coronarios (33) y que los niveles de PCR se correlacionan con la presencia de los factores de riesgo característicos del SM (34), son sugestivos de la existencia de una relación causal entre obesidad, factores de riesgo cardiovascular, inflamación e infección crónica, disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular. En un estudio realizado por nuestro grupo en población colombiana (muestra aleatorizada 300 sujetos mayores de 30 años), encontramos una tasa general de hipertensión del 46%. Posteriormente al dividir la población en cuartiles según los niveles de PCR y ajustar por otros factores de riesgo encontramos una prevalencia de hipertensión de 1.14, 1.36 y 1.56 veces mayor en sujetos en el segundo, tercero y cuarto cuartil de PCR en relación con el primer cuartil, lo que nos permitió proponer que la PCR puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial esencial (35).

Basados en los resultados discutidos creemos que la vía final por la cual aumenta el riesgo cardiovascular en sujetos con SM en nuestra población, puede originarse en la inflamación crónica de bajo grado asociada a infecciones crónicas y obesidad abdominal, la cual disminuye la producción de óxido nítrico (NO) endotelial (36) y aumenta la producción de superóxido (O_2^-), lo que lleva a un incremento en la generación de peroxinitrito ($ONOO^-$), radical libre altamente oxidante que da lugar a la generación de otros radicales libres como el hidroxilo (OH), los cuales son altamente citotóxicos y que si son generados en la pared vascular llevan a perpetuación de la disfunción endotelial (37-40).

En conclusión, los resultados del presente estudio sugieren que al menos en nuestra población el papel propuesto para la ADMA en la génesis del SM es muy poco probable. Aún más, la diferencia en nuestros datos en comparación con los estudios realizados en países desarrollados, apoya la hipótesis que el SM podría tener un proceso etiológico diferente para cada población. Así, el alto grado de infección crónica, los niveles elevados de citoquinas inflamatorias y una posible susceptibilidad étnica a presentar resistencia

a la insulina, serían los principales factores que contribuyen a la alta incidencia de SM observada en los países en vías de desarrollo, mientras que los factores clásicos de riesgo cardiovascular (con ADMA elevado), podrían ser la causa predominante en los países desarrollados. Esta propuesta requiere un estudio a gran escala, que compare los mecanismos que conducen a SM entre individuos de países desarrollados e individuos de países subdesarrollados.

Referencias

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001;104: 2855-64.
2. López-Jaramillo P, Casas JP, Bautista L, Serrano N, Morillo C. An integrated proposal to explain the epidemia of cardiovascular disease in a developing country: From Socio-economic factors to free radicals. *Cardiology* 2001;96:1-6.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
4. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of High Blood cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III. *JAMA* 2001;285: 2486-97.
5. Ministerio de Salud: III estudio nacional de salud bucal y II estudio de factores de riesgo de las enfermedades crónicas. Colombia, 1999.
6. Perez M, Casas JP, Cubillos LA, Serrano NC, Silva F, Morillo C, et al. Utility of the Waist Circumference as Screening Tool to Identify Colombian Subjects at Cardiovascular Risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10: 328-35.
7. Leiper J, Vallance P. Biological Significance of Endogenous Methylarginines That inhibit Nitric Oxide Synthases. *Cardiovasc Res* 1999;43:542-548.
8. Ito A, Tsao PS, Adimolan S, et al. Novel mechanism for endothelial dysfunction: Dysregulation N^G , N^G -dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999;99:3092-5.
9. Vallance P. Importance of asymmetrical dimethylarginine in cardiovascular risk. *Lancet* 2001;358: 2096-7.
10. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; 361: 1511-7.
11. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339:572-5.
12. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-6.
13. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode-Boeger SM, et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33:652-8.
14. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T, Katoh T, Takahashi K, Okumura K. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation* 2000; 101: 856-61.
15. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1201-3.
16. Boger RH, Bode-Boeger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-7.
17. Maas R, Boger RH, Schwedhelm E, Casas JP, Lopez-Jaramillo P, Serrano N, et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in Colombian women with preeclampsia. *JAMA* 2004;291:823-4.
18. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002;287:1420-6.
19. Standardization of anthropometric measurements. In: Lohman T, Roche A, Martorel R, eds. The Airle (VA) consensus Conference. Champaign, IL: Human Kinetics 1988: 39-80.
20. Pickering TG. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory

- blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad HOC. *Am J Hypertens* 1996; **9**: 1-11.
21. **Cooke JP.** Asymmetrical dimethylarginine: the uber marker. *Circulation* 2004; **109**: 1813-9.
 22. **Fickling SA, Williams D, Vallance P, Nussey SS, Whitley GS.** Plasma concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in normal pregnancy and preeclampsia. *Lancet* 1993; **342**: 242-3.
 23. **Holden DP, Fickling SA, Whitley GS, Nussey SS.** Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **178**:551-6.
 24. **Lopez-Jaramillo P, Garcia RG, Lopez M.** Preventing pregnancy-induced hypertension: are there regional differences for this global problem? *J Hypertens* 2005; **23**: 1121-9.
 25. **Lu TM, Ding YA, Charng MJ, Lin SJ.** Asymmetrical dimethylarginine: a novel risk factor for coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2003; **26**:458-64.
 26. **Böger RH, Bode-Böger S, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC.** Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; **95**: 2068-74.
 27. **Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al.** Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 1455-9.
 28. **Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al.** Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumour necrosis factor- α in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 4196-200.
 29. **Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS.** Omenthal and subcutaneous adipose tissue of obese subjects release interleukin-6. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:847-50.
 30. **Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB.** Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; **282**: 2131-5.
 31. **Bhagat K, Vallance P.** Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in humans veins in vivo. *Circulation* 1997; **96**:3042-7.
 32. **Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, et al.** Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000; **102**: 994-9.
 33. **Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR.** Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; **347**:1557-65.
 34. **Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al.** Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary Heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. *N Engl J Med* 1999; **341**: 410-8.
 35. **Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI.** Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension?. *J Hypertens* 2001; **19**: 857-61.
 36. **Mohamed F, Monge JC, Gordon A, Cernacek P, Blais D, Stewart DJ.** Lack of role nitric oxide (NO) in the selective destabilization of endothelial NO synthase m-RNA by tumor necrosis factor- α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; **15**: 52-7.
 37. **Yoshizumi M, Perrella MA, Burnett JC Jr, Lee ME.** Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res* 1993; **73**:205-9.
 38. **Lopez-Farre A, Caramelo C, Esteban A, Alberola ML, Millas I, Monton M, et al.** Effects of aspirin on platelet:neutrophil interactions: role of nitric oxide and endothelin-1. *Circulation* 1995; **91**:2080-8.
 39. **Latini R, Bianchi M, Correale E, Dinarello CA, Fantuzzi G, Fresco C, et al.** Cytokines in acute myocardial infarction: selective increase in circulating tumor necrosis factor, its soluble receptor and interleukin-1 receptor antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; **23**: 1-6.
 40. **Vallance P, Collier J, Bhagat K.** Infection, inflammation and Infarction: Does acute endothelial dysfunction provided a link?. *Lancet* 1997; **349**: 1391-2.